

Predicción neurohormonal de disfunción ventricular y enfermedad coronaria postinfarto

Juan M. Nogales, María E. Fuentes, Ángel Morales, León Martínez, Domingo Marzal y Rafael Alonso

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz. España.

Existen pocos datos acerca del comportamiento del péptido natriurético cerebral o tipo B en los pacientes con infarto agudo de miocardio. En este estudio evaluamos este aspecto mediante el análisis de los valores de péptido natriurético tipo B al alta de la unidad coronaria en 56 pacientes ingresados con el diagnóstico de infarto. Analizamos dichos valores en función de las características diferenciales de estos pacientes. Encontramos una asociación significativa entre los valores de péptido y los dos factores pronósticos a largo plazo más importantes en estos pacientes: la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la gravedad y extensión de la enfermedad coronaria, de los que el péptido natriurético tipo B es un buen predictor. Concluimos, por tanto, que los valores de péptido natriurético tipo B medidos al alta de la unidad coronaria proporcionan una importante información clínica y pronóstica en los pacientes con infarto agudo de miocardio.

Palabras clave: *Péptidos natriuréticos. Infarto de miocardio. Disfunción ventricular.*

Neurohormonal Prediction of Post-Infarction Ventricular Dysfunction and Coronary Disease

Little information is available about the potential role of brain (type B) natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. We therefore analyzed peptide levels, measured at discharge from our coronary care unit, in 56 patients admitted with a diagnosis of acute myocardial infarction. We examined peptide concentrations in the light of different features in our patients, and found a significant association between natriuretic peptide levels and the two most important prognostic factors: left ventricular ejection fraction, and the severity and extent of coronary disease. Type B natriuretic peptide was a good predictor of these features, and we conclude that concentration of type B natriuretic peptide, measured at discharge from the coronary care unit, provides important clinical and prognostic information in patients with acute myocardial infarction.

Key words: *Natriuretic peptides. Myocardial infarction. Ventricular dysfunction.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El péptido natriurético cerebral o tipo B (PNB) es un potente regulador neurohormonal con acción natriurética, vasodilatadora e inhibidora del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina. El PNB es secretado por el músculo cardíaco, principalmente ventricular, como respuesta a sobrecargas de presión y/o volumen¹. En la insuficiencia cardíaca (ICC), el PNB es un marcador de la activación neurohormonal y su determinación ha demostrado tener valor diagnóstico^{2,3}, pronóstico⁴ y de utilidad en control del tratamiento⁵. Sin embargo, los estudios sobre el comportamiento y la

relevancia clínica del PNB en el infarto agudo de miocardio (IAM) son escasos. En este contexto, los valores de PNB elevados se han relacionado con una mayor incidencia de ICC, disfunción sistólica, remodelado ventricular y, en general, peor pronóstico⁶⁻⁹. El objetivo de este estudio es evaluar la relación entre los valores de PNB al alta de la unidad coronaria (UCC) y las variables de interés en la estratificación de riesgo previa al alta hospitalaria en pacientes con IAM.

PACIENTES Y MÉTODO

Incluimos a 56 pacientes consecutivos, de edad ≤ 65 años ($53,6 \pm 9,4$ años), que fueron dados de alta de la UCC con el diagnóstico de IAM, según los nuevos criterios de definición¹⁰.

A todos se les determinó, al alta de la UCC, el valor plasmático de PNB. Se empleó un dispositivo de inmunoanálisis de fluorescencia (Triage BNP Test®, Biosite)

Correspondencia: Dr. J.M. Nogales Asensio.
Avda. Sinfoniano Madroñero, 19, 3.º C. 06011 Badajoz. España.
Correo electrónico: juanmanog@eresmas.com

Recibido el 5 de noviembre de 2003.
Aceptado para su publicación el 12 de enero de 2004.

TABLA 1. Características basales y clínicas de los pacientes

Variables clínicas (n = 56)	
Edad (años)	53,6 ± 9,46
Varón	49 (87,5%)
IAM anterior	18 (32%)
IAM inferior y/o posterior	32 (57%)
Otra localización	6 (11%)
SCA con elevación de ST	44 (78,6%)
SCA sin elevación de ST	12 (21,4%)
CK pico	1.258,4
Trombólisis	21 (38%)
ACTP primaria	2 (3,6%)
Coronariografía	44 (78,6%)
FE al alta	52,5 ± 13,9
Estancia hospitalaria (días)	11,7 ± 6,7
Muerte	1 (1,8%)
Antecedentes	
Fumadores	28 (50%)
Hipertensión	25 (44,6%)
Diabetes	13 (23,2%)
Hipercolesterolemia	21 (37,5%)
Cardiopatía isquémica	11 (19,6%)
Infarto de miocardio	9 (16,1%)
Péptido natriurético tipo B (PNB)	
Tiempo de medición (h)	60,64 ± 17,9
Valores (pg/ml)	318,2 ± 369,4

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; FE: fracción de eyección; IAM: infarto agudo de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; CK: creatinina.

que utiliza una tira reactiva que se pone en contacto con una muestra de sangre completa recogida por punción venosa periférica. La precisión, exactitud diagnóstica y estabilidad de este sistema ya han sido descritas³.

Se determinó la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), previa al alta hospitalaria, en todos los pacientes mediante al menos una de las siguientes técnicas: ecocardiografía bidimensional, ventriculografía con isótopos o ventriculografía de contraste. Se definió como disfunción ventricular sistólica una FEVI ≤ 40%. Se realizó una coronariografía según criterio del clínico responsable en 44 pacientes, y se consideraron significativas las lesiones ≥ 70%.

Análisis estadístico

Las variables se expresaron como media y desviación estándar en el caso de ser cuantitativas y como frecuencia absoluta y porcentaje en el caso de ser categóricas. La comparación de medias se realizó mediante la prueba de la t de Student en el caso de comparación de 2 medias y el análisis de la varianza en la comparación de varias medias. La asociación entre variables cuantitativas se analizó mediante regresión lineal. El análisis multivariable se realizó mediante regresión múltiple. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS, versión 11.0.

TABLA 2. Valores medios de péptido natriurético tipo B según las características basales y clínicas

Característica	Media PNB en los grupos (pg/ml)		p
	Sí	No	
Diabetes	533,77	253,02	0,015
Cardiopatía isquémica previa	639,8	239,6	0,024
Elevación ST en fase aguda	330,5	273,17	0,64
Killip máximo > I	728,8	139,2	< 0,0001
FE al alta ≤ 40%	683,4	196,4	0,003
Afección > 1 vaso	489,9	171,4	0,005

FE: fracción de eyección; PNB: péptido natriurético tipo B.

TABLA 3. Valores medios de péptido natriurético tipo B según el grado Killip, la disfunción ventricular izquierda y la enfermedad coronaria

	Casos (%)	PNB (pg/ml)	p
Killip máximo			
I	39 (69,6)	139,23	< 0,0001
II	8 (14,3)	546,75	
III	6 (10,7)	783,5	
IV	3 (5,4)	1.104,67	
Fracción de eyección al alta			
≤ 40%	14 (25%)	683,43	0,003
> 40%	42 (75%)	196,45	
Hallazgos coronariografía			
Sin lesiones significativas	7 (16,7%)	58,4	0,023
Enfermedad de 1 vaso	13 (31%)	232,2	
Enfermedad de 2 vasos	16 (38,1%)	441,5	0,0003
Enfermedad de 3 vasos	6 (14,3%)	619	
Lesión DA	19 (45%)	586,1	
Sin lesión DA	23 (55%)	133,5	

DA: descendente anterior; PNB: péptido natriurético tipo B.

RESULTADOS

Las características basales y clínicas al alta hospitalaria se muestran en la tabla 1. Se analizaron los valores de PNB en función de las características clínicas de los pacientes (tabla 2). Estos valores eran significativamente más elevados según la presencia de cardiopatía isquémica previa, diabetes mellitus (DM), ICC, disfunción ventricular izquierda o enfermedad coronaria extensa.

PNB, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección

En el análisis univariable existía una diferencia significativa entre los valores medios de PNB al alta de la UCC según la presencia y severidad de la ICC durante la estancia hospitalaria (grado Killip máximo alcanzado; $p < 0,0001$), y entre los valores medios de PNB de los pacientes clasificados según la presencia o no de disfunción ventricular izquierda (tabla 3).

En el análisis multivariable, el valor de PNB fue la única variable que se relacionaba con la fracción de

TABLA 4. Asociación de las distintas variables clínicas con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo al alta hospitalaria

Variables clínicas	Univariable, p	Multivariable, p
Edad (años)	0,93	0,25
Varón	0,45	0,45
Diabetes	0,24	0,61
Cardiopatía isquémica previa	0,36	0,30
IAM anterior	0,26	0,66
SCA con elevación de ST	0,17	0,15
PNB	< 0,0001	0,01
Killip	0,009	0,87

IAM: infarto agudo de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; PNB: péptido natriurético de tipo B.

eyección (FE) post-IAM ($p = 0,01$; tabla 4). Establecimos un modelo predictivo de la FE basado en los valores de PNB medidos al alta de la UCC mediante la regresión por pasos de todas las variables (edad, sexo masculino, DM, cardiopatía isquémica previa, IAM anterior, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, PNB y grado Killip máximo alcanzado) consideradas determinantes de dicho parámetro. La variable más predictora de la FE al alta fue el PNB ($FE = 59,26 - 0,02 \text{ PNB [pg/ml]}$). La introducción del resto de las variables clínicas en el modelo no aumentaba de forma significativa su poder predictivo.

La asociación lineal entre los niveles de PNB y la

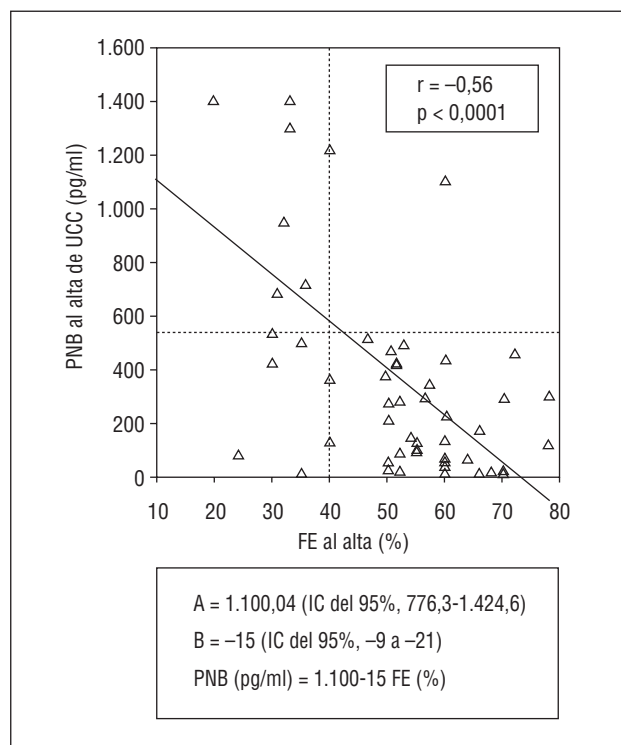


Fig. 1. Recta de regresión de los valores de péptido natriurético tipo B (PNB) con la fracción de eyección (FE) al alta de la unidad coronaria (UCC). A y B: coeficientes de la recta de regresión.

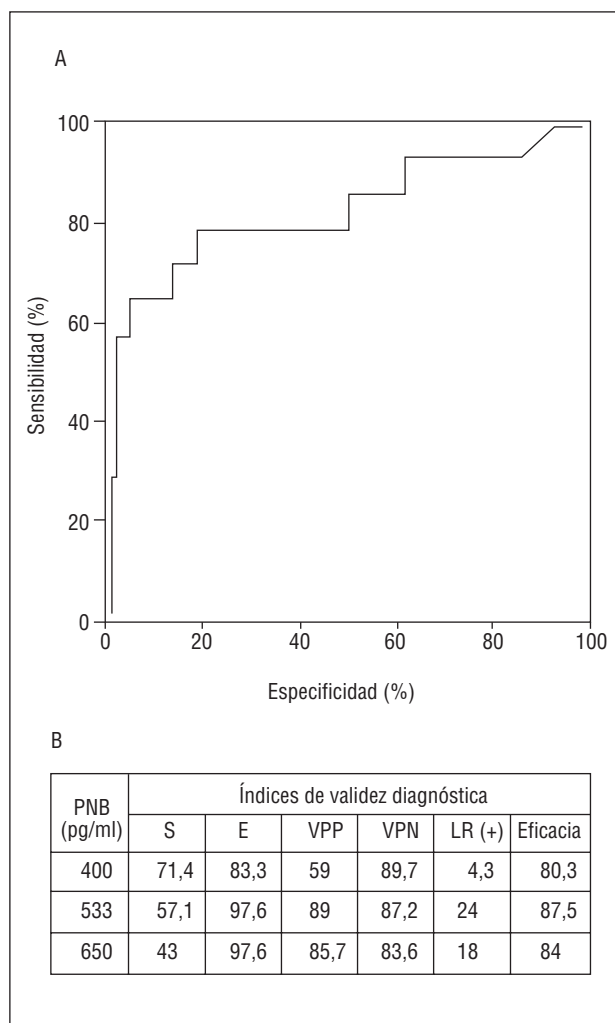


Fig. 2. A: curva ROC que indica los valores de PNB en el diagnóstico de disfunción ventricular izquierda ($FE \leq 40\%$). B: índices de validez diagnóstica para distintos puntos de corte. FE: fracción de eyección. E: especificidad; LR (+): *likelihood ratio* para positivo; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

FE al alta se muestra en la figura 1.

Analizamos la exactitud diagnóstica del PNB para la detección de pacientes con disfunción ventricular izquierda post-IAM, mediante curva ROC. El área bajo la curva fue de 0,82. El punto de corte óptimo fue 533 pg/ml. Los índices de validez diagnóstica para distintos puntos de corte se exponen en la figura 2.

PNB y extensión de la enfermedad coronaria

Se realizó una coronariografía en 44 pacientes (78,6% de la muestra). Los valores de PNB presentaron una clara relación con la extensión y severidad de la enfermedad coronaria, número de vasos enfermos y enfermedad significativa de la arteria descendente anterior (DA; tabla 3). En el análisis univariable, el número de vasos con lesiones significativas sólo estaba

relacionado con la presencia de DM, PNB y cardiopatía isquémica previa. Al ajustar por estas variables, el PNB era la única característica al alta de la UCC asociada de forma independiente con el número de vasos enfermos y enfermedad significativa de la DA ($p = 0,001$ y $p = 0,01$, respectivamente).

DISCUSIÓN

El descubrimiento de los péptidos natriuréticos supuso la confirmación del corazón como órgano endocrino, capaz de regular el estado hemodinámico de forma conjunta con otros órganos (sistema nervioso central, barorreceptores, riñón, etc.)¹. Así, el PNB ha demostrado ser un perfecto marcador del estado de activación neurohormonal en pacientes con ICC, donde su elevación es marcador de mal pronóstico de forma independiente de otras variables, como la edad, la FEVI o el sexo⁴.

Se sabe que en el IAM, los valores de PNB están aumentados en las primeras 24 h de evolución^{6,7}, con posterior estabilización en la fase subaguda, y que la edad avanzada es también causa de elevación del PNB¹¹. En varios estudios se concluye que la elevación del PNB en la fase subaguda del IAM identifica a un subgrupo de pacientes de peor pronóstico, con mayor incidencia de disfunción ventricular izquierda, ICC, remodelado ventricular y muerte, a medio y largo plazo⁶⁻⁹.

Es este estudio determinamos el PNB en la fase subaguda del infarto y en pacientes jóvenes; así, evitamos el pico plasmático precoz y la influencia de la edad.

Evidenciamos la asociación de los valores de PNB al alta de la UCC con la FEVI al alta hospitalaria. Este hecho, además del ya demostrado valor pronóstico a medio y largo plazo, lo convertiría en una herramienta útil en la selección de pacientes para la realización o priorización de un ecocardiograma en las UCC donde la disponibilidad de esta técnica no la haga extensible a todos los pacientes con IAM. Por supuesto, la determinación del PNB nunca podrá reemplazar al ecocardiograma, aunque sí priorizar su realización. Además, el valor de PNB parece relacionarse con la extensión y la severidad de la enfermedad coronaria (número de vasos enfermos y/o enfermedad de la DA), por lo que podría utilizarse como un marcador más que guiaría hacia el posterior manejo, invasivo o conservador, de estos pacientes.

El comportamiento del PNB en el IAM podría estar influido por ciertos tratamientos, al igual que sucede en la ICC, por la isquemia residual o por el tamaño del IAM, entre otros. Estos aspectos no han sido evaluados en este estudio y, aunque es probable que la conclusión no cambie, los pacientes con PNB alto tienen

una mayor disfunción ventricular izquierda y/o enfermedad coronaria extensa y podrían beneficiarse de una actitud invasiva en el manejo posterior.

Por tanto, de los resultados de nuestro estudio se concluye que la determinación de PNB al alta de la UCC, entre el segundo y el cuarto día post-IAM, es una técnica sencilla que proporciona importante información acerca de la situación clínica del paciente (ICC) y pronóstica (FEVI y extensión de la enfermedad coronaria) y, además, un marcador específico y de gran valor predictivo en la detección de disfunción ventricular post-IAM, lo que podría tener implicaciones en el manejo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
2. Osca J, Quesada A, Arnau MA, Osa A, Hervás I, Almenar L, et al. Péptido cerebral natriurético. Valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:7-15.
3. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
4. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1587-93.
5. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
6. 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.
7. 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.
8. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. *Heart* 1999;81:114-20.
9. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;135:21-8.
10. López-Palop R, Antolinos MJ, Pinar E, Saura D, Ruipérez JA, Valdés M. Utilización de los nuevos criterios diagnósticos de infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:923-7.
11. Cosín Aguilar J, Hernández Martínez A, Díez Gil JL, Capdevila Carbonell C, Salvador Sanz A, Diago Torrent JL, et al. Valor del nivel de NTproBNP en población adulta extrahospitalaria. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:236-44.