

VNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



NT~PROBNP EN EL  
SÍNDROME CORONARIO  
AGUDO. PRONOSTICO A  
CORTO Y LARGO PLAZO

TESIS DOCTORAL  
JAVIER MARTIN MOREIRAS

2015



VNIVERSIDAD DE SALAMANCA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

NT~PROBNP EN EL  
SÍNDROME CORONARIO  
AGUDO. PRONOSTICO A  
CORTO Y LARGO PLAZO

TESIS DOCTORAL  
JAVIER MARTÍN MOREIRAS

2015

DIRECTORES:

PROF. DR. D. PEDRO PABON OSUNA. PROFESOR TITULAR DE  
CARDIOLOGÍA DE LA VNIVERSIDAD DE SALAMANCA Y JEFE DE SECCION DE  
CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL VNIVERSITARIO DE SALAMANCA.

PROF. DR. D. FRANCISCO MARTÍN HERRERO. PROFESOR ASOCIADO DE  
CARDIOLOGÍA DE LA VNIVERSIDAD DE SALAMANCA Y MÉDICO ADJUNTO DEL  
SERVICIO DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL VNIVERSITARIO DE SALAMANCA.



D. PEDRO PABÓN OSUNA, Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo mi dirección por D. Javier Martín Moreiras, titulado “NT-PROBNP EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO. PRONÓSTICO A CORTO Y LARGO PLAZO”, reúne todas las condiciones de originalidad requeridas para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste a todos los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación en Salamanca, a 1 de Diciembre de 2015.

Fdo: D. Pedro Pabón Osuna



D. FRANCISCO HERRERO MARTÍN, Doctor en Medicina por la Universidad de  
Salamanca

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo mi dirección por D. Javier Martín Moreiras, titulado  
“NT-PROBNP EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO. PRONÓSTICO A  
CORTO Y LARGO PLAZO”, reúne todas las condiciones de originalidad requeridas para  
la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Salamanca..

Y para que conste a todos los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación en  
Salamanca, a 1 de Diciembre de 2015.

Fdo: D. Francisco Martín Herrero



## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo no se hubiera podido realizar sin la colaboración y ayuda de mucha gente. Quiero agradecer su colaboración especialmente:

Al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Salamanca y a mis compañeros, especialmente los de la Unidad de Hemodinámica, por permitirme compatibilizar la actividad asistencial con la realización de esta Tesis Doctoral. Gracias Javier, Ignacio, Alex y Juan Carlos. Gracias también a las enfermeras de la Unidad Coronaria del Servicio de Cardiología, por ayudarme en el pesado trabajo de la recogida de muestras.

Al Laboratorio de Bioquímica del Hospital Universitario de Salamanca, por el procesamiento de las muestras de NT-proBNP y por su disponibilidad absoluta. Gracias especialmente a Tamar, a María y a Marisa y a todos los técnicos del laboratorio.

Gracias a Pedro Pabón, por la idea, la dirección, la coordinación, el seguimiento y la corrección de este trabajo. Todos tus comentarios no han podido ser más acertados y han mejorado sistemáticamente el trabajo realizado.

Gracias a Cándido Martín Luengo, un referente y un apoyo constante. No creo que haya habido nadie con la misma insistencia que él para que escribiera esta Tesis durante los últimos años.

A Pedro Luis Sánchez por crear ilusión constantemente, por ser un gran estímulo desde el primer día.

A mi amigo Paco Martín Herrero, por ser el más grande; el mejor ejemplo que se puede tener laboral y personalmente. Por tu ayuda desinteresada y en cualquier circunstancia, por la codirección de esta Tesis, por tu compañerismo,... Maestro!

Gracias a mis padres, por ser un ejemplo desde la infancia y de los que estoy profundamente orgulloso.

Gracias a Blanca. Por tu paciencia y dedicación. Por todo!



**A mi familia...**



# ÍNDICE



---

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
1.1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: UNA EPIDEMIA EN EL SIGLO XXI.....	3
1.2. MANEJO ACTUAL DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO.....	7
1.2.1. Aspectos fisiopatológicos .....	7
1.2.2. Aspectos terapéuticos.....	12
1.3. MARCADORES BIOQUÍMICOS Y DE INFLAMACIÓN EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	14
1.3.1. Creatinquinasa y fracción MB .....	16
1.3.2. Troponinas cardíacas.....	17
1.3.3. Proteína C reactiva, Galactina-3, MCP-1 y otros marcadores inflamatorios .....	21
1.3.4. Estratificación integral del riesgo.....	22
1.4. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS.....	24
1.4.1. Tipos de Péptidos Natriuréticos .....	25
1.4.2. Receptores de los Péptidos Natriuréticos y mecanismos de degradación .....	29
1.4.3. Acciones de los Péptidos Natriuréticos.....	32
1.5. BNP Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	34
1.5.1. NT-proBNP en la Insuficiencia Cardíaca .....	37
1.5.2. NT-proBNP y Cardiopatía Isquémica.....	39

---

1.5.2.1. Marcador pronóstico en el infarto de miocardio .....	40
1.5.2.2. Péptidos natriuréticos en el contexto del síndrome coronario agudo .....	42
1.5.2.3. Péptidos natriuréticos en el contexto de la angina estable.....	46
1.5.3. NT-proBNP y otras cardiopatías.....	49
<b>2. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS .....</b>	<b>55</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>61</b>
3.1. PACIENTES.....	61
3.2. VARIABLES EVALUADAS AL INGRESO .....	62
3.2.1. Demográficas y clínicas.....	62
3.2.2. Factores de riesgo cardiovascular .....	62
3.3. MEDICACIÓN .....	63
3.3.1. Tratamientos previos al ingreso.....	63
3.3.2. Durante la hospitalización .....	63
3.4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS .....	64
3.4.1. Electrocardiograma.....	64
3.4.2. Evaluación de la función ventricular.....	65
3.4.3. Evaluación de la isquemia residual .....	65
3.4.4. Coronariografía.....	65
3.5. DATOS BIOQUIMICOS Y DE LABORATORIO.....	66
3.6. VARIABLES DE DESENLACE.....	67
3.6.1. Durante la fase precoz (Intrahospitalaria).....	67
3.6.2. Durante el seguimiento tardío.....	68

---

3.7. SEGUIMIENTO .....	68
3.8. DEFINICIONES .....	69
3.8.1. Angina de pecho inestable .....	69
3.8.2. Infarto de miocardio sin elevación del ST .....	69
3.8.3. Infarto de miocardio con elevación del ST .....	69
3.8.4. Hipertensión arterial .....	70
3.8.5. Dislipemia.....	70
3.8.6. Diabetes mellitus .....	71
3.8.7. Tabaquismo.....	71
3.8.8. Antecedentes familiares.....	71
3.8.9. Historia de cardiopatía isquémica previa.....	72
3.8.10. Accidente cerebral vascular.....	72
3.8.11. Vasculopatía periférica.....	72
3.8.12. Revascularización coronaria .....	72
3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	73
3.9.1. Variables cualitativas y cuantitativas.....	73
3.9.2. Análisis multivariante y supervivencia. ....	74
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>77</b>
4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA .....	77
4.1.1. Analítica descriptiva de la población global del estudio.....	77
4.1.2. Niveles de NT-proBNP y su relación con variables clínicas y analíticas .....	85
4.1.3. Analítica descriptiva y comparativa por subgrupos .....	93

---

4.2. PRONÓSTICO A CORTO PLAZO DEL NT-PROBNP .....	100
4.3. PRONOSTICO A LARGO PLAZO DEL NT-PROBNP .....	111
4.3.1. Mortalidad .....	113
4.3.2. Reingreso por síndrome coronario agudo.....	118
4.3.3. Reingreso por insuficiencia cardiaca .....	119
4.3.4. Evento combinado .....	120
4.3.5. Subanálisis en pacientes sin insuficiencia en el ingreso .....	121
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>127</b>
5.1. INTRODUCCIÓN .....	127
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	129
5.3. NIVELES DE NT-PROBNP Y SU RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS .....	131
5.4. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS .....	136
5.5. RELACIÓN DE LOS NIVELES DE NT-PROBNP CON EL PRONÓSTICO INTRAHOSPITALARIO .....	138
5.6. RELACIÓN DE LOS NIVELES DE NT-PROBNP CON EL PRONÓSTICO A LARGO PLAZO.....	144
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>156</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>161</b>

## **INDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1</b> Fisiopatología de los Síndromes Coronarios Agudos .....	10
<b>Figura 2</b> Definición Universal del Infarto de Miocardio .....	11
<b>Figura 3</b> Situaciones en las que se elevan los niveles de troponina.....	20
<b>Figura 4</b> Escalas de riesgo TIMI y GRACE .....	23
<b>Figura 5</b> Receptores de los Péptidos Natriuréticos y mecanismos de degradación.....	31
<b>Figura 6</b> Acciones de los péptidos natriuréticos .....	33
<b>Figura 7</b> Relación entre los niveles de BNP y la Edad.....	35
<b>Figura 8</b> Diagrama de flujo del estudio.....	78
<b>Figura 9</b> Diagrama de flujo del seguimiento .....	111

## **INDICE DE GRAFICOS**

<b>Gráfico 1</b> Clasificación de eventos coronarios .....	79
<b>Gráfico 2</b> Tratamientos previos.....	82
<b>Gráfico 3</b> Afectación Coronaria .....	84
<b>Gráfico 4</b> Relación de niveles de NT-proBNP con sexo (A) y edad (B) .....	86
<b>Gráfico 5</b> Correlación de NT-proBNP con IMC (A), FC (B), TAs (C) y TAd (D) .....	86
<b>Gráfico 6</b> Correlación de NT-proBNP con CK y CK-MB al ingreso (A-C) y máxima (B-D) .....	87
<b>Gráfico 7</b> Correlación de NT-proBNP con troponina al ingreso (A) y máxima (B).....	88

---

<b>Gráfico 8</b> Correlación de NT-proBNP con glucemia (A), creatinina (B), leucocitos (C) y plaquetas (D) .....	88
<b>Gráfico 9</b> Correlación de NT-proBNP con PCR (A) y Fibrinógeno (B).....	89
<b>Gráfico 10</b> Relación de NT-proBNP con HTA (A) y DM (B).....	89
<b>Gráfico 11</b> Relación de NT-proBNP con dislipemia (A) y tabaquismo (B) ...	90
<b>Gráfico 12</b> Relación de NT-proBNP con antecedentes familiares (AF) (A) y cardiopatía isquémica previa (B) .....	90
<b>Gráfico 13</b> Relación de NT-proBNP y tipo de cardiopatía isquémica previa	91
<b>Gráfico 14</b> Distribución por terciles de NT-proBNP y factores de riesgo cardiovascular clásicos.....	93
<b>Gráfico 15</b> Relación de NT-proBNP y afectación de tronco común (TC) o descendente anterior (DA) .....	101
<b>Gráfico 16</b> Relación entre NT-proBNP y número de vasos afectados, global (A) y por terciles (B) .....	102
<b>Gráfico 17</b> Relación entre NT-proBNP y uso de fibrinolítico, global (A) y por terciles (B) .....	102
<b>Gráfico 18</b> Relación de NT-proBNP y la estancia hospitalaria .....	103
<b>Gráfico 19</b> Terciles de NT-proBNP y tipo de revascularización coronaria..	104
<b>Gráfico 20</b> Terciles de NT-proBNP y angina recurrente y reinfarto.....	104
<b>Gráfico 21</b> Terciles de NT-proBNP y taquicardia ventricular y muerte súbita .....	105
<b>Gráfico 22</b> Terciles de NT-proBNP e insuficiencia cardiaca y edema agudo de pulmón.....	105
<b>Gráfico 23</b> Niveles de NT-proBNP y mortalidad intrahospitalaria.....	106
<b>Gráfico 24</b> Niveles de NT-proBNP y mortalidad a largo plazo.....	116

---

<b>Gráfico 25</b> Curva de Kaplan-Meier de mortalidad según terciles de NT-proBNP.....	116
<b>Gráfico 26</b> Afectación coronaria en el seguimiento .....	118
<b>Gráfico 27</b> Curva de Kaplan-Meier para el reingreso por nuevo evento coronario agudo según terciles de NT-proBNP.....	119
<b>Gráfico 28</b> Curva de Kaplan-Meier para el reingreso por insuficiencia cardíaca según terciles de NT-proBNP.....	120
<b>Gráfico 29</b> Curva de Kaplan-Meier para el evento combinado según terciles de NT-proBNP .....	121
<b>Gráfico 30</b> NT-proBNP y mortalidad a largo plazo en pacientes sin insuficiencia cardíaca durante el ingreso .....	122
<b>Gráfico 31</b> Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según terciles de NT-proBNP en pacientes sin desarrollo de insuficiencia cardíaca en el ingreso.....	123
<b>Gráfico 32</b> NT-proBNP y mortalidad a largo plazo en pacientes sin insuficiencia cardíaca durante el ingreso y fracción de eyección superior al 40%.....	124
<b>Gráfico 33</b> Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según terciles de NT-proBNP en pacientes sin desarrollo de insuficiencia cardíaca en el ingreso y fracción de eyección superior al 40%.....	124

---

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características demográficas de la población.....	79
<b>Tabla 2.</b> Antecedentes personales generales. ....	80
<b>Tabla 3.</b> Antecedentes personales cardiológicos .....	81
<b>Tabla 4.</b> Incidencias durante el ingreso.....	83
<b>Tabla 5.</b> Procedimientos durante el ingreso.....	83
<b>Tabla 6.</b> Determinaciones analíticas.....	84
<b>Tabla 7.</b> Marcadores de inflamación, daño miocárdico y NT-proBNP .....	85
<b>Tabla 8.</b> Variables clínicas y analíticas por terciles de NT-proBNP.....	92
<b>Tabla 9</b> Características demográficas según tipo de SCA .....	94
<b>Tabla 10</b> Antecedentes personales generales según tipo de SCA .....	95
<b>Tabla 11</b> Antecedentes personales cardiológicos según tipo de SCA.....	96
<b>Tabla 12</b> Incidencias durante el ingreso según tipo de SCA.....	96
<b>Tabla 13</b> Procedimientos durante el ingreso según tipo de SCA.....	97
<b>Tabla 14</b> Tratamientos recibidos durante el ingreso según tipo de SCA.....	98
<b>Tabla 15</b> Determinaciones analíticas según tipo de SCA .....	99
<b>Tabla 16</b> Marcadores de inflamación, daño miocárdico y NT-proBNP según tipo de SCA .....	100
<b>Tabla 17</b> Incidencias y procedimientos por terciles de NT-proBNP.....	101
<b>Tabla 18</b> Variables clínicas asociadas a la mortalidad intrahospitalaria.....	107
<b>Tabla 19</b> Variables analíticas asociadas a la mortalidad intrahospitalaria.....	108
<b>Tabla 20</b> Riesgo relativo de mortalidad intrahospitalaria. Análisis univariante.....	109
<b>Tabla 21</b> Hazard ratios de mortalidad intrahospitalaria (modelo 1) .....	109

<b>Tabla 22</b> Hazard ratios de mortalidad intrahospitalaria (modelo 2) .....	110
<b>Tabla 23</b> Hazard ratios de mortalidad intrahospitalaria (modelo 3).....	110
<b>Tabla 24</b> Eventos adversos e incidencias en el seguimiento. ....	112
<b>Tabla 25</b> Variables clínicas asociadas a la mortalidad a largo plazo .....	114
<b>Tabla 26</b> Variables analíticas asociadas a la mortalidad a largo plazo .....	115
<b>Tabla 27</b> Hazard ratios de mortalidad a largo plazo .....	117
<b>Tabla 28</b> Características de la población estudiada y de registros previos....	129



# **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**



## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

ACTP	Angioplastia coronaria transluminal percutanea
AF	Antecedentes familiares
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AIT	Accidente isquémico transitorio
ANP	Péptido natriurético atrial
ARA II	Inhibidores de los receptores de la angiotensina II
ATP	Adenosin trifosfato
BCIA	Balon de contrapulsación intra-aórtico
BNP	Péptido natriurético cerebral
CABG	Cirugía de derivación aortocoronaria
CI	Cardiopatía isquémica
CK	Creatininkinasa
CK-MB	Fracción MB de la creatininkinasa
CNP	Peptido natriurético tipo C
DAI	Desfibrilador automático implantable
DM	Diabetes mellitas
EAP	Edema agudo de pulmón
EC	Enfermedad coronaria
ECG	Electrocardiograma
ECV	Enfermedad cardiovascular
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
ETE	Ecocardiografía transeofáfrica
ETT	Ecocardiografía transtorácica
FC	Frecuencia cardiaca
FE	Fracción de eyección
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GMPC	Guanosina monofosfato cíclica
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICP	Intervencionismo coronario percutaneo
ICTUS	Accidente cerebrovascular agudo
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IL	Interleucinas
IMC	Índice de masa corporal
IRC	Insuficiencia renal crónica
mg/dL	Miligramos/decilitro
NT-proBNP	Fracción N-Terminal del péptido natriurético cerebral
NYHA	New York Heart Association
PCR	Proteína C reactiva
pg/mL	Picogramos/mililitro
PN	Péptidos natriuréticos
RNP	Receptores ligados a la guanil ciclasa
SCA	Síndrome coronario agudo
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
SEC	Sociedad Española de Cardiología
SNS	Sistema nervioso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TA	Tensión arterial
TAd	Tensión arterial diastólica
TAs	Tensión arterial sistólica

# INTRODUCCIÓN





# **1. INTRODUCCIÓN**

---

## **1.1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: UNA EPIDEMIA EN EL SIGLO XXI.**

Las enfermedades cardiovasculares, junto con el cáncer y la diabetes mellitus representan una verdadera pandemia en el siglo XXI. Aunque la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica ha descendido en las últimas cuatro décadas en los países desarrollados, sigue siendo la causa de aproximadamente un tercio de todas las muertes de sujetos de edad > 35 años(1).

En España, las enfermedades derivadas de la aterosclerosis representan la segunda causa de muerte en los varones y la primera en las mujeres(2). A pesar de que España se encuentra entre los países europeos con una menor mortalidad por cardiopatía isquémica en ambos sexos, datos del registro Recalcar(3) muestran que en el año 2010, el 31,2% del total de fallecimientos en nuestro país se atribuyó a las enfermedades cardiovasculares (ECV).

Dentro de las enfermedades cardiovasculares, los dos grupos que más contribuyen a la mortalidad son la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica. Ambas representan en su conjunto el 57,9% de la mortalidad cardiovascular total; el 30,7% por enfermedad coronaria, mayor en los varones (38,2%) que en las mujeres (24,3%), y el 27,2% por ictus, mayor en las mujeres (29,2%) que en los varones (25%). La tercera ECV que más muertes produce en nuestro país es la insuficiencia cardiaca, que en 2006 ocasionó

18.895 muertes, representando el 15,6% de la mortalidad cardiovascular total (el 11,8% varones y el 18,9% mujeres)(4).

La tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica aumenta de manera exponencial con la edad, representando la primera causa de muerte en la franja de edad superior a 45 años en el varón y 65 años en la mujer.

En EE.UU., cerca de un millón de pacientes al año sufren un infarto agudo de miocardio (IAM) y más de un millón de pacientes con sospecha de IAM ingresan cada año en unidades coronarias (UC). Pese a haber disminuido la mortalidad por IAM en un 30% durante la pasada década, su instauración sigue siendo un evento fatal casi en un tercio de los pacientes. Cerca del 50% de las muertes asociadas con IAM se producen en la primera hora del evento, y son atribuidas a arritmias potencialmente letales, siendo la más frecuente la fibrilación ventricular.

Se estima que cada año la enfermedad cardiovascular es reponsable de 4 millones de fallecimientos en Europa y 1,9 millones en la Unión Europea, la mayor parte por enfermedad coronaria (EC), lo que supone un 47% de todas las muertes en Europa y el 40% de la Unión Europea. Ello conlleva un coste total estimado de la enfermedad cardiovascular en Europa de 196.000 millones de euros anuales, aproximadamente el 54% de la inversión total en salud, y explica el 24% de las pérdidas en productividad(5).

En España existen algunos registros poblacionales de infarto agudo de miocardio como el Registro MÓNICA(6), el Registro IBÉRICA(7) o los

Registros PRIAMHO I y II(8,9). Posteriormente se han publicado los datos del Registro MASCARA(10) y más actualmente los del Registro DIOCLES(11).

El registro DIOCLES incluyó a 2.557 pacientes ingresados entre los meses de Enero y Junio de 2012 con sospecha de SCA en 44 hospitales españoles seleccionados al azar. La mortalidad hospitalaria fue del 4,1%, una cifra significativamente más baja que la descrita en el registro MASCARA, del 5,7%(12). De hecho, en España, las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria han disminuido de manera continuada durante los últimos 40 años, pero el número absoluto de muertes por enfermedad coronaria aumentó de 1980 a 2000 y se ha reducido de manera constante desde entonces(13).

El progresivo descenso de la mortalidad por cardiopatía isquémica tiene probablemente una explicación multifactorial. El desarrollo de las Unidades Coronarias en la década de los años 60 tuvo un fuerte impacto sobre la mortalidad del infarto de miocardio a expensas de la monitorización electrocardiográfica continua y la detección y tratamiento inmediato de las arritmias cardiacas potencialmente letales. Durante la década de los años 70, la aparición de nuevas técnicas de monitorización hemodinámica y particularmente del catéter de Swan-Ganz contribuyeron a un mejor conocimiento del perfil hemodinámico de los pacientes con infarto de miocardio y a un tratamiento más adecuado de la insuficiencia cardiaca durante el periodo agudo de la enfermedad.

A finales de la década de los años 70, el descubrimiento de la trombosis coronaria oclusiva como mecanismo final precipitante del infarto de

miocardio dio paso al tratamiento fibrinolítico, en un periodo cronológico universalmente conocido como la “*era trombolítica*” y que ha contribuido notablemente a reducir la mortalidad a corto y largo plazo. Más recientemente, el desarrollo de las técnicas de intervencionismo coronario han contribuido a optimizar la eficacia clínica de las terapias de reperfusión.

En los últimos 20 años hemos asistido a un cambio evolutivo desde un paradigma hemodinámico a otro neurohormonal, en el que adquieren progresiva importancia la activación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona, así como del papel de la inflamación en la fisiopatología del Síndrome Coronario Agudo. Esta nueva evolución del conocimiento ha conducido a la aplicación de nuevas terapias, como los fármacos betabloqueantes, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y más recientemente de las estatinas, que han contribuido al descenso de la morbimortalidad. Por último, en los últimos tiempos hemos asistido a un cambio sustancial en la incidencia y prevalencia del Síndrome Coronario Agudo, de modo que en la actualidad ha descendido notablemente la incidencia del SCA con Elevación del ST a expensas de un incremento del SCA sin Elevación del ST. Este hecho, junto a la aceptación de la nueva definición del infarto de miocardio, ha contribuido a reducir sustancialmente la mortalidad durante la fase aguda del infarto.

Llama la atención sin embargo, la ausencia de una reducción significativa en los últimos años de la letalidad en la fase pre-hospitalaria, relacionada principalmente con la prevención primaria, a la que habría que dedicar posiblemente más atención y esfuerzos(13).

Queda por tanto, pese a todo, mucho espacio que mejorar, tanto en la prevención como en el tratamiento del cuadro agudo. La mortalidad a corto plazo de los pacientes con IAM en los ensayos clínicos aleatorizados tiene un rango de 6,5% a 7% y en el Registro Nacional del Infarto de Miocardio de EEUU se acerca al 20%.

## **1.2. MANEJO ACTUAL DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

### **1.2.1. Aspectos fisiopatológicos**

La mayoría de los infartos de miocardio son debidos a la aterosclerosis coronaria, generalmente con trombosis coronaria sobreañadida, siendo múltiples, aunque mucho menos frecuentes, las causas sin aterosclerosis coronaria asociada. Hasta bien avanzada la década de los años 90, los pacientes con IAM eran clasificados en aquellos que desarrollaban onda Q en el ECG durante los días posteriores al proceso agudo y aquellos que no lo hacían. El término de “infarto con onda Q” era considerado prácticamente sinónimo de “infarto transmural”, mientras que los “infartos sin onda Q” se denominaban “infartos subendocárdicos”. Sin embargo esta clasificación no es útil a la hora de estratificar a los pacientes a su llegada al hospital, ni en el diseño de las terapias más apropiadas según el perfil del paciente. El estudio de la fisiopatología del IAM llevó a una reorganización de la presentación clínica hacia lo denominado actualmente como Síndrome Coronario Agudo (SCA).

El concepto de síndrome coronario agudo hace referencia a un síndrome clínico, cuya causa más frecuente aunque no única, es la aterosclerosis coronaria. En el momento actual, el SCA se clasifica en dos grandes grupos de acuerdo con la historia clínica y el electrocardiograma inicial: SCA con elevación del ST y SCA sin elevación del ST. La mayoría de los pacientes del primer grupo evolucionan hacia un infarto de miocardio con onda Q mientras que los del segundo grupo, lo harán hacia una angina inestable o hacia un infarto de miocardio sin onda Q, aunque una pequeña proporción de este segundo grupo, desarrollarán onda Q durante su evolución(14).

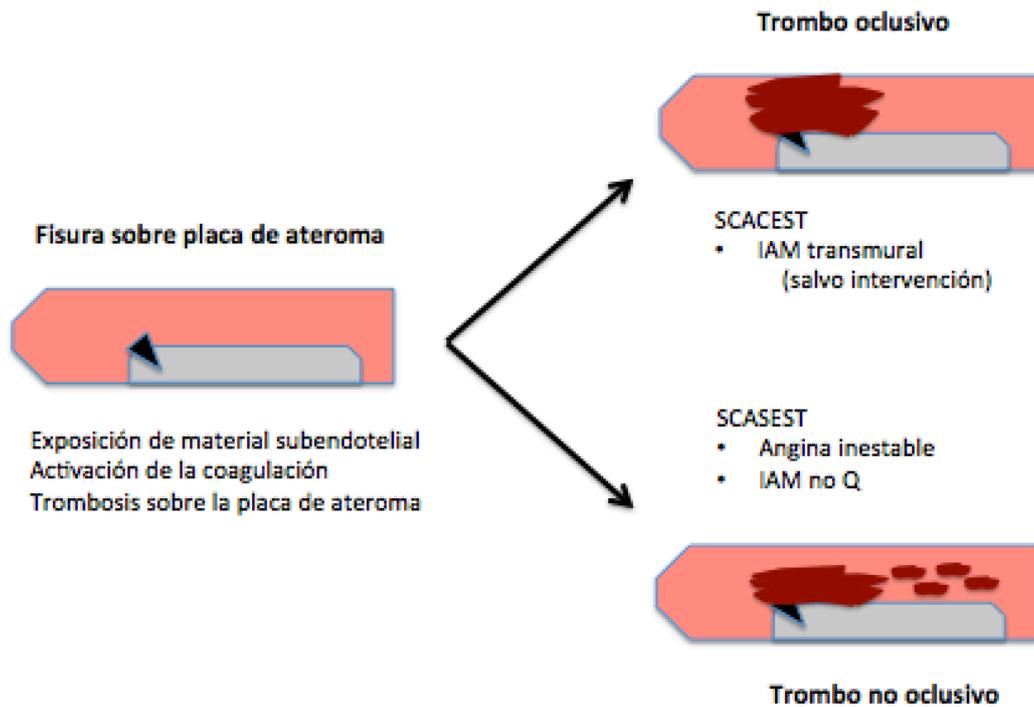
La rotura de la placa de ateroma se considera hoy en día el sustrato fisiopatológico más frecuente de los síndromes coronarios agudos. Con la ruptura de la placa, si se exponen una suficiente cantidad de sustancias trombogénicas, la luz de la arteria coronaria puede obstruirse mediante una combinación de fibrina, agregados de plaquetas y células rojas. El proceso dinámico de la rotura de la placa puede desarrollarse hacia un trombo oclusivo, produciendo típicamente un ascenso del segmento ST en el ECG. Las oclusiones completas producidas por trombo llevan a una zona de necrosis extensa, abarcando casi la totalidad de la pared ventricular dependiente de la arteria ocluida. El proceso de infarto altera la secuencia de repolarización, que se refleja con cambios en el complejo QRS. El 75% de los pacientes que inicialmente presentan elevación del segmento ST evolucionarán hacia una Q en el ECG, originando la denominación de “infarto con onda Q”.

Un 25% de los pacientes con elevación del segmento ST en el ECG no desarrollan onda Q, aunque frecuentemente se objetivan otras alteraciones, como el descenso en el voltaje de la onda R o la fragmentación del complejo QRS.

Los trombos no oclusivos y aquellos con una mayor composición plaquetaria, típicamente producen un descenso del segmento ST o inversión de la onda T en el ECG. La resolución del vasoespasmo transitorio (inducido mayoritariamente por tromboxano A<sub>2</sub> y la liberación de serotonina por parte de las plaquetas) o la lisis espontánea y restauración del flujo anterógrado dentro de la luz de la arteria coronaria en menos de 20 minutos generalmente no asocia evidencia histológica de necrosis, liberación de marcadores histológicos de necrosis o cambios persistentes en el ECG. Los episodios más prolongados y más graves de rotura de placa conllevan la liberación de marcadores biológicos de necrosis, pero en una cantidad inferior de área de necrosis en comparación con los pacientes con un infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

Los pacientes que no tienen elevación del segmento ST se clasifican inicialmente como infarto de miocardio sin elevación del segmento ST o angina inestable y la distinción entre ambos se fundamenta en la presencia o ausencia de marcadores biológicos de necrosis miocárdica detectados en suero, hallazgo que en el momento actual es posible en un gran número de pacientes, usando marcadores con gran sensibilidad como troponina I o troponina T, específicas del tejido miocárdico. La mayoría de los pacientes que presentan un IAM sin elevación del segmento ST no desarrollan una onda

Q en el ECG y en última instancia, se diagnostican de un infarto sin onda Q. Sin embargo, una minoría de los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST desarrollan una onda Q, por lo que su diagnóstico final pasa a ser un infarto de miocardio con onda Q.



**Figura 1** Fisiopatología de los Síndromes Coronarios Agudos

El ECG de 12 derivaciones sigue siendo por tanto, el elemento central y más importante del algoritmo, al dividir dos grupos de pacientes sobre los que actuamos de manera diferente. La presencia de onda Q o su ausencia, solamente distingue el daño ventricular asociado en extensión y las consideraciones pronósticas deben de tener en cuenta otros factores como son la existencia de infarto previo, la localización del infarto, la edad del paciente y el tamaño del infarto.

Este cambio en el manejo de los pacientes con infarto no es meramente semántico. Supone un cambio en el modo de afrontar la enfermedad coronaria, desde el síntoma a la enfermedad y no desde la enfermedad al síntoma. El concepto de SCA que engloba a diferentes entidades con un sustrato fisiopatológico común es muy útil como herramienta de trabajo para el desarrollo de estrategias terapéuticas y permite, de una manera eficaz, estratificar a los pacientes desde su llegada al Servicio de Urgencias.

En el año 2012, se ha propuesto el tercer convenio de clasificación del infarto de miocardio(15). La disponibilidad de análisis aún más sensibles para los marcadores de necrosis miocárdica ha hecho necesaria otra modificación, especialmente cuando esta necrosis se produce en pacientes gravemente enfermos, tras procedimientos de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o tras la cirugía cardíaca. La nueva clasificación se resume en la figura 2.

DEFINICIÓN UNIVERSAL DE INFARTO AGUDO DE MIOCÁRDICO					
IAM tipo 1 Espontáneo	IAM tipo 2 Secundario	IAM tipo 3 Muerte súbita	IAM tipo 4		IAM tipo 5 Post Cirugía
			4a post PCI	4b trombosis stent	

**Figura 2** Definición Universal del Infarto de Miocardio (15)

Se dividen 5 grupos. El primero agrupa a la definición clásica del infarto que se produce por la rotura, ulceración, fisura, erosión o disección espontánea de una placa de ateroma. El segundo grupo incluye los casos en los que el infarto se origina secundariamente a un desequilibrio isquémico.

También incluye este grupo a la elevación de marcadores de daño miocárdico debido a los efectos tóxicos directos de las altas concentraciones de catecolaminas endógenas o exógenas circulantes. Del mismo modo, el vasoespasmo y la disfunción endotelial pueden causar potencialmente infarto de miocardio, que se incluiría en este segundo grupo.

El tercer grupo incluye a los pacientes que sufren una muerte súbita. Estos pacientes muchas veces son difíciles de clasificar. Aquellos que en el contexto de muerte súbita, presentan características clínicas de isquemia miocárdica o nuevas alteraciones isquémicas en el ECG, se clasifican dentro de este grupo con el diagnóstico de infarto de miocardio fatal, incluso en ausencia de evidencia de elevación de biomarcadores cardiacos.

Los grupos 4 y 5 incluyen los infartos de miocardio que se producen asociados a los procesos de revascularización coronaria. La lesión miocárdica perioperatoria puede ocurrir en algunas fases de la instrumentación del corazón que se requiere durante los procedimientos de revascularización mecánicos, ya sea intervención coronaria percutánea –ICP- (grupo 4) o la cirugía de revascularización aortocoronaria –CABG- (grupo 5). Las subcategorías del infarto de miocardio relacionado con la ICP están relacionadas con el daño miocárdico periprocedimiento.

### **1.2.2. Aspectos terapéuticos**

Los pacientes con elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierda de reciente instauración son candidatos a terapias de reperfusión precoz, mecánica mediante angioplastia primaria si se puede efectuarla

precozmente, o mediante fibrinólisis, para en cualquier caso, restaurar lo antes posible el flujo en la arteria coronaria responsable del infarto. Los pacientes sin elevación del segmento ST no son candidatos a recibir tratamiento de reperfusión, ya que la evidencia de estudios previos ha demostrado que la terapia fibrinolítica en estos pacientes no es beneficiosa e incluso, puede ser perjudicial.

Con excepción de la terapia de reperfusión inicial, el tratamiento general del síndrome coronario agudo es similar en ambos grupos. Los pilares básicos del tratamiento del síndrome coronario agudo consisten en la terapia antitrombótica basada en el mecanismo patogénico de la enfermedad, así como el tratamiento antiisquémico complementario. Los tratamientos antitrombóticos que se utilizan son fundamentalmente la aspirina y la asociación de un segundo antiagregante, utilizando tienopiridinas (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) y la anticoagulación, con el fin todos ellos de estabilizar cuanto antes la placa de ateroma inestabilizada y prevenir la extensión del trombo o la reoclusión trombótica del vaso revascularizado. Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa actualmente son utilizados únicamente en la sala de hemodinámica para tratamiento de reperfusión urgente por síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, si se objetiva la presencia de marcada carga trombótica en la oclusión coronaria.

Los betabloqueantes, bloqueantes del sistema renina angiotensina (IECAs o ARA-II), estatinas y antialdosterónicos han demostrado también mejoría del pronóstico. Los calcioantagonistas y nitratos son más sintomáticos y sus beneficios en el pronóstico son limitados.

### **1.3. MARCADORES BIOQUÍMICOS Y DE INFLAMACIÓN EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.**

El dolor torácico constituye una de las causas más frecuentes de consulta en el servicio de urgencias. Se considera que en EEUU, hasta 8 millones de americanos son vistos en los servicios de urgencias cada año por dolor retroesternal y algo menos de la mitad (entre 2 y 3 millones) son ingresados en un hospital con el diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo. Además, se estima que hasta un 4% de los pacientes con IAM son dados de alta de forma inadecuada de un servicio de urgencias, siendo incluso la mortalidad de estos pacientes, aun mayor que la de los pacientes ingresados(16).

La población general, y mucho más concretamente los médicos de urgencias y los cardiólogos, deben identificar lo más precozmente posible los síntomas de un SCA, con el fin de iniciar lo más precozmente el tratamiento adecuado, debido a que la estrecha ventana de tiempo hasta el tratamiento es esencial en la evolución posterior de los pacientes. Los métodos terapéuticos tienen por tanto un mayor impacto en las primeras horas tras el inicio del evento.

En el mismo sentido y debido a la gran alarma social que causa la aparición de síntomas que pudieran parecer de origen coronario y que los recursos son limitados, los métodos diagnósticos y de despistaje de los SCA han de ser altamente sensibles, pero también específicos, posibilitando un

mejor balance coste-beneficio. Este objetivo es sin duda difícil de conseguir, debido a que en menos del 25% de los individuos ingresados en un hospital con dolor torácico presentan finalmente daño miocárdico(17).

Como se ha comentado anteriormente, el sustrato fisiopatológico que subyace en los SCA es la rotura de la placa de ateroma y la formación de un trombo que puede ser o no oclusivo y pese a que los mecanismo precisos que determinan la rotura de la placa todavía no están definidos de manera completa, se sabe que en los pacientes con un SCA se presenta una respuesta inflamatoria incrementada, con elevación de marcadores inflamatorios y una mayor activación de la cascada de la coagulación. Diferentes sustancias sufren una sobre-expresión que es medible por diversos medios en la sangre periférica. Actualmente, junto con la historia clínica y los electrocardiogramas seriados, constituyen la base del diagnóstico y clasificación de los SCA(15). Son los denominados biomarcadores. Tal es su grado de utilidad y su importancia en el manejo de los pacientes con un evento coronario agudo, que la OMS los incluyó dentro de los criterios clásicos para el diagnóstico de infarto de miocardio(18). Se exigía para ello al menos la presencia de dos de los siguientes factores: 1) antecedentes de molestia precordial de tipo isquémico, 2) cambios evolutivos en los electrocardiogramas seriados y 3) un incremento y posterior descenso de los marcadores cardíacos del suero.

Actualmente los biomarcadores de daño miocárdico son parte fundamental según el tercer convenio de clasificación de infarto de miocardio(15) y constituyen una herramienta útil para el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo. La necrosis miocárdica va

acompañada a la liberación de diversas macromoléculas, como enzimas, mioglobina y proteínas moduladoras de la contracción, que han sido evaluadas como marcadores potenciales para el diagnóstico de IAM. Los primeros en utilizarse como marcadores de necrosis miocárdica fueron la creatinquinasa (CK) y su isoenzima CK-MB(19). Actualmente, estos dos marcadores, junto con la troponina de alta sensibilidad son los más ampliamente utilizados.

### **1.3.1. Creatinquinasa y fracción MB**

El uso de creatinquinasa (CK) y su fracción MB se ha hecho ya rutinario y como hemos explicado, permite el diagnóstico de infarto de miocárdico. La sensibilidad de ambas es similar, aunque la CK-MB proporciona niveles de especificidad mayores. La forma MB de la CK constituye su tercera isoforma, que es una forma híbrida de sus dos primeras (suma de los monómeros: M y B) y se encuentra en el corazón. Sin embargo, varios investigadores han conseguido encontrar pequeñas cantidades de CK-MB en el músculo esquelético de adultos y se ha alegado que situaciones de daño muscular crónico, inflamación, traumatismos, así como enfermedades musculares hereditarias, pueden aumentar los niveles de CK-MB. Por tanto, los valores plasmáticos elevados de CK-MB como marcador diagnóstico para el infarto de miocardio se asocian con una incidencia muy baja de resultados falsos negativos siempre que las muestras se hayan obtenido en las primeras 48h dentro del inicio de los síntomas. Sin embargo, también existen resultados falsos positivos, pues pueden liberarse en diferentes circunstancias cantidades de CK-MB desde otros tejidos distintos del corazón.

### **1.3.2. Troponinas cardiacas**

La troponina es un complejo de tres proteínas, la C, la T y la I, y su función es regular la contracción muscular. La troponina T (la de mayor peso molecular) lleva ese nombre pues se une al complejo de tropomiosina del filamento delgado, mientras que la troponina I inhibe la actomiosina ATPasa y la troponina C es una subunidad ligada al calcio. El interés clínico de las isoformas T e I viene derivado de que son estructuralmente distintas en el músculo cardíaco que en el músculo esquelético. Así, se convierten en formas altamente específicas en la detección de daño miocárdico pues tras éste, las subunidades libres son las primeras en liberarse al torrente sanguíneo. Este daño miocárdico también se objetiva en situaciones ajenas al infarto de miocardio. Sin embargo, la cinética de su liberación, apareciendo niveles en sangre de Troponina T a las 4 horas del comienzo de los síntomas y permaneciendo elevados sus niveles durante varios días, con una curva cinética típica, permite una detección más precoz del daño miocárdico, que con la creatinquinasa y sus isoformas(20).

La medida de las troponinas cardiacas (Tn) se introdujo a comienzos de la década de los noventa. Las Tn fueron el primer biomarcador completamente cardioespecífico, motivo por el que han sustituido a lo largo de los años a la fracción MB de la creatinquinasa (CK-MB) como biomarcador de elección para el diagnóstico de pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio. Las isoformas cardiacas de troponina I (TnI) y T (TnT) tienen unas secuencias aminoterminales específicas que las diferencian de las isoformas del músculo esquelético. Esto permite detectar específicamente

mínimas concentraciones de Tn, lo que aumenta tanto su sensibilidad diagnóstica, como su rapidez en este diagnóstico. De hecho, actualmente, las determinaciones de la Tn desempeñan un papel clave en el diagnóstico, la estratificación del riesgo, el pronóstico y la guía del tratamiento en los pacientes con SCA(21).

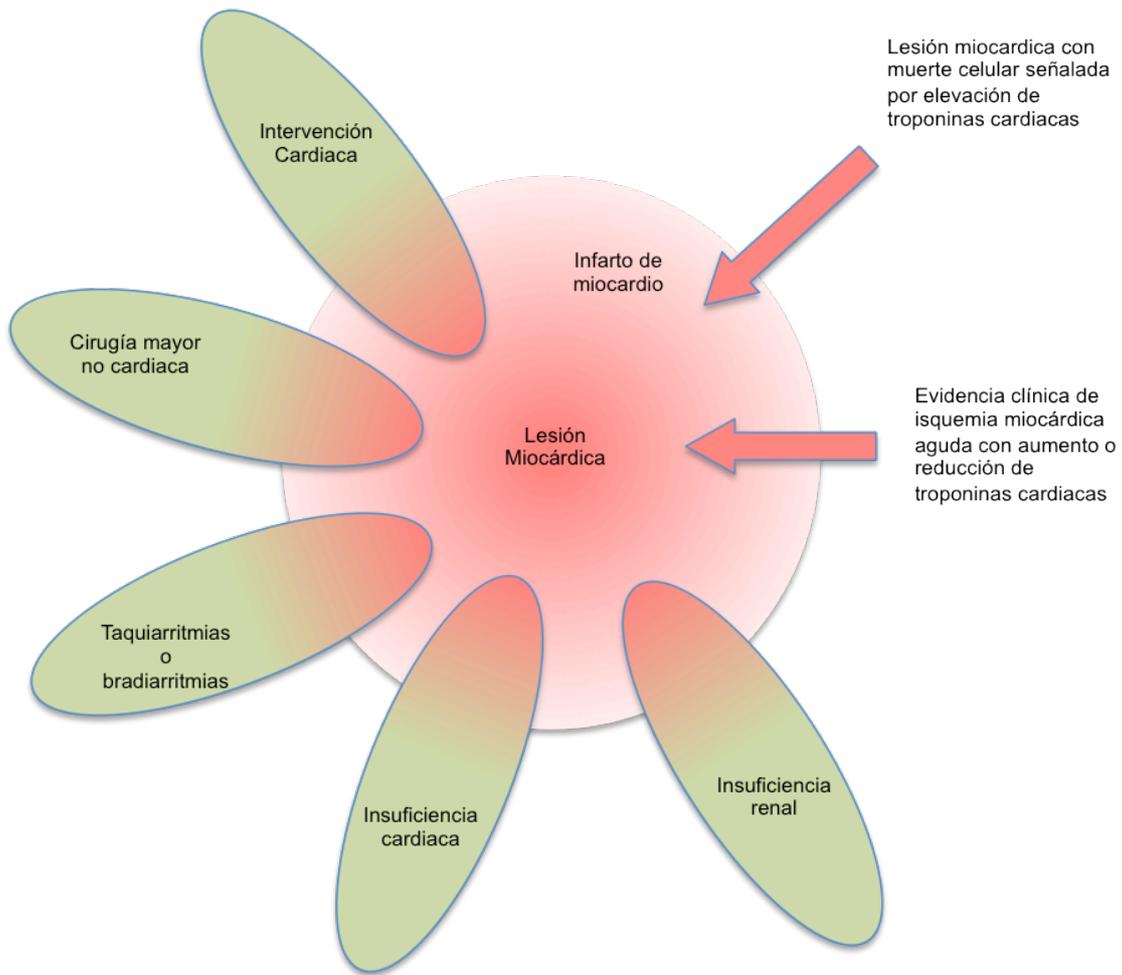
Los métodos iniciales para medir Tn han sido mejorados progresivamente. Al aumentar la sensibilidad analítica de los métodos se identificaba a un número más elevado de pacientes con mayor riesgo cardiovascular; esto motivó la necesidad de disponer de métodos aún más sensibles e indujo a los fabricantes a su desarrollo. Sin embargo, la coexistencia de métodos con diferentes sensibilidades para medir Tn se ha convertido en ocasiones en un motivo de confusión en su uso clínico, aunque cada paso sucesivo ha supuesto también una nueva mejora en el rendimiento clínico.

La denominación «métodos de alta sensibilidad» se utiliza para identificar a los métodos con una mejora del límite de detección, que se define analíticamente como la concentración mínima que puede diferenciarse de cero. Una concentración de cTn aumentada se define como un valor que supera el percentil 99 de la población normal de referencia (límite superior de referencia). Este percentil 99 discriminatorio se designa como el umbral de decisión para el diagnóstico de IAM y se debe determinar para cada prueba específica con el control de calidad adecuado en cada laboratorio(15).

La falta de estandarización de los kits comercializados, con distintas sensibilidades, hace imposible comparar los resultados entre hospitales para un mismo paciente, a no ser que se utilice el mismo kit con el mismo control de calidad en las mismas instituciones.

La evidencia histológica de la lesión miocárdica con necrosis también puede detectarse en condiciones clínicas asociadas con lesión miocárdica no isquémica. Se puede detectar pequeñas cantidades de lesión miocárdica con necrosis, asociadas a insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, miocarditis, arritmias, embolia pulmonar o procedimientos quirúrgicos coronarios o percutáneos sin incidentes. No se debe calificar estos casos como infarto de miocardio o una complicación de los procedimientos, sino como una lesión miocárdica.

Para establecer el diagnóstico de infarto de miocardio, se necesita un aumento o una reducción de los valores con al menos un valor por encima del umbral de decisión, combinado con una alta probabilidad pretest. Se necesita la demostración de un patrón que sube o baja para distinguir las elevaciones agudas de las crónicas en las concentraciones de Tn asociadas a la cardiopatía estructural. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca pueden presentar elevaciones crónicas significativas de la Tn, que pueden ser marcadas, tal y como se observa en muchos pacientes con infarto, pero no cambian de modo agudo.



**Figura 3** Situaciones en las que se elevan los niveles de troponina

Por consiguiente, la troponina no es tampoco la panacea en el diagnóstico y estratificación de los pacientes con síndrome coronario agudo, no solo por los diferentes niveles de sensibilidad aportados según el kit utilizado, sino también porque sus niveles de especificidad pese a ser altos, no alcanzan del 100%.

### **1.3.3. Proteína C reactiva, Galactina-3, MCP-1 y otros marcadores inflamatorios**

La proteína C reactiva (PCR), que ha suscitado gran interés en la investigación clínica, se ha mostrado como un excelente marcador pronóstico independiente en la enfermedad cardiovascular, útil en la valoración de los pacientes a su llegada a la unidad coronaria(22), aunque su asociación con la extensión de la enfermedad coronaria es débil, y su especificidad baja.

También se continúa buscando entre diferentes marcadores de inflamación, como la IL-10 y la IL-6, aquel marcador biológico con mayor sensibilidad y especificidad que ayude, en los pacientes con síndrome coronario agudo, a predecir la existencia o no de daño miocárdico precoz y definir pautas de actuación según sus niveles eficaces, para evitar la progresión hacia la necrosis miocárdica en estos pacientes.

Recientemente se ha postulado la utilidad de la Galectina-3, una proteína implicada en diversos procesos biológicos como la adhesión, activación, crecimiento, diferenciación y muerte celular, entre otros, en el diagnóstico y pronóstico a largo plazo de la enfermedad coronaria(23,24). Debido a su amplia gama de funciones biológicas, esta proteína está asociada al cáncer, inflamación, fibrosis, y enfermedades cardíacas y ha sido estudiada como marcador de rehospitalización en la insuficiencia cardíaca(25).

Asimismo, la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1)(26), que es uno de los factores principales de las *chemokinas*(27), implicado en la

migración de monocitos, ha demostrado jugar un papel crucial en la formación de la placa aterosclerótica. Polimorfismos en el gen de la región reguladora de MCP-1 incrementan la expresión de chemokinas, aumentando la susceptibilidad de enfermedad coronaria(28) y sus niveles plasmáticos circulantes son predictores de enfermedad coronaria y eventos cardiovasculares(29).

#### **1.3.4. Estratificación integral del riesgo**

El marcador ideal para estratificar el riesgo en el paciente individual posiblemente no existe, por lo que es necesario encontrar la combinación adecuada de los diferentes marcadores biológicos, estratificadores de la enfermedad coronaria y del evento vascular agudo. La evaluación precoz del riesgo en estos pacientes juega un papel central para poder decidir entre las diferentes alternativas terapéuticas, ya que los pacientes con riesgo elevado mejorarían su pronóstico con un tratamiento invasivo y no así los pacientes con un riesgo muy bajo, de manera que se reduciría la utilización de recursos innecesarios y se mejoraría el pronóstico de estos pacientes. Para ello se han generado escalas de riesgo que ayudan a definir cómo actuar con estos pacientes.

En este sentido, múltiples escalas se han utilizado, con mayor o menor éxito. La más utilizada hasta hace 10 años era la escala de riesgo TIMI (*thrombolysis in myocardial infarction*)(30,31). Puntuaciones más elevadas de esta escala, que incluye variables analíticas y clínicas que se han mostrado

independientes en el pronóstico de los pacientes, identifican pacientes con mayor riesgo de muerte y necesidad de revascularización en los 30 días siguientes a sufrir el evento coronario, y por tanto, susceptibles de ser manejados de una manera más agresiva.

Posteriormente se desarrolló la escala GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*)(32,33), que posee aplicación mas compleja, debido a que considera un mayor número de variables, algunas de ellas cuantitativas, a diferencia de la escala TIMI. Permite predecir la mortalidad por cualquier causa intrahospitalaria y durante los primeros 6 meses del alta tras sufrir un SCA.

### Escalas de Riesgo TIMI y GRACE

Escala TIMI (SCASEST)	Escala GRACE (SCASEST y SCACEST)
1. Edad mayor o igual a 65 años	1. Edad
2. Tres o mas factores de riesgo cardiovasculares	2. Presión arterial sistólica
3. Uso de aspirina en los 7 días previos	3. Frecuencia cardiaca
4. Antecedentes de estenosis coronaria $\geq$ al 50%	4. Creatinina
5. Desviación del segmento ST en el ECG inicial	5. Biomarcadores elevados
6. Dos o más episodios de angina en las 24h previas	6. Cambios en el segmento ST
7. Elevación de biomarcadores.	7. Parada cardiaca al ingreso
	8. Killip al ingreso

**Figura 4** Escalas de riesgo TIMI y GRACE

Varios estudios han validado el uso de estas dos escalas en la evaluación y capacidad pronóstica en los enfermos con síndrome coronario agudo. En un metaanálisis publicado en 2013, que agrupa 42 estudios de validación de las escalas TIMI y GRACE, se objetivó que aunque ambas escalas tienen adecuada capacidad de predicción, la escala GRACE tiene un mejor rendimiento, con mayor capacidad de discriminación que la escala TIMI(34).

## **1.4. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS**

Bold y colaboradores demostraron hace más de 20 años la existencia de un factor natriurético, del que se hablaba desde hacía tiempo y por tanto, la función endocrina del corazón(35,36). Los autores demostraron una relación hormonal entre el corazón y los riñones, pues al administrar extractos auriculares intravenosos a ratas, se producía un aumento en la excreción urinaria de sodio. Se comenzaba a entender la función endocrina del corazón y su descubrimiento llevó a la tipificación de los péptidos natriuréticos (PN)(37).

Las prohormonas precursoras para cada péptido son codificadas por genes separados, y la distribución y regulación tisular de cada péptido es única. Los PN son las hormonas principales para la defensa del organismo frente a la sobrecarga de volumen y la hipertensión. El péptido natriurético atrial (ANP) y el péptido natriurético cerebral, en inglés *brain* (BNP), son liberados en respuesta a una expansión volumétrica y sobrecarga de presión del corazón, y por lo tanto, están implicados ampliamente en la regulación de la presión arterial, volumen sanguíneo y balance de sodio. Son los antagonistas naturales de las hormonas del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y del sistema nervioso simpático (SNS) periféricamente y en el sistema nervioso central(38).

### 1.4.1. Tipos de Péptidos Natriuréticos

Existen tres miembros dentro de la familia de los péptidos natriuréticos: el ANP, el BNP y el CNP, o también llamados PN tipo A, PN tipo B y PN tipo C. El BNP (*Brain natriuretic peptide*) fue aislado en primer lugar en tejido cerebral porcino, lo que explica su nombre(39). Sin embargo su nombre lleva a error pues este PN se origina en el corazón y sus concentraciones más altas se encuentran en el miocardio. Tanto el BNP como el ANP son de origen miocárdico. El CNP por el contrario, se origina en el endotelio y a nivel del epitelio renal.

Los tres péptidos se caracterizan por una estructura común de 17 aminoácidos en anillo con una unión disulfuro entre dos residuos de cisteína y una alta homología entre diferentes péptidos (aproximadamente una homología del 77% entre el ANP y el BNP humano). Esta estructura en forma de anillo es esencial para la unión de receptores y la ruptura de este anillo lleva a la pérdida de la actividad fisiológica. Mientras que el ANP y BNP son principalmente hormonas circulantes con propiedades natriuréticas, vasodilatadores, inhibición renal, antimitóticas y lusitrópicas, el CNP actúa como factor paracrino con efectos vasorrelajantes y antiproliferativos sobre el tejido vascular pero sin las acciones natriuréticas(40).

El **ANP** o péptido natriurético atrial es producido principalmente en las aurículas cardiacas. Múltiples hormonas y neurotransmisores, como la endotelina, la arginina-vasopresina y catecolaminas, estimulan directamente la secreción de ANP. El ácido ribonucleico mensajero pro-ANP es más

abundante en las aurículas del corazón, donde se inicia el ANP. Pequeñas concentraciones de péptido atrial son producidas por el ventrículo en adultos normales, pero son más abundantes en ventrículos fetales y en neonatos. En la disfunción ventricular izquierda e hipertrofia ventricular, el ANP también se deriva del tejido ventricular. Un incremento de la tensión de la pared auricular, que refleja un incremento del volumen intravascular, es el estímulo dominante para la liberación del ANP. El producto genético primario es un precursor llamado prepro-ANP, que está formado por 151 aminoácidos en humanos y tiene una secuencia peptídica señal de 25 aminoácidos en su extremo aminoterminal. La prohormona pro-ANP (126 aminoácidos, también llamada  $\gamma$ -ANP) se almacena en gránulos dentro de los cardiomiocitos auriculares después de desprenderse del péptido señal.

La regulación de la liberación del ANP ocurre principalmente en la secreción hormonal. El ANP es principalmente una medida del estado del volumen extracelular con una respuesta muy rápida. Al secretarse, el pro-ANP es dividido por una proteasa ligada a la membrana (atriopeptidasa) en una porción C-terminal y otra N-terminal de una forma equimolar. Ambos fragmentos entran en la circulación. El ANP C-terminal (ANP o  $\alpha$ -ANP) está formado por 28 aminoácidos y es la hormona fisiológicamente activa. El pro-ANP N-terminal (pro-ANP NT) se presenta básicamente en la forma de alto peso molecular pro-ANP NT 1-98. El pro-ANP NT puede ser roto en fragmentos más pequeños (pro-ANP 1-30, 31-67 y 79-98) con efectos natriuréticos, diuréticos o vasodilatadores, aunque estos fragmentos no son capaces de unirse a receptores de PN específicos(20).

Se ha informado acerca de la presencia de fragmentos menores de pro-NT-ANP en plasma humano por parte de algunos investigadores, pero no ha podido ser confirmado por otros grupos. En pacientes con insuficiencia cardiaca, un dímero antiparalelo de  $\alpha$ -ANP,  $\beta$ -ANP, ha sido detectado en el miocardio y en plasma. El  $\beta$ -ANP es un producto tras el procesamiento del  $\alpha$ -ANP maduro y tiene efectos fisiológicos reducidos comparado con el  $\alpha$ -ANP.

Como hemos comentado, el **BNP** fue originalmente identificado en extractos de cerebro porcino, pero se sabe que aunque está presente en el cerebro humano, sus concentraciones son mucho mayores en los ventrículos cardiacos. En contraste con el pro-ANP, el pro-BNP (108 aminoácidos) no se almacena en los gránulos. El BNP también se secreta por la aurícula, pero la mayor proporción de BNP circulante viene de los ventrículos. La regulación aguda de la síntesis y excreción de BNP ocurre al nivel de la expresión génica. El BNP es primariamente un marcador de disfunción cardiaca sistólica y diastólica, así como de hipertrofia concéntrica; es el PN que reacciona más lentamente. No se conoce definitivamente si el pro-BNP se fragmenta en BNP-32 y pro-BNP NT 1-76 al secretarse o si el pro-BNP es fragmentado posteriormente en el suero dando la hormona fisiológicamente activa y la porción N-terminal. Se ha informado acerca de la presencia de pro-BNP y BNP-32 en los cardiomiocitos. Además del BNP y NT-proBNP, un péptido de alto peso molecular que se presume que sea el pro-BNP intacto circula en el plasma humano. El papel funcional del NT-proBNP tampoco se conoce actualmente. El principal origen del BNP son los ventrículos. La distensión

del ventrículo izquierdo y tensión de pared son los reguladores principales de la liberación del BNP.

Los primeros trabajos que se realizaron fueron utilizando determinaciones de BNP. Posteriormente se objetivó que la fracción NT, aunque aparentemente inactiva, refleja la actividad del péptido, siendo más estable y mucho más sensible para ser detectada, motivo por el cual, la mayoría de trabajos actuales realizan determinaciones de NT-proBNP. Sin embargo, ambos no son solapables, pues su cinética no es igual y pese a que la referencia de trabajos previos con BNP es útil, los resultados obtenidos no son siempre equiparables a BNP y a NT-proBNP(41).

El ANP y el BNP forman un sistema dual e integrado del PN y el BNP puede que sea una hormona de refuerzo activada únicamente después de una sobrecarga ventricular prolongada. Dependiendo de la predominancia de la sobrecarga auricular o ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca, el patrón de secreción de ANP o BNP es variable, porque el BNP refleja predominantemente el grado de sobrecarga ventricular y el ANP el grado de sobrecarga auricular. En determinados pacientes con insuficiencia cardiaca, las concentraciones de BNP plasmáticas pueden exceder a las concentraciones de ANP (por ejemplo, miocardiopatía hipertrófica obstructiva del ventrículo izquierdo).

Hasta el momento se han identificado moléculas de **CNP** de 22 a 53 aminoácidos de longitud, pero la forma de CNP de 22 aminoácidos es la forma predominante. El CNP es usualmente bajo o indetectable en plasma.

En contraste con el ANP y el BNP, el CNP no se incrementa en pacientes con insuficiencia cardiaca ni en respuesta al ejercicio físico. Algunos estudios in vitro han mostrado efectos directos del CNP sobre los miocitos y fibroblastos cardiacos. CNP inhibe la proliferación de los fibroblastos y la producción de matriz extracelular más potentemente que ANP o BNP. La secreción de endotelina-1, inductora de los fibroblastos a nivel cardiaco y de la hipertrofia de los cardiomiocitos es asimismo inhibida por el CNP(42). Parece que el CNP actúa a nivel local como regulador no solo en la pared vascular, sino también en el corazón.

El BNP es el más estable de los tres péptidos y el que más se ha estudiado en los últimos años como marcador de distensión ventricular y otras cardiopatías.

#### **1.4.2. Receptores de los Péptidos Natriuréticos y mecanismos de degradación**

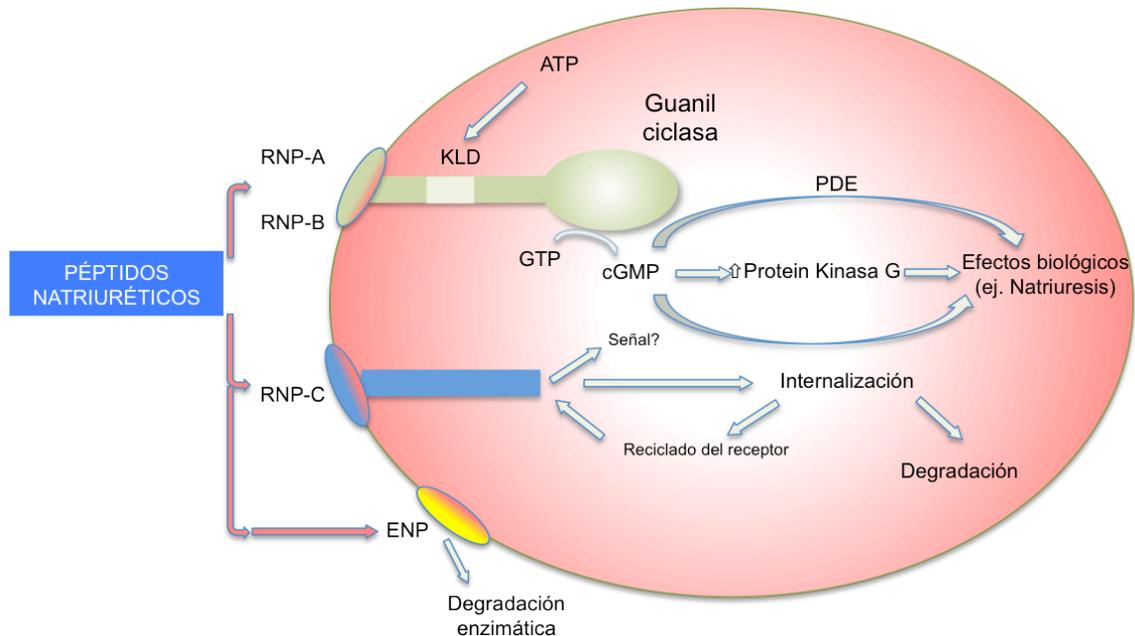
Los efectos biológicos conocidos de los PN son mediados por receptores ligados a la guanil ciclasa (RNP), que tienen dominios de guanil ciclasa citoplasmática que son estimulados cuando los receptores de unen a un ligando. El segundo mensajero es la guanosina monofosfato cíclica (GMPc). La GMPc ejerce sus efectos biológicos indirectamente a través de la proteincinasa GMPc o de las fosfodiesterasas, o por acciones directas sobre canales de iones (por ejemplo, los riñones). El RNP-A y RNP-B tienen actividad guanilciclasa. El RNP-R responde ante el ANP y 10 veces menos al

BNP. El RNP-B responde primariamente al CNP, pero también se une al ANP y al BNP, aunque a este último con una afinidad mayor que la del ANP.

No se ha identificado ningún receptor específico del BNP hasta ahora. El receptor RNP-A se expresa de forma importante en el endotelio de la vasculatura (más abundante en vasos sanguíneos mayores), riñones y glándulas adrenales. La estimulación del RNP-A media funciones vasorrelajantes y natriuréticas y disminuye la síntesis de aldosterona. El receptor RNP-B se expresa de forma importante en el cerebro, pero también se encuentra en el músculo liso vascular. El RNP-C es el tercer tipo de receptor que no tiene actividad guanilciclasa y no media los efectos fisiológicos conocidos del PN. El RNP-C se piensa que juega un papel esencial en retirar PN de la circulación y en la regulación de las concentraciones de PN plasmáticos, actuando como un sistema de tampón hormonal para fluctuaciones inminentes, importantes e inapropiadas de las concentraciones plasmáticas.

El complejo hormona-receptor es interiorizado, se produce una proteólisis lisosomal de la hormona, y los receptores son reciclados a continuación. El RNP-C interacciona con los tres PN, primero con el NP tipo A, luego el tipo C y finalmente el tipo B. Los receptores de aclaramiento se unen al ANP con mayor afinidad que los de BNP, un factor que contribuye a una vida media biológica más larga del BNP. El RNP-C es el RNP que se expresa de una forma más abundante y amplia, con una distribución que incluye la mayoría de tejidos que expresan que expresan RPN-A o RPN-B. Más del 95% de todos los receptores en los riñones y tejido vascular son receptores de aclaramiento. El RNP-C modula la disponibilidad de los PN a

las necesidades específicas locales. Los elementos del sistema (ligando, receptores activos y receptores de aclaración) pueden ser regulados independientemente.



**Figura 5** Receptores de los Péptidos Natriuréticos y mecanismos de degradación

Otro mecanismo que aclara el PN es la degradación enzimática por la ectoenzima neutral endopeptidasa 24.11 (ENP), que se expresa ampliamente en los riñones, pulmones, y pared vascular. Se encuentran concentraciones particularmente altas de esta enzima en el pulmón y riñones. El CNP tiene la afinidad más alta para este enzima, seguido por el ANP y BNP. La afinidad del ANP es mucho mayor que la del BNP, que es otro factor responsable de la vida media más larga del BNP (3 minutos para el ANP aproximadamente y 18 minutos para el BNP). Sin embargo, la degradación mediada por la ENP también parece ser la vía metabólica predominante del BNP.

### **1.4.3. Acciones de los Péptidos Natriuréticos**

A través de acciones coordinadas centrales y periféricas, los PN controlan la homeostasis de líquidos y electrolitos. Los tres PN, en especial el tipo C, son producidos en el cerebro y sus acciones a este nivel, refuerzan las periféricas. EL SRAA y el SNS promueven el balance de sodio y líquidos y mantiene por tanto, la presión arterial. Los PN, como antagonistas de estos sistemas, se oponen a ellos en situaciones que implican una sobrecarga de líquido y/o sal, o a presión sanguínea elevada. Inhiben la secreción de la arginina-vasopresina y corticotropina, e inhiben el apetito por la sal y el deseo de beber agua, así como el tono simpático en el sistema nervioso central. A nivel periférico, los PN incrementan la tasa de filtración glomerular y la natriuresis para proteger el corazón de sobrecargas agudas de volumen(37).

Los PN producen una disminución de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, así como de la presión arterial sistémica y pulmonar, volumen plasmático, presión venosa de retorno, presión en la aurícula derecha, presión capilar pulmonar y presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Como consecuencia el gasto cardiaco de incrementa y mejora la función diastólica. Se atenúa el incremento de la presión capilar pulmonar durante el ejercicio.

Además, los PN son vasodilatadores no dependientes de la célula endotelial. Dilatan las arterias coronarias e incrementan el flujo sanguíneo coronario, pero no tienen efectos inotropos o cronotropos positivos directos. Sin embargo, secundariamente a los otros efectos de los PN, mejoran el

rendimiento miocárdico e incrementan el gasto cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca. Los PN tienen actividad antimitogénica en el sistema cardiovascular; limitan potencialmente la respuesta proliferativa e hipertrófica miocárdica ante un daño y el remodelamiento de los vasos.

Las acciones de los péptidos natriuréticos se resumen en la figura 6, adaptada de Levin E. et al(37).

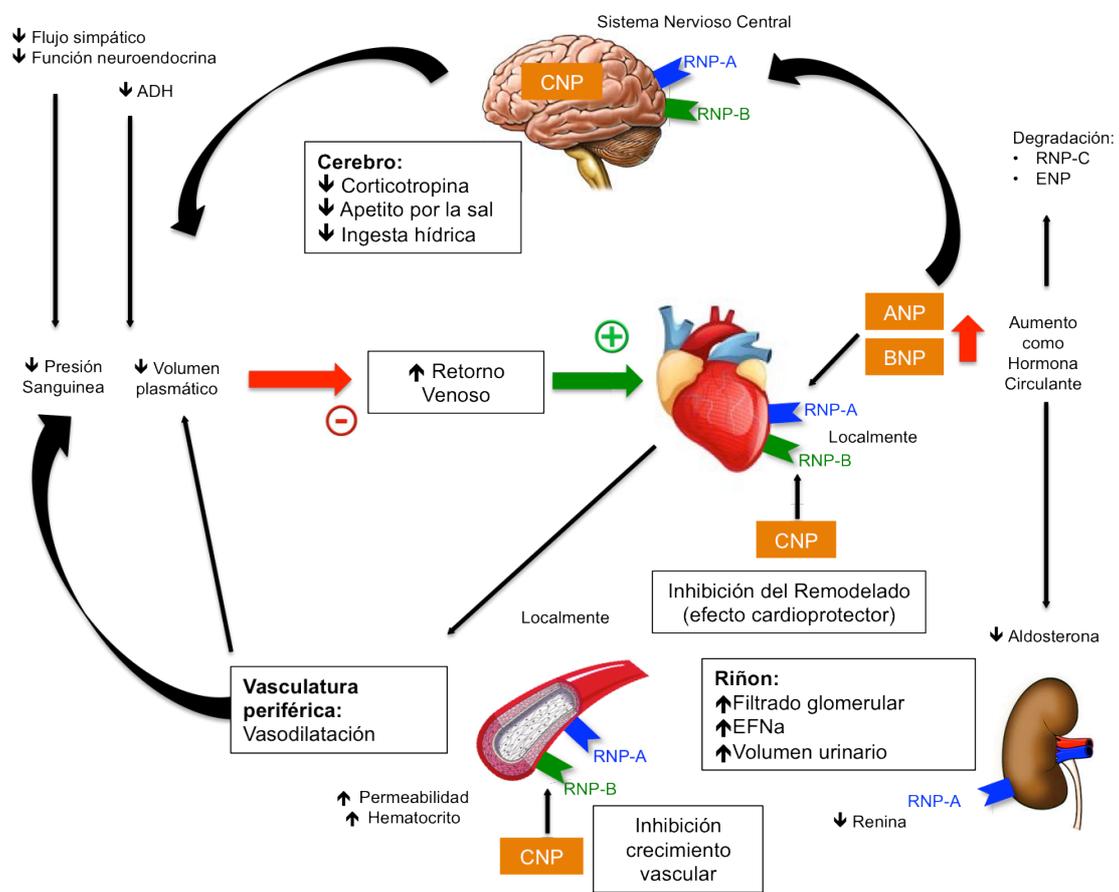


Figura 6 Acciones de los péptidos natriuréticos

## **1.5. BNP Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Son múltiples los estudios realizados en los últimos años de BNP y NT-proBNP en varios ámbitos de la enfermedad cardiovascular, así como en la población general sin enfermedad.

Los valores de BNP en la población adulta sana fueron estudiados por Clerico et al(43); en su trabajo se demostró que la edad y la influencia de hormonas femeninas aumentaban los niveles de BNP. Los valores de BNP son mayores en las mujeres que en los hombres a nivel basal. Johnston et al, con una población de 407 individuos aparentemente sanos de entre 40 y 75 años de edad (media de 65 años), corroboraron los datos previos de la influencia de la edad en los niveles de NT-proBNP(44). Diversos estudios en pacientes sanos han valorado las variaciones de los niveles de NT-proBNP con el ejercicio(45,46).

Cosin Aguilar et al(47) publicaron los valores medios de NT-proBNP obtenidos en una población extrahospitalaria tomada al azar. Objetivaron que las cifras de NT-proBNP se relacionan bien con parámetros clínicos, y pueden ser útiles para seleccionar pacientes susceptibles de ser valorados por ecocardiografía. Los valores medios que encontraron tras 203 pacientes, fueron de  $52,2 \pm 98,2$  pmol/L. Los valores de NT-proBNP variaron en función del sexo, edad y estado funcional de la clasificación de la NYHA. Los más elevados coincidieron con antecedentes de edema agudo de pulmón o con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE) menor del 40%. También resultaron significativamente aumentados en presencia de disnea

nocturna, ortopnea, FE menor al 50%, fibrilación auricular, angina y edemas maleolares. El valor de NT-proBNP que mejor discriminó valores de FE inferior al 50% fue de 37,7 pmol/L, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 68%.

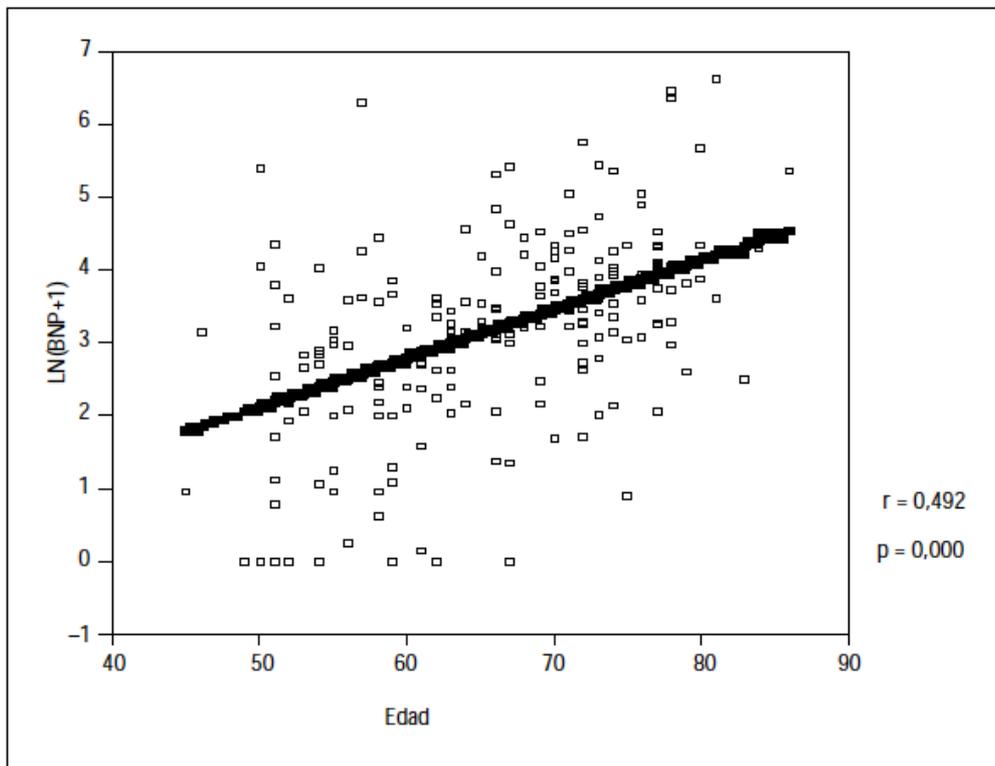


Figura 7 Tomado de Cosin et al (47). Relación entre los niveles de BNP y la Edad

Otras estudios que investigaron las variables asociadas con mayores niveles de NT-proBNP en la población sana fueron los realizados por Raimond I et al.(48), realizado en Copenhague con más de 500 pacientes, o el realizado por Leowattana W et al.(49), del hospital de Bangkok, con 243 adultos sanos. Ambos mostraron resultados concordantes con los estudios previos publicados; los niveles de NT-proBNP son más elevados en las mujeres y aumentan con la edad. Los resultados de estos estudios apoyan la idea de que la consideración de valores normales de NT-proBNP depende de

la edad y sexo del individuo, y que ambas características han de tenerse en cuenta a la hora de definir valores de NT-proBNP como normales o elevados.

Algo más reciente es el estudio de Kistorp et al(50). Se trata de un estudio prospectivo realizado en Dinamarca con 626 participantes sanos, de edad superior a 50 años, sin historia de enfermedad renal o cardíaca previa, a los que se les analizaron niveles sanguíneos de NT-proBNP y proteína C reactiva, y niveles en orina de albúmina y creatinina, con un seguimiento de 5 años. Los niveles altos de NT-proBNP se asociaron de una manera independiente con incrementos de la mortalidad y la aparición de un primer evento cardiovascular, incluso tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular tradicionales. La ratio albúmina/creatinina en orina también fue predictora, pero las determinaciones en plasma de PCR no contribuyeron a la estratificación del riesgo en estos pacientes.

Hay muy pocos estudios en la literatura sobre la cinética del BNP y del NT-proBNP en la población normal en situaciones basales y solamente encontramos estudios sobre variaciones de los niveles de NT-proBNP ante situaciones de estrés y con el ejercicio extenuante(51). Como ya se ha mencionado anteriormente, los niveles de BNP y NT-proBNP en la población adulta sana son similares y solo varían, siendo unas cuatro veces mayores los de NT-proBNP que los de BNP, en los pacientes con disfunción ventricular sistólica o diastólica, un motivo por el cual se ha generalizado su uso.

### **1.5.1. NT-proBNP en la Insuficiencia Cardíaca**

El papel de los péptidos natriuréticos se encuentra mejor definido en los pacientes con disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca que en otras enfermedades cardiovasculares. Su papel, defensor frente a la sobrecarga de sal y de agua, hace que la insuficiencia cardíaca fuera de las primeras patologías en las que se intentó valorar el significado y la posible utilidad de los péptidos natriuréticos.

El BNP y el NT-proBNP son cada vez más utilizados como armas de despistaje de la insuficiencia cardíaca y la disfunción ventricular izquierda, tanto sistólica como diastólica(52,53). El NT-proBNP se relaciona de manera muy estrecha con la función ventricular y otros índices de función cardíaca objetivados por técnicas invasivas(54).

Los criterios clínicos son un arma fundamental en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, los síntomas y los hallazgos de la exploración física en ocasiones no son suficientemente sensibles para realizar un diagnóstico correcto en los pacientes que acuden al servicio de urgencias por disnea. El estudio BNP (Breathing Not Properly), publicado por Maisel et al.(55) en el año 2002 incluyó 1586 pacientes que acudieron al servicio de urgencias por disnea. De ellos el 47% tuvieron insuficiencia cardíaca, confirmada por hallazgos radiológicos y ecocardiográficos, siendo en el resto la disnea de otro origen distinto a insuficiencia cardíaca. Los valores de BNP plasmáticos fueron significativamente mayores en los pacientes clínicamente diagnosticados de insuficiencia cardíaca, incluyendo aquellos con insuficiencia

cardiaca derecha debida a cor pulmonale, comparado con aquellos sin insuficiencia cardiaca (media de 675 versus 110pg/mL). Valores intermedios se encontraron en el 5% de los pacientes con disfunción ventricular basal sin exacerbación (346pg/mL). Valores de BNP superiores a 100pg/mL diagnosticaron insuficiencia cardiaca con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 76%. Tomando puntos de corte de BNP más elevados (>125pg/mL o 150pg/mL) disminuía la sensibilidad, incrementándose la especificidad, aunque sin perder exactitud predictora.

En el estudio publicado por Mahmaud et al.(56), que comparó BNP frente a NT-proBNP en pacientes con disnea, ambos tuvieron similar valor diagnóstico, aunque la población estudiada fue añosa (>75 años) y la prevalencia de insuficiencia renal elevada. Valores de BNP de 300pg/mL tenían similar sensibilidad y especificidad que valores de NT-proBNP de 1500pg/mL.

El BNP también se ha utilizado en la valoración de los pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica preservada. Lubien et al(57) estudiaron 294 pacientes con función sistólica preservada, y objetivaron que niveles de BNP superiores a 62pg/mL tenían una sensibilidad del 85%, una especificidad del 83% y precisión del 84%, en la detección de presencia de alteración en la función diastólica medida por doppler en la ecocardiografía. Los trabajos presentados por Abhayaratna WI et al(58) en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología en el 2003 demuestran la utilidad del NT-proBNP en la distinción de pacientes con disfunción diastólica moderada-

grave y pacientes con función diastólica ventricular normal. Otros trabajos publicados posteriormente apoyan estos datos(53,59-63).

Los péptidos natriuréticos se correlacionan con la clase funcional de los pacientes afectados de insuficiencia cardiaca(64,65) y son múltiples los trabajos que demuestran su utilidad, tanto del BNP como del NT-proBNP en la valoración de la respuesta al tratamiento(66).

El NT-proBNP, medido al inicio de los síntomas de insuficiencia cardiaca proporciona asimismo información pronóstica en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, incluido en aquellos pacientes que reciben tratamiento con betabloqueantes y con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)(67-69).

Por último, el NT-proBNP ha demostrado su utilidad en la detección precoz de pacientes asintomáticos con disfunción sistólica ventricular, lo que permite un diagnóstico muy precoz del síndrome, con el fin de evitar su progresión(70,71).

### **1.5.2. NT-proBNP y Cardiopatía Isquémica**

Dada la sensibilidad demostrada de los péptidos natriuréticos en el diagnóstico de la disfunción ventricular, sintomática o asintomática, así como el pronóstico y control terapéutico en la insuficiencia cardiaca, diversos estudios comenzaron a realizarse para valorar el significado y la posible utilidad de la determinación de los péptidos natriuréticos en los pacientes con cardiopatía isquémica.

Son múltiples los trabajos en la literatura que han estudiado el valor de los péptidos natriuréticos en la cardiopatía isquémica estable y en el contexto de los síndromes coronarios agudos.

### **1.5.2.1. Marcador pronóstico en el infarto de miocardio**

Morita et al(72) en 1993, estudiaron los niveles de BNP y ANP en una población no seleccionada de 50 pacientes con infarto agudo de miocardio; en comparación con un grupo control, los resultados demostraron niveles mucho más elevados en los pacientes que habían sufrido un infarto que en la población control, con un comportamiento cinético peculiar del péptido, que denominaron bifásico, por tener un pico en las primeras 16 horas y otro al 5 día de sufrir el infarto. Las cifras más elevadas de BNP objetivadas en pacientes con infarto anterior, insuficiencia cardiaca concomitante y una mayor correlación con otros marcadores de daño miocárdico, como la CK-MB, fueron consideradas secundarias a la disfunción ventricular isquémica asociada. Otros trabajos publicados en el mismo año y posteriores, obtuvieron resultados similares(73)

En 1998, Richards et al(74) estudiaron la capacidad predictora de disfunción sistólica ventricular y la supervivencia a dos años de las determinaciones de NT-proBNP en pacientes con un infarto de miocardio. Determinaron que entre otros marcadores de disfunción ventricular, el NT-proBNP era la partícula que de una manera independiente, ofrecía mayor información pronóstica y por tanto, podría ser útil para la estratificación de

pacientes y su inclusión en las determinaciones analíticas rutinarias en los pacientes con infarto de miocardio era conveniente.

Los niveles de NT-proBNP son también útiles para la discriminación de los pacientes con función ventricular sistólica preservada, tras sufrir un infarto de miocardio(75).

El NT-proBNP es también una herramienta útil para predecir el tamaño del infarto de miocardio(76). Existe una correlación clara entre los niveles de NT-proBNP al inicio de los síntomas y el tamaño del infarto determinado enzimáticamente o por SPECT.

Los péptidos natriuréticos ofrecen asimismo información pronóstica tras sufrir un infarto de miocardio, solo comparable con la capacidad pronóstica ofrecida por la disfunción ventricular isquémica. Mega et al(77), en un subestudio del ENTIRE-TIMI 23, con 438 pacientes, objetivaron que niveles de BNP mayores a 80pg/mL en las primeras seis horas tras comenzar los síntomas coronarios en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, se relacionaban con deficiente reperusión tras tratamiento fibrinolítico y alta mortalidad a los 30 días de seguimiento. La capacidad pronóstica en términos de mortalidad del BNP fue mayor que la Troponina I y la proteína C reactiva. La información pronóstica de los péptidos natriuréticos es independiente de la función ventricular de los pacientes.

Tapanainen et al(78) estudiaron un total de 521 pacientes, determinando los niveles de NT-proBNP y BNP en la primera semana tras

sufrir un infarto de miocardio; tras un seguimiento de  $43\pm 13$  meses los resultados demostraron que el BNP ofrece información pronóstica de riesgo de muerte súbita de origen cardiaco, independientemente de las variables clínicas y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

### **1.5.2.2. Péptidos natriuréticos en el contexto del síndrome coronario agudo**

El manejo de los síndromes coronarios agudos (SCA) ha evolucionado en los últimos años, con la búsqueda de marcadores bioquímicos que mejoren la sensibilidad de los datos electrocardiográficos, clínicos y analíticos en la identificación precoz de pacientes de mayor riesgo susceptibles de manejo más agresivo y efectivo. En este contexto, los péptidos natriuréticos están tomando una gran relevancia y son múltiples los estudios de los que son objeto.

Por un lado, las determinaciones de NT-proBNP se han mostrado útiles en el diagnóstico del dolor torácico, fundamentalmente, para descartar la presencia de enfermedad coronaria. El diagnóstico del síndrome coronario agudo es fundamentalmente clínico, pero los marcadores analíticos son también útiles, en casos dudosos o cuando la anamnesis es dificultosa, para descartar la presencia de cardiopatía. Galasko et al(79) estudiaron un total de 2320 sujetos sanos mayores de 45 años y concluyeron que las determinaciones de NT-proBNP tienen un valor predictivo negativo del 99% para la exclusión de cardiopatía estructural y un valor predictivo positivo del 56% en la detección de cualquier enfermedad cardiovascular.

Los niveles de NT-proBNP a la llegada de los pacientes con dolor torácico al servicio de urgencias son diferentes en los pacientes con angina inestable, infarto sin onda q y pacientes con dolor torácico de etiología no coronaria(80). La sensibilidad de la determinación de BNP al ingreso para predecir los enfermos con infarto de miocardio, tomando como punto de corte valores de BNP superiores a 100pg/mL, es significativamente mayor que la que ofrece la fracción MB de la creatinquinasa y la troponina I (70,8 vs 45,8 vs 50,7% respectivamente;  $p < 0.0001$ ), con una especificidad del 68,9%. Tras un análisis multivariante, los niveles de BNP al ingreso fueron predictores independientes para detectar la presencia de infarto de miocardio(81). La determinación de BNP o NT-proBNP al ingreso en los pacientes con síndrome coronario agudo sin ST elevado son útiles para el diagnóstico precoz del infarto sin onda q.

Sadanandan et al(82) publicaron un subestudio con 276 pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, sometidos a estrategia invasiva precoz, con tratamiento con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa y cateterismo precoz y los dividieron según las cifras de BNP al ingreso ( $>80\text{pg/mL}$  o  $\leq 80\text{pg/mL}$ ). El grupo de pacientes con niveles de BNP superiores a 80pg/mL presentaba lesiones coronarias angiográficamente más graves y flujo TIMI más lento. Asimismo, era más frecuente la afectación de la arteria descendente anterior en el grupo con cifras al ingreso de BNP mayores a 80pg/mL. Los péptidos natriuréticos son por tanto útiles en la predicción de la gravedad angiográfica de la coronariopatía.

Los niveles de NT-proBNP se relacionan con el pronóstico a corto plazo tras sufrir un evento coronario agudo(83,84). Puri et al publicaron un estudio con 120 pacientes con infarto de miocardio, con o sin elevación del segmento ST, determinando en todos ellos los niveles de NT-proBNP al ingreso. Los niveles más elevados se correlacionaron con un peor pronóstico a 30 días de seguimiento, incluyendo muerte de causa cardiovascular, isquemia recurrente, insuficiencia cardíaca, y rehospitalización(85).

Similares resultados, con una población de estudio mayor obtuvieron Galvani et al(86). Analizaron los niveles de NT-proBNP a las 3 horas de media del inicio de los síntomas en 1756 pacientes con síndrome coronario agudo, con y sin elevación del segmento ST, y evaluaron la mortalidad a 30 días. Los niveles de NT-proBNP elevados permitían estratificar a los pacientes de mayor riesgo, y fueron predictores independientes de mortalidad a corto plazo y de insuficiencia cardíaca grave.

El diagnóstico precoz se convierte en el elemento más importante para el clínico en el manejo del SCA, pues es conocido que el tratamiento invasivo precoz disminuye la mortalidad de estos pacientes(87,88). Jernberg et al(89) estudiaron a 2019 pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST), a los que determinaron niveles de NT-proBNP, troponina T e interleucina-6 (IL-6) y randomizaron, dentro de la estrategia del estudio FRISC II (*Fragmin and fase revascularization during InStability in Coronary artery disease*), a estrategia invasiva precoz frente a estrategia conservadora. Los pacientes fueron seguidos durante dos años. Los pacientes con niveles de NT-proBNP en el tercil superior tuvieron mayor

mortalidad, tanto en el brazo invasivo como en el conservador. En los pacientes con niveles elevados de NT-proBNP e IL-6, la estrategia invasiva precoz redujo la mortalidad en un 7,3%, mientras que en los pacientes con niveles bajos de NT-proBNP o IL-6, la mortalidad no se redujo. Los niveles de NT-proBNP se asocian de manera independiente con la mortalidad a largo plazo. Además, los niveles de NT-proBNP son útiles en la identificación de pacientes susceptibles de beneficiarse de una terapia invasiva precoz en el contexto del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Sin embargo, existen dudas razonables sobre el momento más útil para determinar los niveles de NT-proBNP y cual de las determinaciones, al ingreso o pico, son más útiles en la predicción del pronóstico a corto plazo de los pacientes.

El NT-proBNP es también un potente indicador del pronóstico a largo plazo de los pacientes en todo el espectro del síndrome coronario agudo, con independencia de los indicadores pronósticos habituales y de otros marcadores bioquímicos. Omland et al(90) estudiaron un grupo de pacientes tras sufrir un evento coronario agudo (infarto con elevación del segmento ST, sin elevación del segmento ST y angina inestable) y tras un seguimiento medio de 51 meses describieron una mortalidad global del 14%, con cifras significativamente menores de NT-proBNP entre los supervivientes, independientemente de la función sistólica ventricular, la presencia de insuficiencia cardiaca, la edad, el Killip al ingreso y máximo y las cifras pico de troponina T.

Morrow et al(91) publicaron un subestudio con 4497 pacientes con síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, determinando las cifras basales, a los 4 meses y al año del evento agudo de BNP. Concluyeron que tanto las determinaciones basales de BNP, como las elevaciones de los niveles de BNP a los 4 meses del evento agudo se relacionaban con mayor mortalidad o nuevo episodio de insuficiencia cardiaca congestiva. Aquellos pacientes con descenso de las cifras de BNP en la determinación realizada a los 4 meses, por debajo de 80pg/mL, solamente tuvieron un modesto incremento del riesgo combinado, comparado con aquellos con cifras superiores a 80pg/mL. Por tanto, no solo las determinaciones al ingreso por el evento coronario son útiles y ofrecen información pronóstica, sino también las determinaciones seriadas tras el evento en el seguimiento de los pacientes tras sufrir un síndrome coronario agudo.

### **1.5.2.3. Péptidos natriuréticos en el contexto de la angina estable**

Existen menos trabajos en la literatura que valoren la utilidad de los péptidos natriuréticos en el contexto de la cardiopatía isquémica estable. Además no existe una herramienta validada para la estratificación de riesgo de los pacientes con enfermedad coronaria estable. Es conocido que los valores de NT-proBNP son más elevados en los pacientes con angina crónica estable frente a un grupo control, y menores progresivamente que en los pacientes con angina inestable, e infarto agudo de miocardio. Además, las concentraciones de NT-proBNP se correlacionan de manera independiente

con la severidad angiográfica de la enfermedad coronaria, en todo el espectro de la cardiopatía isquémica, incluyendo la angina crónica estable(92).

Weber et al(93) publicaron en 2004 un estudio prospectivo de 94 pacientes con angina crónica estable, que fueron sometidos a una prueba de esfuerzo, 91 de ellos asociada con isótopos. Analizaron los valores de NT-proBNP previos al ejercicio y en el ejercicio máximo. Las cifras de NT-proBNP se correlacionaban de manera estrecha con la severidad de la enfermedad coronaria determinada por la positividad de la prueba y la isquemia objetivada en el SPECT. Los autores concluyeron que la combinación de las determinaciones de NT-proBNP y el test de esfuerzo aumentan la precisión de la ergometría simple o asociada a isótopos aisladamente.

Foote et al(94) estudiaron a 74 pacientes con enfermedad coronaria conocida, función sistólica ventricular izquierda normal y niveles de NT-proBNP y BNP normales, que fueron sometidos a un test de esfuerzo con isótopos. Los resultados mostraron que la diferencia entre los niveles máximos de BNP y NT-proBNP y los niveles basales, se correlacionaba con la isquemia inducida con el ejercicio, doblando la sensibilidad del test de esfuerzo, sin pérdida de especificidad.

Kragelund et al(95) estudiaron de manera prospectiva a una cohorte de 1034 pacientes con enfermedad coronaria estable. A todos los pacientes de les determinó los niveles basales de NT-proBNP y tras un seguimiento clínico de 9 años, se objetivó que estos niveles fueron significativamente más altos en los

pacientes que fallecieron por cualquier causa durante el seguimiento (288 pacientes). En el análisis multivariante objetivaron que los niveles de NT-proBNP ofrecían información pronóstica independiente a la obtenida por la presencia de factores de riesgo cardiovasculares clásicos, así como la presencia de disfunción sistólica ventricular izquierda.

Del mismo modo, Richards et al(41) han publicado un estudio de 1049 pacientes con enfermedad coronaria estable conocida para valorar el poder pronóstico del BNP y del NT-proBNP tras 12 meses de seguimiento. Los autores concluyen que tanto el BNP como el NT-proBNP tienen similar capacidad para excluir la disfunción sistólica ventricular grave y predicen la mortalidad por todas las causas independientemente de la edad, sexo y función renal.

Muy recientemente, Higuera et al(24) evaluaron el valor pronóstico, sobre la escala clínica de LIPID, de los niveles plasmáticos de pro-peptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP), la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y la galectina 3, en los pacientes con enfermedad coronaria estable. La escala LIPID tiene en cuenta variables clínicas y analíticas, como son el valor del colesterol, del HDL, la edad, el sexo, el hábito tabáquico, antecedentes de ictus, diabetes, hipertensión arterial, SCA previo o haber sido revascularizado(96). Los niveles plasmáticos de MCP-1, Galectina 3 y NT-proBNP mejoraban la capacidad de la escala clínica LIPID para predecir el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria estable(24). El mismo grupo ya había publicado anteriormente cómo en pacientes con enfermedad coronaria estable, los valores de MCP-1 son pronósticos de

eventos isquémicos agudos, mientras que vlos valores de NT-proBNP y galectina 3 predicen en desarrollo de insuficiencia cardiaca y muerte, en pacientes con angina crónica estable(29).

### **1.5.3. NT-proBNP y otras cardiopatías**

Tanto el BNP como el NT-proBNP continúan siendo estudiados en el ámbito de otras cardiopatías, dado que su alta sensibilidad, puede contribuir a un diagnóstico precoz de cuadros diversos, así como a la evaluación del pronóstico y la respuesta terapéutica. Diversos estudios han analizado la relación de los niveles séricos de NT-proBNP y distintas entidades clínicas, como la hipertensión pulmonar(97-99), la apnea del sueño(100,101), la valvulopatía mitral(102-108), la valvulopatía aórtica(109,110), el implante de prótesis aórtica percutáneo, el implante de clip mitral, la pericarditis constrictiva y restrictiva(111), la miocardiopatía hipertrófica obstructiva(112,113), la amiloidosis cardiaca(114), los tumores cardiacos(115,116), la cirugía cardiaca(107,117), los marcapasos(118,119), las arritmias ventriculares, las asistencias ventriculares, el cierre percutáneo de la orejuela izquierda, la nefropatía inducida por contraste, el ICTUS, así como en el ámbito de la cardiología pediátrica(120), para el estudio de las cardiopatías congénitas.





# HIPOTESIS Y OBJETIVOS





## **2. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

---

En la última década, el manejo de los síndromes coronarios agudos ha variado sustancialmente, encaminándose del síntoma a la enfermedad, en búsqueda de un diagnóstico lo más precoz posible y de la identificación de los pacientes de alto riesgo, que requerirán un tratamiento más agresivo.

Para ello, se han incorporado a la práctica clínica diaria un arsenal de marcadores de necrosis miocárdica y de inflamación, que ayudan a definir a los pacientes con mayor riesgo de evolucionar con complicaciones de manera precoz. Además, resultan muy útiles para establecer el pronóstico, tanto a corto como a largo plazo.

Los péptidos natriuréticos se han convertido en una herramienta útil para la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca y con disfunción ventricular, así como para la valoración de la respuesta terapéutica. Asimismo, los péptidos natriuréticos, en especial, el NT-proBNP, se han mostrado útiles para la evaluación de pacientes con cardiopatía isquémica, aunque su uso sistemático en los pacientes con síndrome coronario agudo no se ha generalizado.

Teniendo en cuenta las premisas anteriores, nos planteamos la siguiente **hipótesis de trabajo:**

- ✘ Las determinaciones séricas de NT-proBNP al ingreso en una población de nuestro entorno con síndrome coronario agudo

aportan información adicional en el pronóstico a corto y a largo plazo

El presente estudio va dirigido al análisis de los niveles séricos de NT-proBNP en los pacientes con síndrome coronario agudo, con los siguientes objetivos:

El **objetivo principal** del estudio es:

- ✘ Determinar el valor pronóstico a corto y a largo plazo de los niveles plasmáticos de NT-proBNP al ingreso en una población de nuestro entorno con síndrome coronario agudo.

**Objetivos secundarios** fueron:

- ✘ Analizar las características epidemiológicas y el perfil clínico de los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo en nuestro medio.
- ✘ Evaluar el significado de los niveles de NT-proBNP en los diferentes espectros clínicos del síndrome coronario agudo.
- ✘ Evaluar el significado de los niveles de NT-proBNP según los factores de riesgo cardiovascular y características demográficas de los pacientes.
- ✘ Analizar el papel pronóstico a corto plazo de los valores al ingreso de NT-proBNP para predecir mortalidad intrahospitalaria en los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo.

- ✘ Analizar el papel de NT-proBNP en pacientes de menor riesgo, que no han desarrollado insuficiencia cardiaca en el ingreso y que tienen FEVI preservada.
- ✘ Analizar el papel pronóstico a largo plazo de los valores al ingreso de NT-proBNP para predecir el evento combinado formado por insuficiencia cardiaca, nuevo síndrome coronario agudo o mortalidad en los pacientes ingresados un por síndrome coronario agudo, así como cada uno de ellos de manera independiente.



# MATERIAL Y METODOS



## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

---

### **3.1. PACIENTES**

Se seleccionaron de forma consecutiva todos los pacientes que ingresaron en la Unidad Coronaria del Hospital Universitario de Salamanca, entre el Enero de 2004 y de Febrero de 2006, con el diagnóstico de síndrome coronario agudo, con o sin elevación del segmento ST, que cumplían todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión, que se exponen a continuación.

#### **Criterios de inclusión:**

Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, que ingresaron en la unidad coronaria por un síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, dentro de las primeras 24 horas de inicio de los síntomas.

#### **Criterios de exclusión:**

- ✗ Incumplimiento de los criterios de inclusión
- ✗ Dolor torácico de características no isquémicas
- ✗ Enfermedades inflamatorias concomitantes que pudieran alterar el significado de los marcadores del estudio.
- ✗ Cirugía en los tres meses previos
- ✗ Insuficiencia renal en diálisis
- ✗ Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- ✗ Diagnóstico compatible con angina estable.

## **3.2. VARIABLES EVALUADAS AL INGRESO**

### **3.2.1. Demográficas y clínicas**

- ✗ Sexo
- ✗ Edad
- ✗ Peso
- ✗ Talla
- ✗ Tensión arterial al ingreso
- ✗ Frecuencia cardíaca al ingreso

### **3.2.2. Factores de riesgo cardiovascular**

- ✗ Hipertensión arterial.
- ✗ Diabetes mellitus.
- ✗ Dislipemia.
- ✗ Tabaquismo activo o previo.
- ✗ Enolismo activo o previo.
- ✗ Antecedentes de cardiopatía isquémica (infarto de miocardio o angina).
- ✗ Historia familiar de cardiopatía isquémica en edad temprana.
- ✗ Antecedentes de revascularización coronaria (angioplastia, angioplastia-stent o cirugía)
- ✗ Antecedentes de ICTUS o AIT cerebral.
- ✗ Antecedentes de claudicación intermitente.
- ✗ Antecedentes de neumopatía.

### **3.3. MEDICACIÓN**

#### **3.3.1. Tratamientos previos al ingreso**

Se valoraron los siguientes grupos farmacológicos al ingreso hospitalario:

- ✗ Antiagregantes plaquetarios
- ✗ Anticoagulantes.
- ✗ Betabloqueantes.
- ✗ Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)
- ✗ Inhibidores de los receptores de la angiotensina II (ARA II)
- ✗ Calcioantagonistas
- ✗ Nitratos
- ✗ Estatinas.
- ✗ Corticoides.
- ✗ AINES.

#### **3.3.2. Durante la hospitalización**

Durante la hospitalización los pacientes recibieron la medicación correspondientes recomendada en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), y de acuerdo con los protocolos establecidos en la Unidad Coronaria.

### **3.4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

#### **3.4.1. Electrocardiograma**

En todos los pacientes, se realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones, al ingreso hospitalario. Consideramos un electrocardiograma patológico cuando presentaba alteraciones del segmento ST o de la onda T en al menos dos derivaciones contiguas de las siguientes:

- ✗ Derivaciones II, III ó aVF
- ✗ Derivaciones V1 a V6
- ✗ Derivaciones I y aVL

La elevación ( $\geq 0.1\text{mV}$ ) o descenso ( $\geq 0.05\text{mV}$ ) del segmento ST se analizaron 0.02 seg después del punto J. Las alteraciones de la onda T se consideraron significativas si existía inversión de la onda T de al menos 1mm.

Los pacientes fueron divididos acorde al patrón electrocardiográfico al ingreso en aquellos que presentaban elevación del segmento ST (síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST) y aquellos sin elevación del segmento ST (síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST). La clasificación final en infarto sin elevación del segmento ST o angina inestable se realizó una vez conocido el resultado de la curva enzimática.

Durante su estancia en la unidad coronaria, se realizaron electrocardiogramas seriados, en cada turno. Durante su estancia en la planta de Cardiología se realizaron electrocardiogramas diarios seriados y durante

todo el ingreso del paciente, siempre que la clínica del paciente así lo exigiera por aparecer algún tipo de evento cardiovascular.

### **3.4.2. Evaluación de la función ventricular**

Se llevó a cabo mediante ecocardiografía o ventriculografía isotópica con tecnecio 99. La ecocardiografía se realizó con un ecocardiografo Hewlett-Packard Sonos 5500, determinándose la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo mediante el método Simpson en el modo bidimensional y el método de Teicholz en el modo M.

### **3.4.3. Evaluación de la isquemia residual**

La presencia de isquemia residual fue estimada al alta mediante la realización de una prueba de esfuerzo limitada por síntomas, siguiendo el protocolo de Bruce, en una cinta de treadmill, con ergómetro tipo Quinton 5000. En aquellos pacientes con limitaciones físicas para la realización de la prueba de esfuerzo, la isquemia residual se valoró mediante la realización de test con radioisótopos.

### **3.4.4. Coronariografía**

Las indicaciones de la coronariografía fueron las siguientes:

- ✗ Pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y menos de 6 horas de evolución, susceptibles de tratamiento de reperfusión mediante angioplastia primaria.

- ✘ Pacientes con persistencia de dolor y/o persistencia de la elevación del segmento ST después de 90 minutos del tratamiento fibrinolítico (angioplastia de rescate).
- ✘ Pacientes con angina-isquemia persistente o recurrente a pesar del tratamiento farmacológico óptimo.
- ✘ Pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST con criterios de alto riesgo.
- ✘ Pacientes con test de esfuerzo de medio-alto riesgo o disfunción ventricular izquierda significativa.

Todas las angiografías coronarias fueron realizadas en una sala General Electric Advantx DLX y Philips Allura. La estenosis coronaria superior al 50% se consideró significativa y grave mayor del 70%

### **3.5. DATOS BIOQUIMICOS Y DE LABORATORIO**

Se extrajo una muestra de sangre periférica al ingreso en todos los pacientes, y cada 6 horas durante las primeras 48 horas en los primeros 170 pacientes, para determinar los niveles en sangre periférica de CK, CK-MB, NT-proBNP y PCR. Se determinaron los niveles de colesterol basal, HDL y LDL, así como niveles de triglicéridos en todos los pacientes al ingreso. Se evaluó asimismo el hemograma básico en todos los pacientes con recuento celular, cifras de hemoglobina y coagulación básica.

La troponina I se determinó mediante ensayo inmunoenzimático Access® de Beckman, expresada en nanogramos/mililitro (ng/mL).

La creatinquinasa por método cinético enzimático Synchron cx® de Beckman, expresada en unidades/litro (U/L).

Las fracción MB de creatinquinasa por método enzimático Synchron cx® de Beckman, expresada en unidades/litro (U/L).

Las determinaciones de NT-proBNP se llevaron a cabo mediante el método Elecsys® de Roche, expresándose en picogramos/mililitro (pg/mL).

### **3.6. VARIABLES DE DESENLACE**

#### **3.6.1. Durante la fase precoz (Intrahospitalaria)**

Se registraron durante el ingreso hospitalario los siguientes sucesos:

- ✘ Mortalidad por cualquier causa
- ✘ Inestabilización coronaria, definida como:
  - Reinfarto: Recurrencia de los síntomas isquémicos de duración superior a 30 minutos e incremento en las cifras de CK, CK-MB o troponina I dos veces por enzima del límite superior de la normalidad y por encima de las cifras inmediatamente previas con o sin cambios electrocardiográficos.
  - Angina: Cualquier episodio de características isquémicas pasadas 48 horas tras el ingreso, siempre que no cumpla

los criterio de reinfarto. Si el paciente había sido dado de alta, se consideró evento siempre que el episodio anginoso motivase el ingreso hospitalario.

- ✘ Insuficiencia cardíaca durante el periodo de hospitalización, en situación igual o superior a Killip 2, de acuerdo con la definición establecida por la sociedad europea de cardiología.
- ✘ Revascularización urgente o electiva, mediante intervención coronaria percutánea o cirugía.

### **3.6.2. Durante el seguimiento tardío**

Se registraron en el seguimiento los siguientes eventos adversos:

- ✘ Mortalidad por cualquier causa.
- ✘ Inestabilización coronaria, definida como reingreso por nuevo síndrome coronario agudo:
  - Infarto de miocardio o reinfarto
  - Angina inestable.
- ✘ Reingreso por insuficiencia cardíaca
- ✘ Revascularización urgente o electiva, mediante intervención coronaria percutánea o cirugía.

## **3.7. SEGUIMIENTO**

El seguimiento de los pacientes, realizado de manera prospectiva, se llevó a cabo mediante consulta telefónica y mediante la revisión de historias clínicas hospitalarias y de consulta externa, en todos los pacientes.

## **3.8. DEFINICIONES**

### **3.8.1. Angina de pecho inestable**

Se incluyeron los pacientes con angina IIIB de acuerdo con la clasificación propuesta por Braunwald. En esta clase se incluye a los pacientes que han experimentado uno o más episodios de angina de reposo dentro de las 48 previas y que se manifiesta en ausencia de un trastorno extracoronario identificable que cause intensificación de la isquemia, y en enfermos que no han sufrido infarto de miocardio en las dos semanas previas. Esta es la forma más frecuente de angina inestable, y comprende una gran mayoría de pacientes con aterosclerosis coronaria subyacente. Puede acompañarse de alteraciones electrocardiográficas tipo onda T negativa y/o depresión del ST mayor de 0,5mm, sin elevaciones enzimáticas.

### **3.8.2. Infarto de miocardio sin elevación del ST**

Dolor torácico de características isquémicas y duración generalmente prolongada, acompañado de elevación de los niveles de CK o CK-MB superior a dos veces el límite de referencia del laboratorio sin presentar elevación del segmento ST al ingreso. Los valores normales en el laboratorio de referencia son hasta 195U/L para la CK y 9U/L para la CK-MB(14)

### **3.8.3. Infarto de miocardio con elevación del ST**

Dolor torácico de características isquémicas y duración prolongada generalmente, acompañado de elevación de los niveles de CK o CK-MB

superior a dos veces el límite de la referencia y elevación del segmento ST en al menos dos derivaciones contiguas del ECG realizado al ingreso, o presencia de bloqueo completo de rama izquierda no conocido o de nueva aparición.

#### **3.8.4. Hipertensión arterial**

Se definió hipertensión arterial según los criterios de séptimo Joint Nacional Comitee, publicados en el año 2003. Se consideró:

- ✘ La historia de hipertensión diagnosticada o tratada con medicación, dieta y/o ejercicio
- ✘ Cifras de presión arterial sistólica igual o superior a 140mmHg o diastólica igual o superior a 90mmHg, en al menos dos determinaciones.
- ✘ Uso de tratamiento antihipertensivo no atribuido a otra patología.

#### **3.8.5. Dislipemia**

Antecedentes de alteraciones en el metabolismo de lípidos diagnosticado previamente, con o sin tratamiento hipolipemiente, así como colesterol total o triglicéridos superiores a 200mg/dL o LDL-colesterol superior o igual a 130mg/dL o HDL inferior a 40mg/dL, determinados dentro de las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas en situación de ayunas.

### **3.8.6. Diabetes mellitus**

Historia previa de diabetes mellitus tipificada en cualquier informe médico, así como tratamiento actual con hipoglucemiantes orales y/o insulina o al menos en dos determinaciones de glucemia en ayunas iguales o superiores a 126mg/dL, o una determinación superior a 200mg/dL, pasada 48 horas del ingreso hospitalario.

### **3.8.7. Tabaquismo**

- ✘ Fumador actual o previo
- ✘ No fumador

### **3.8.8. Antecedentes familiares**

Cualquier familiar directo de primer o segundo grado, que haya presentado cualquier evento de los siguientes, en varones en edad inferior a 55 años y en mujeres, de menos de 65 años:

- ✘ Angina
- ✘ Infarto de miocardio
- ✘ Muerte súbita

### **3.8.9. Historia de cardiopatía isquémica previa**

- ✘ Infarto de miocardio: episodio documentado de infarto de miocardio por historia clínica o presencia de onda Q en el ECG previo al ingreso actual
- ✘ Angina previa: episodio documentado de angina inestable o angina crónica estable constatado en historia clínica.

### **3.8.10. Accidente cerebral vascular**

Se definió como accidente cerebro-vascular (ICTUS) o accidente isquémico transitorio (AIT) cualquier episodio de focalidad neurológica de más de 24 horas de evolución o de menos de 24 horas de duración respectivamente.

### **3.8.11. Vasculopatía periférica**

Historia documentada de claudicación intermitente bajo tratamiento o sin él.

### **3.8.12. Revascularización coronaria**

- ✘ ACTP previa: cualquier antecedente constatado de revascularización percutánea mediante angioplastia con o sin implantación de stent.
- ✘ Cirugía de revascularización: cualquier antecedente constatado de cirugía de revascularización coronaria mediante pontaje aortocoronario.

## **3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **3.9.1. Variables cualitativas y cuantitativas**

Las variables cualitativas se expresan en números absolutos (número de casos) y en frecuencias (porcentajes), y las variables cuantitativas en media y desviación estándar si cumplían condiciones de normalidad y en mediana y rango (percentil 25, percentil 75) si no las cumplían.

Además de realizar análisis descriptivo de cada una de las variables, se ha llevado a cabo un análisis estadístico divariado entre las distintas variables analizadas. Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó el test de la chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher si las frecuencias esperadas eran inferiores a 5. La comparación de la distribución de las diferentes variables cuantitativas observadas se exploró mediante el test de la t-Student para la comparación entre las medias de dos grupos, y el test de Anova para la comparación entre las medias de más de dos grupos cuando las variables seguían una distribución normal. Si éstas no seguían una distribución normal se utilizó el test de U de Mann Whitney para la comparación entre dos grupos, y el test de Kruskal-Wallis para la comparación entre más de dos grupos. El coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman se utilizó para comparar dos variables cuantitativas entre sí, según seguían o no una distribución normal.

### **3.9.2. Análisis multivariante y supervivencia.**

La asociación entre los parámetros clínicos, bioquímicos y la aparición de eventos adversos durante el seguimiento precoz y tardío se realizó inicialmente mediante un análisis univariado, a nivel global y por terciles. Las variables predictivas que en el estudio univariante presentaron una  $p < 0,10$  se incluyeron en el análisis multivariante que se realizó mediante un análisis de regresión logística múltiple paso a paso para el seguimiento a 30 días y mediante el análisis de riesgos proporcionales de Cox paso a paso para el seguimiento tardío. Los intervalos de confianza se estimaron del 95%. La variable tercer tercil de NT-proBNP en el análisis fue comparada con la combinación de los terciles primero y segundo.

Finalmente se compararon las curvas de supervivencia libre de eventos correspondientes a los diferentes terciles de NT-proBNP al ingreso. El tiempo hasta la aparición de eventos se valoró a través del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Las comparaciones en el tiempo hasta la aparición de eventos entre los grupos se realizó con el test log-rank.

El tratamiento estadístico de los datos se ha realizado mediante el programa SPSS (versión 16.0) para OsX. En todas las pruebas de hipótesis realizadas se ha considerado el nivel de significación  $p < 0,05$ . En las tablas se informan los valores de  $p < 0,1$ .

# RESULTADOS



## **4.RESULTADOS**

---

Los resultados de nuestro estudio se clasifican en tres bloques; por un lado presentamos la estadística descriptiva de la población general del estudio y un análisis descriptivo por subgrupos, con pacientes con SCACEST versus pacientes con SCASEST. A continuación se muestran los niveles de NT-proBNP relacionados con las variables clínicas y analíticas, así como el análisis por terciles de la distribución del NTP-proBNP en nuestra población global y por subgrupos. Por último, contrastamos el valor pronóstico del NT-proBNP en los pacientes con síndrome coronario agudo tanto intrahospitalario, como a largo plazo.

En el Trabajo de Grado presentado previamente en esta Universidad se mostraron los resultados de la cinética de NT-proBNP y su relación con otros marcadores de daño miocárdico e inflamación, en la cohorte de los primeros 172 pacientes, motivo por el que esos datos no se mostraran en los resultados actuales de esta Tesis Doctoral.

### **4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

#### **4.1.1. Analítica descriptiva de la población global del estudio**

La población final del estudio está compuesta por 470 pacientes, según el diagrama 1, y se distribuye tal y como se muestra en la tabla 1. Más de la mitad de los pacientes fueron hombres, y la edad media de nuestra población fue de  $71,29 \pm 12,2$  años. El diagnóstico al ingreso fue de Síndrome coronario

agudo con elevación del segmento ST en 248 pacientes, lo que supone algo más de la mitad (51,8%). Solo un 8,1% fueron ingresados en la Unidad Coronaria con el diagnóstico de angina inestable, dado que uno de los criterios de ingreso en dicha unidad en nuestro hospital es tener asociado marcadores de daño miocárdico elevados. Por este motivo y dado el escaso número de pacientes, agrupamos a los pacientes en aquellos con elevación del segmento ST en el electrocardiograma frente a aquellos sin elevación del segmento ST.

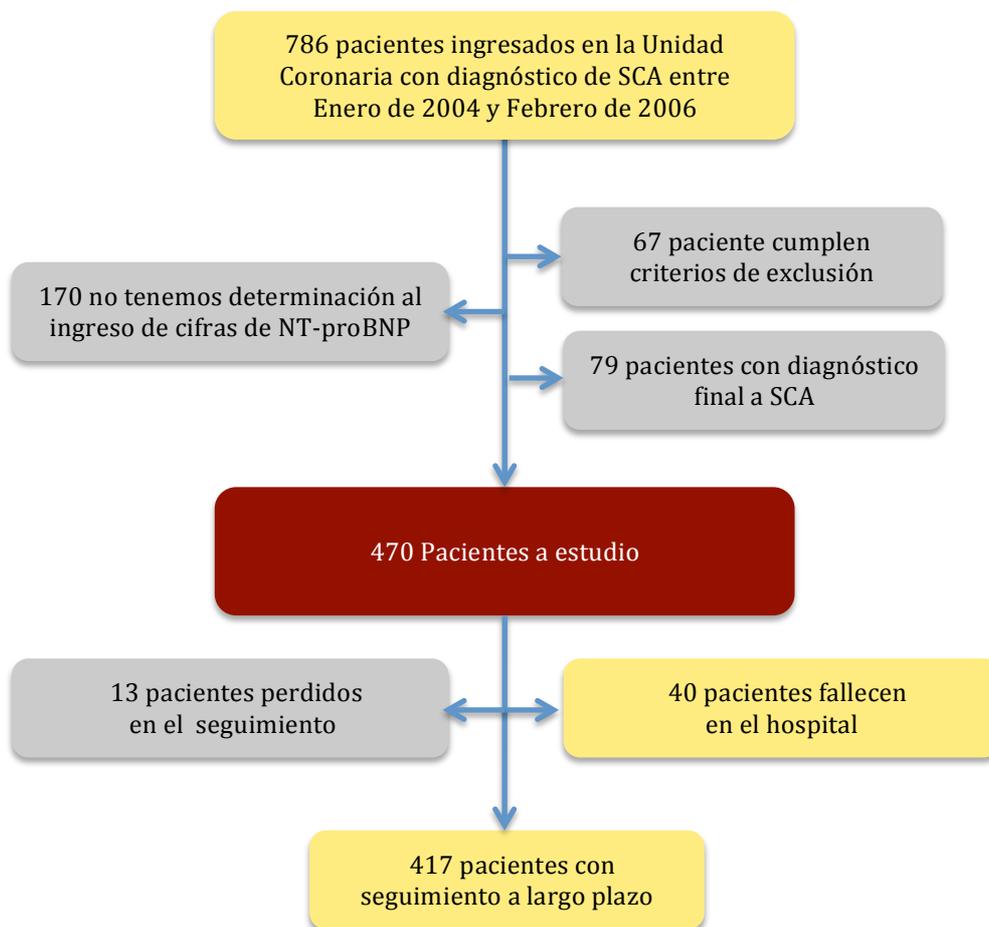


Figura 8 Diagrama de flujo del estudio

## Características demográficas

	Población global	
✗ Población total estudiada	470 pacientes	
✗ Sexo (♂/♀)	353 (75,1%)/117 (24,9%)	
✗ Edad (años)	71,29±12,2	
✗ Peso (Kg)	74,01±12,5	
✗ Talla (cm)	163,8±7,9	
✗ IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,9±2,5	
✗ Motivo de ingreso		
▪ SCACEST	248 (51,8%)	
▪ SCASEST tipo IAM no Q	184 (39,1%)	222 (48,2%)
▪ SCASEST tipo AI	38 (8,1%)	
✗ Tensión arterial sistólica (mmHg)	136,67±28,1	
✗ Tensión arterial diastólica (mmHg)	77,93±16,9	
✗ Frecuencia cardiaca (lpm)	77,90±20,2	
✗ Estancia media hospital (días)	9,37±8,1 (0-109)	

Tabla 1. Características demográficas de la población.

De los pacientes con SCACEST, el 30,7% presentaban alteraciones en las derivaciones correspondientes a la cara anterior.

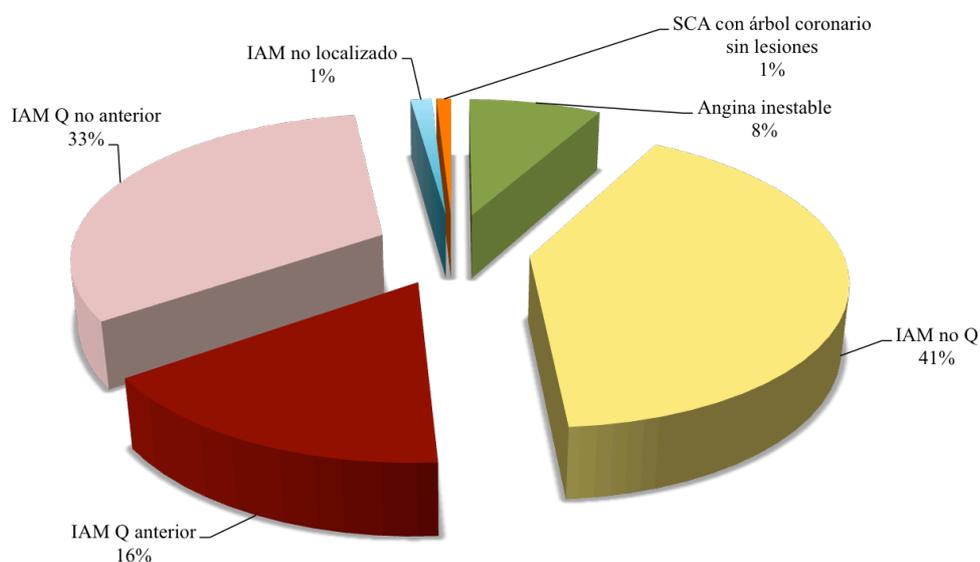


Gráfico 1 Clasificación de eventos coronarios

La distribución de los factores de riesgo cardiovascular y los antecedentes personales generales en la población estudiada se muestran en la tabla 2 y en la figura 2. Del total de los pacientes, 263 eran hipertensos (56%), un cuarto (26,4%) eran diabéticos (de los cuales el 25,8% en tratamiento con insulina), un 35,1% eran fumadores antiguos o activos, y otro tercio (39,4%) eran dislipémicos.

<b>Antecedentes personales generales</b>	
	<b>Población global</b>
<b>✗ Factores de riesgo cardiovascular</b>	
▪ HTA	263 (56%)
▪ DM	124 (26,4%)
▪ DM en tto. Insulina	32 (6,8%)
▪ Dislipemia	185 (39,4%)
▪ Tabaquismo	165 (35,1%)
▪ Exfumador	95 (20,3%)
<b>✗ Enfermedad vascular periférica</b>	10 (2,1%)
<b>✗ ICTUS</b>	30 (6,4%)
<b>✗ Hepatopatía</b>	7 (1,5%)
<b>✗ EPOC</b>	46 (9,8%)
<b>✗ Neoplasia</b>	18 (3,8%)
<b>✗ IRC</b>	30 (6,4%)
<b>✗ Consumo de alcohol</b>	27 (5,7%)
<b>✗ Consumo de drogas</b>	3 (0,6%)

Tabla 2. Antecedentes personales generales.

Con respecto a los antecedentes personales a nivel cardiológico, 70 pacientes (14,6%) habían padecido previamente un infarto de miocardio, siendo éste de localización anterior en 32 (6,8%). Cincuenta pacientes (10,6%)

tenían historia familiar de cardiopatía isquémica y 10 (2,1%) habían padecido previamente insuficiencia cardiaca. El 6,3% de los pacientes tenían antecedentes de cirugía cardiaca previa, y dieciséis pacientes eran portadores de un stent coronario (3,4%). Eran portadores de marcapasos el 1,1% de nuestros pacientes y dos pacientes eran portadores de un desfibrilador automático implantable. El resto de antecedentes personales cardiológicos se muestran en la tabla 3.

<b>Antecedentes personales cardiológicos</b>	
	<b>Población global</b>
<b>✗ IAM previo</b>	70 (14,7%)
▪ IAM anterior	32 (6,8%)
▪ IAM no anterior	38 (8,1%)
<b>✗ Angina previa</b>	85 (18,1%)
<b>✗ H<sup>a</sup> Familiar de CI en edad temprana</b>	50 (10,6%)
<b>✗ Insuficiencia cardiaca previa</b>	10 (2,1%)
<b>✗ Cirugía cardiaca</b>	30 (6,3%)
▪ CABG	20 (4,2%)
▪ Cirugía Valvular	10 (2,1%)
<b>✗ ACTP previo</b>	19 (4%)
▪ ACTP-Stent	16 (3,4%)
<b>✗ Portador de Marcapasos</b>	5 (1,1%)
<b>✗ Portador de DAI</b>	2 (0,4%)

Tabla 3. Antecedentes personales cardiológicos

En lo referente a los tratamientos previos que tenían los pacientes a su ingreso, se muestran en el gráfico siguiente:

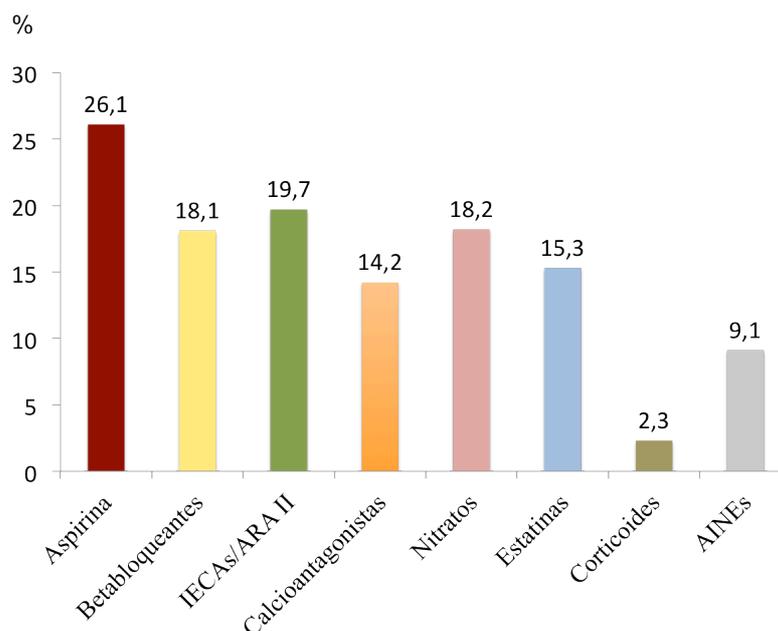


Gráfico 2 Tratamientos previos

Las incidencias acaecidas durante el ingreso se muestran en la tabla 4. Un total de 165 pacientes sufrieron incidencias cardiacas durante su ingreso, lo que supone un 35,1% del total de la población estudiada. El 8,9% presentó edema agudo de pulmón durante su ingreso y un 4% desarrollaron arritmias ventriculares intrahospitalarias. Las incidencias no cardiacas, como ICTUS o embolismo sistémico (1,1%), fueron menos frecuentes. La mortalidad de nuestro estudio durante el ingreso ascendió en la población general a estudio a un 8,5%. Se realizó coronariografía en el 60% de la población global del estudio, con implantación de stent tras angioplastia en la mitad de estos pacientes. Nueve pacientes fueron sometidos a cirugía cardiaca durante su ingreso (4,7%). En más de la mitad de los pacientes se realizó una evaluación ecocardiográfica durante su ingreso.

### Incidenias Durante el Ingreso

	Población global
✗ Reinfarto	4 (0,9%)
✗ Angina	48 (10,2%)
✗ Insuficiencia cardiaca	116 (24,7%)
✗ EAP/Shock cardiogénico	42 (8,9%)
✗ PCR	5 (1,1%)
✗ Taquicardia ventricular sostenida	19 (4%)
✗ Bradiarritmias	38 (8,1%)
✗ Exitus	40 (8,5%)

Tabla 4. Incidenias durante el ingreso

Los procedimientos a los que fueron sometidos los pacientes se muestran en la tabla 5. Se realizó coronariografía en el 60% de la población global del estudio, con implantación de stent tras angioplastia en la mitad de estos pacientes. Nueve pacientes fueron sometidos a cirugía cardiaca durante su ingreso (4,7%).

### Procedimientos Durante el Ingreso

	Población global
✗ Diagnóstico coronario invasivo	291 (61,9%)
▪ Afectación de TC o DA	207 (44%)
✗ Fibrinólisis intrahospitalaria	83 (17,7%)
✗ Revascularización coronaria	224 (47,7%)
▪ Angioplastia primaria	85 (18,1%)
▪ ACTP-stent	180 (38,3%)
▪ Revascularización quirúrgica	45 (9,6%)

Tabla 5. Procedimientos durante el ingreso

En los pacientes en los que se efectuó cateterismo cardiaco, la afectación coronaria se distribuyó según el siguiente gráfico:

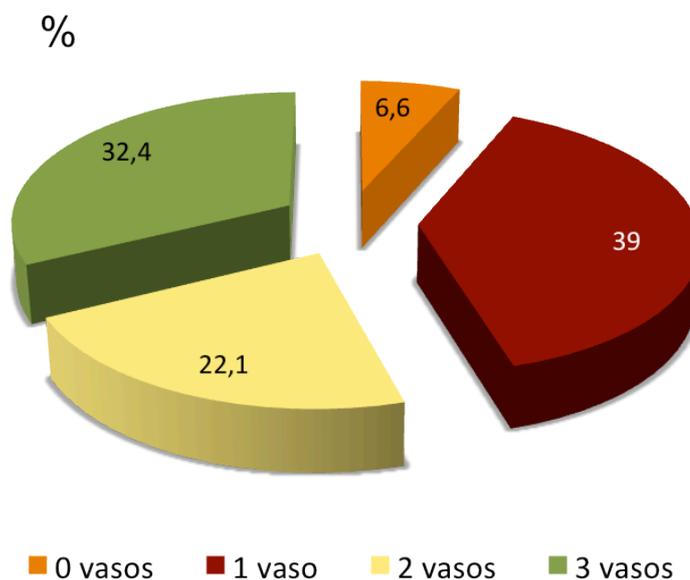


Gráfico 3 Afectación Coronaria

Las determinaciones analíticas al ingreso más relevantes para nuestro estudio de la población global se muestran en la tabla 6.

### Determinaciones Analíticas

#### Población global

Bioquímica general		Hemograma	
✗ Glucosa (mg/dL)	164,42±76,2	✗ Hemoglobina (g/dL)	14,01±1,79
✗ Urea (mg/dL)	49,30±26,2	✗ Leucocitos (*10 <sup>3</sup> )	9,97±3,52
✗ Creatinina (mg/dL)	1,13±0,58	✗ Neutrófilos (%)	70,9±13,6
		✗ Plaquetas (*10 <sup>3</sup> )	220,69±63,39
Metabolismo lipídico			
✗ Colesterol total	190,64±40,96	✗ LDL	116,86±36,70
✗ HDL	46,57±13,69	✗ Triglicéridos	133,70±89,21

Tabla 6. Determinaciones analíticas

Los marcadores de daño miocárdico e inflamación al ingreso y durante la estancia hospitalaria se muestran en la tabla 7.

#### Marcadores de Inflamación, Daño Miocárdico y NT-proBNP

	Población global
✗ CK al ingreso (U/L)	351,90±715,80
✗ CK máxima (U/L)	1317,93±1762,42
✗ CK-MB al ingreso (U/L)	19,01±44,68
✗ CK-MB máxima (U/L)	84,15±136,5
✗ Troponina I al ingreso (ng/mL)	5,32±25,51
✗ Troponina I máxima (ng/mL)	43,71±142,65
✗ NT-proBNP al ingreso (pg/mL)	2887,53±6474,920
✗ Proteína C Reactiva (pg/mL)	1,67±2,72

Tabla 7. Marcadores de inflamación, daño miocárdico y NT-proBNP

#### 4.1.2. Niveles de NT-proBNP y su relación con variables clínicas y analíticas

Las mujeres presentaron mayores niveles de NT-proBNP al ingreso (4127,63±4628,53pg/mL versus 2118,53±7023,74;  $p=0,04$ ) (panel A) y la correlación entre la edad y los niveles de NT-proBNP ( $r=0,22$ ,  $p<0,001$ ) se muestran en el gráfico (panel B).

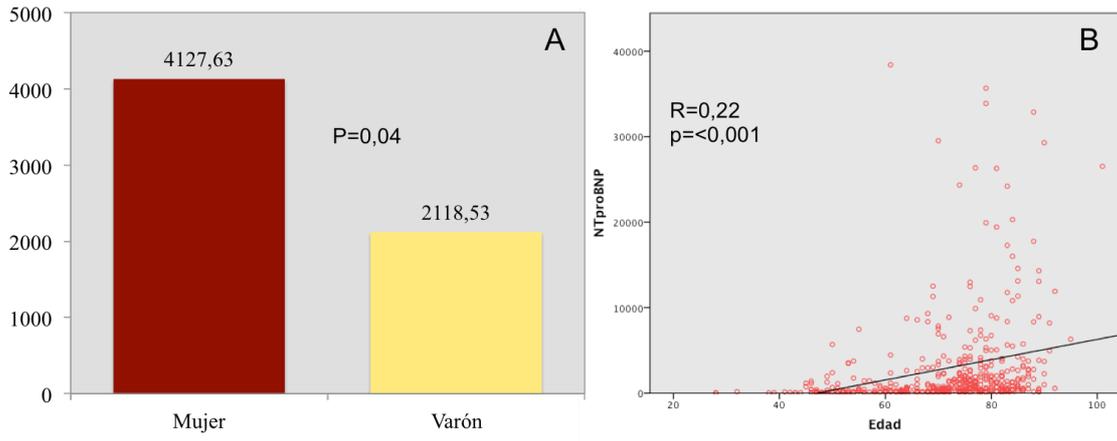


Gráfico 4 Relación de niveles de NT-proBNP con sexo (A) y edad (B)

La correlación entre los niveles de NT-proBNP al ingreso y el índice de masa corporal ( $r=-0,17$ ,  $p=0,002$ ), la frecuencia cardiaca ( $r=0,28$ ,  $P=0,001$ ), y la TA sistólica ( $r=-0,15$ ;  $p=0,001$ ) y diastólica ( $r=-0,19$ ;  $p<0,001$ ), se muestran en el siguiente gráfico.

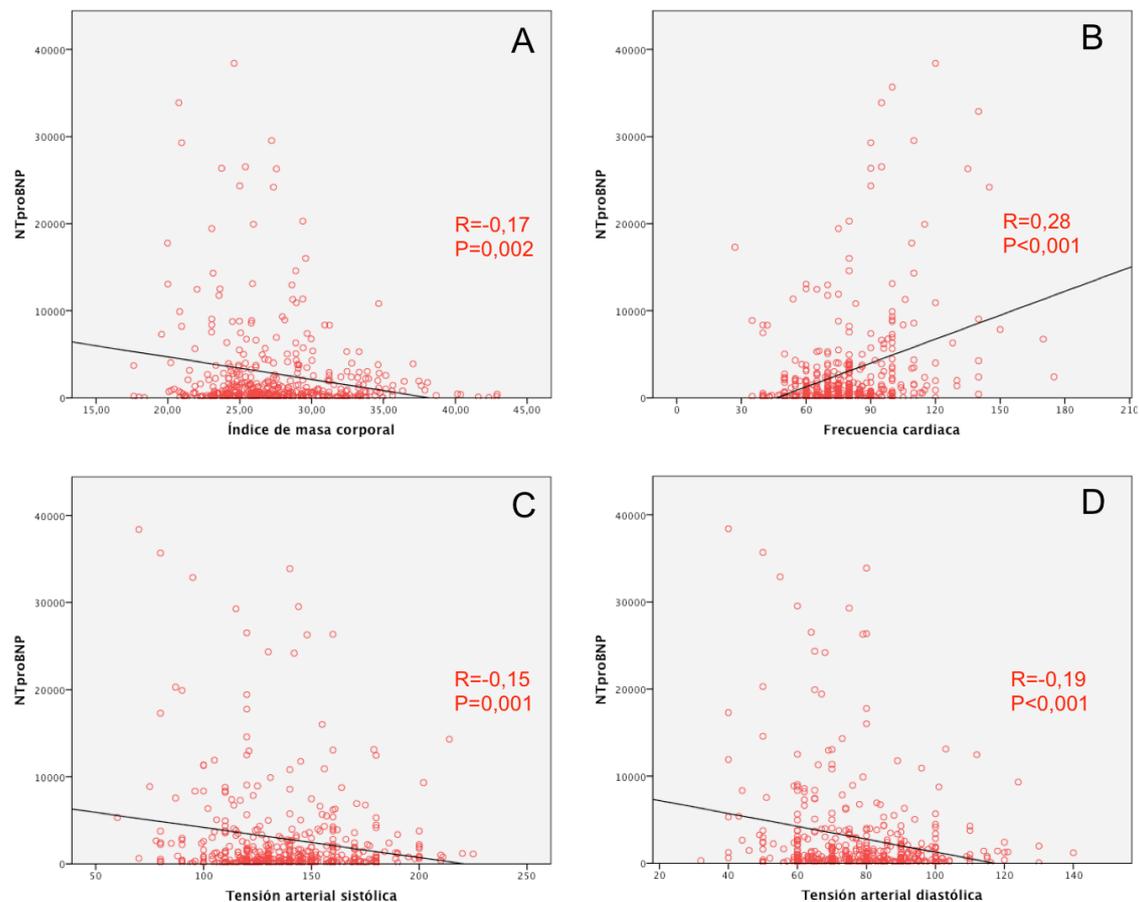
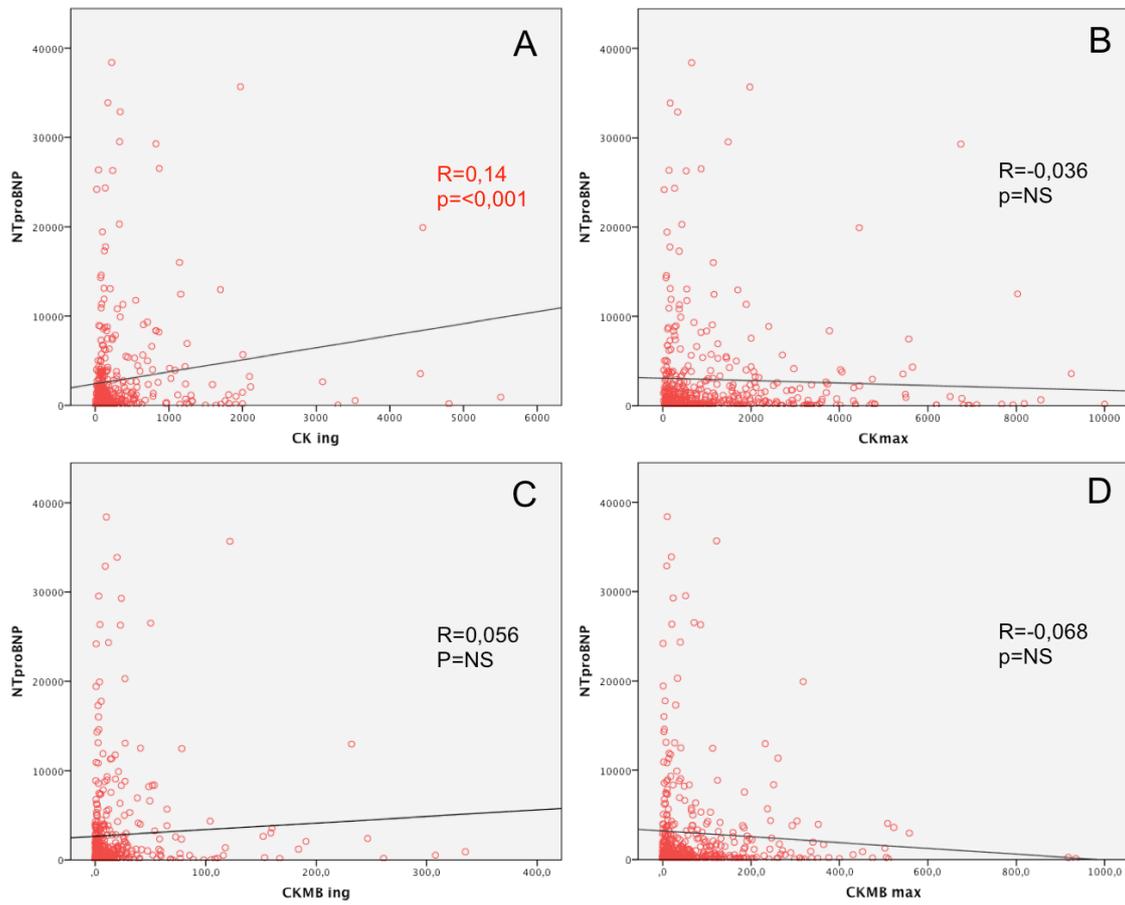


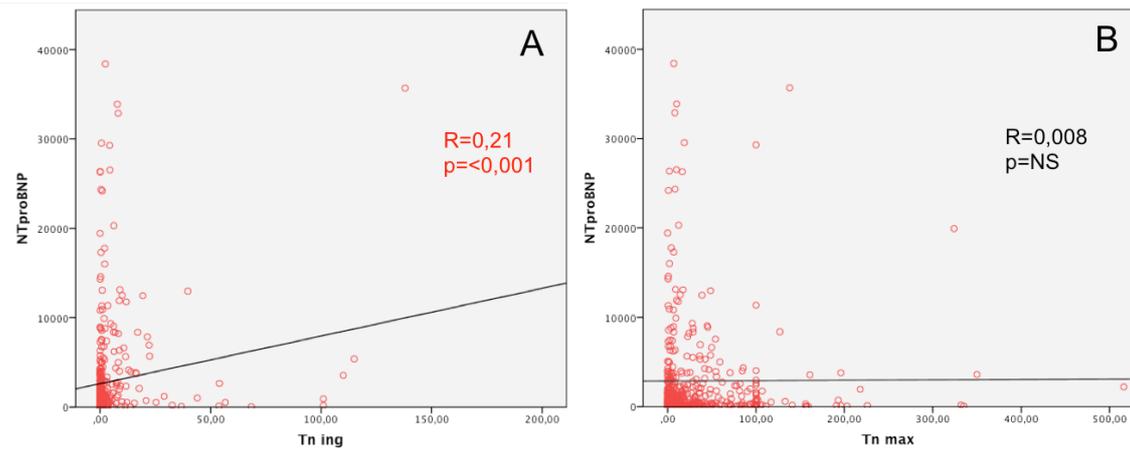
Gráfico 5 Correlación de NT-proBNP con IMC (A), FC (B), TAs (C) y TAd (D)

Los siguientes gráficos muestran la correlación existente entre los niveles de NT-proBNP y otros marcadores de daño miocárdico al ingreso.



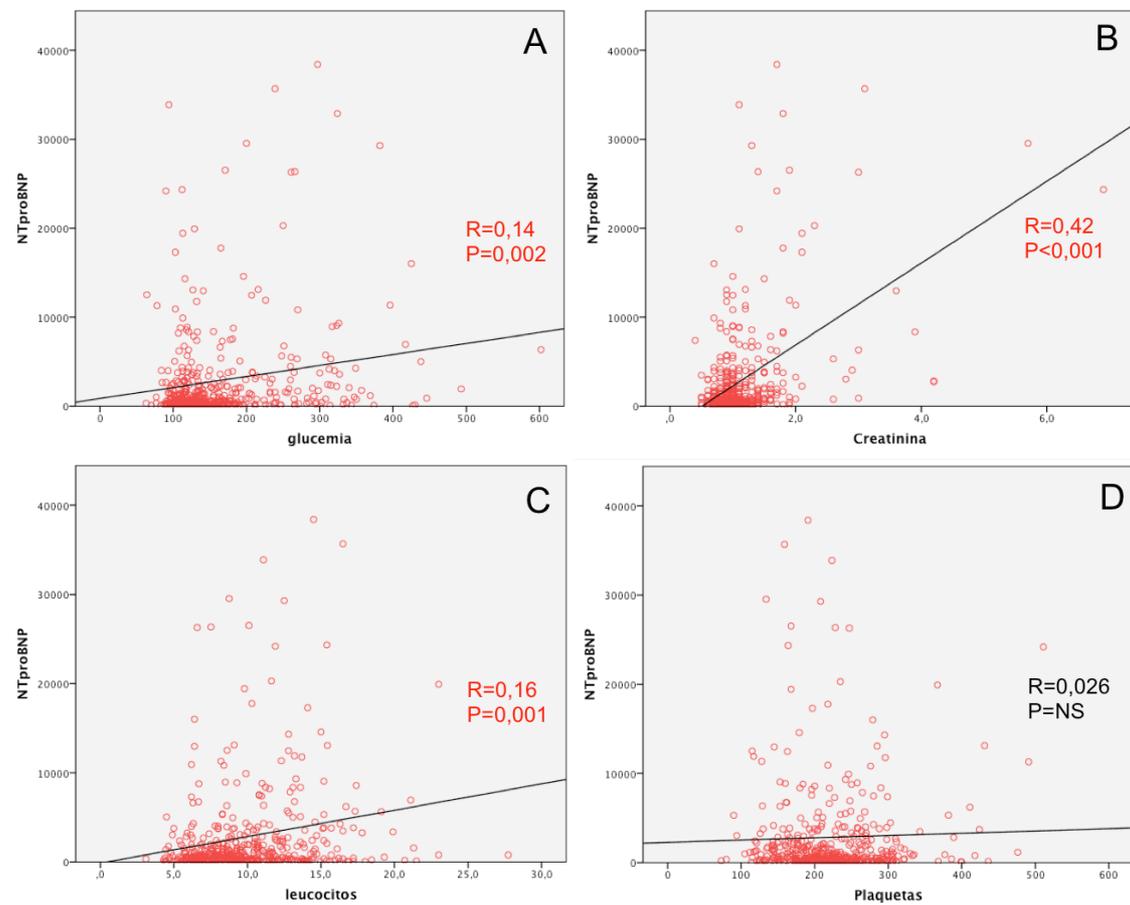
**Gráfico 6** Correlación de NT-proBNP con CK y CK-MB al ingreso (A-C) y máxima (B-D)

No encontramos correlación estadísticamente significativa entre los niveles al ingreso de NT-proBNP y niveles al ingreso y máximo de los marcadores de daño miocárdico clásico (CK, CK-MB y Troponina I), excepto con la CK al ingreso, siendo la correlación muy débil ( $r$  de Pearson de 0,14) y la troponina al ingreso, con una correlación mayor ( $r$  de Pearson de 0,22)



**Gráfico 7** Correlación de NT-proBNP con troponina al ingreso **(A)** y máxima **(B)**

La correlación de los niveles al ingreso de NT-proBNP y la glucemia ( $r=0,14$ ,  $p=0,002$ ) (panel A), creatinina ( $r=0,342$   $p<0,001$ ) (panel B), leucocitos ( $r=0,18$ ,  $p<0,001$ ) (panel C) y plaquetas ( $r=0,026$ ,  $p=NS$ ) (panel D) se muestra en el siguiente gráfico.



**Gráfico 8** Correlación de NT-proBNP con glucemia **(A)**, creatinina **(B)**, leucocitos **(C)** y plaquetas **(D)**

Por ultimo, la correlación entre los niveles de NT-proBNP al ingreso y los niveles de otros marcadores de inflamación como la proteína C reactiva ( $r=0,49$ ,  $p<0,001$ ) (panel A), y el fibrinógeno ( $r=0,26$ ,  $p<0,001$ ) (panel B) se muestran en el siguiente gráfico.

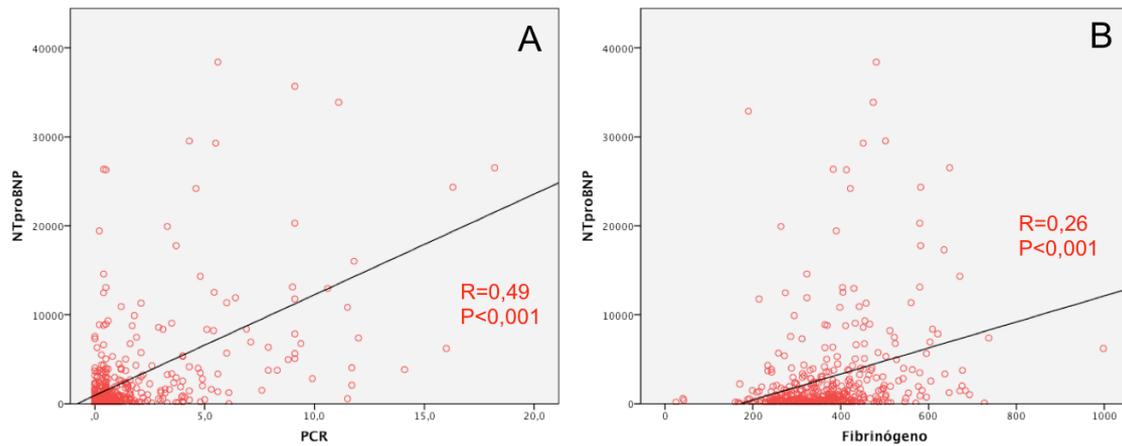


Gráfico 9 Correlación de NT-proBNP con PCR (A) y Fibrinógeno (B)

Los niveles de NT-proBNP al ingreso fueron superiores entre la población diabética, sin alcanzar la significación estadística ( $3755,55\pm6275,04\text{pg/mL}$  versus  $2576,44\pm6525,85\text{pg/mL}$ ;  $p=0,08$ )(Panel B). No encontramos diferencias en los niveles de NT-proBNP con respecto al antecedente de hipertensión arterial (Panel A).

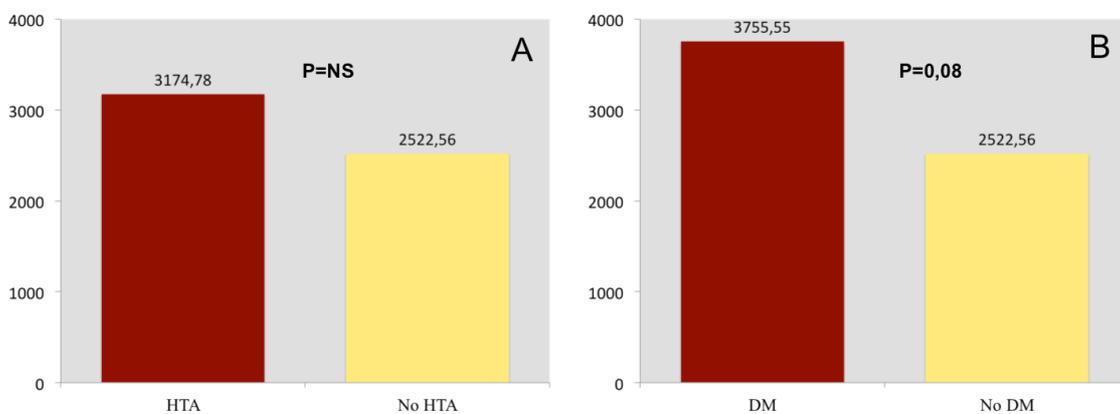


Gráfico 10 Relación de NT-proBNP con HTA (A) y DM (B)

Los niveles de NT-proBNP fueron significativamente más bajos al ingreso en el grupo de pacientes dislipémicos, frente a aquellos sin antecedentes de dislipemia ( $2027,51 \pm 4088,73 \text{pg/mL}$  versus  $3445,78 \pm 7590,05 \text{pg/mL}$ ;  $p=0,02$ ) (Panel A), sin objetivarse diferencias con respecto al antecedente de tabaquismo activo o previo (Panel B)

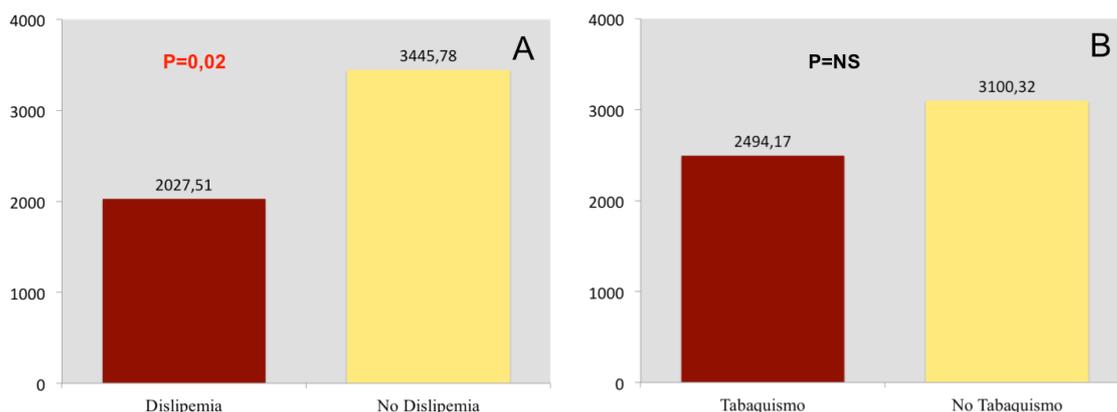


Gráfico 11 Relación de NT-proBNP con dislipemia (A) y tabaquismo (B)

No encontramos por el contrario diferencias estadísticamente significativas en los niveles de NT-proBNP al ingreso en relación a tener antecedentes familiares o personales de cardiopatía isquémica previa.

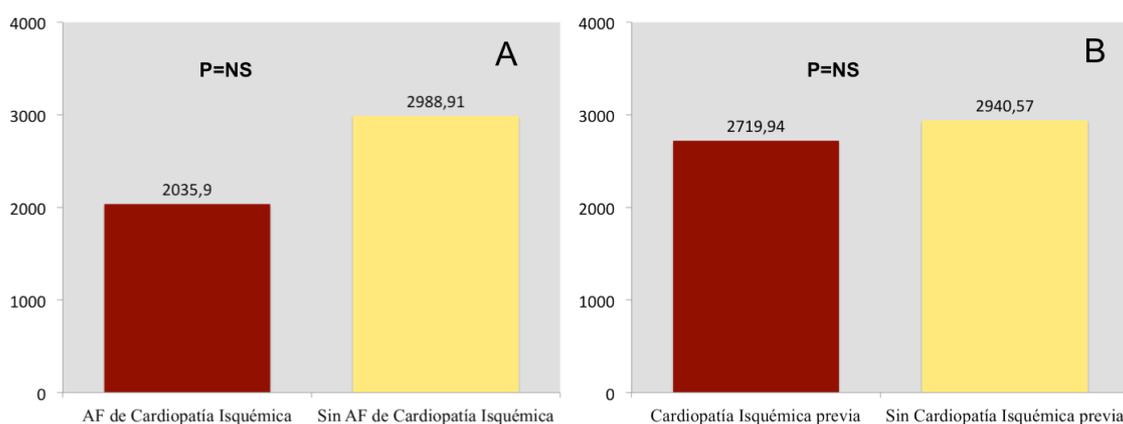
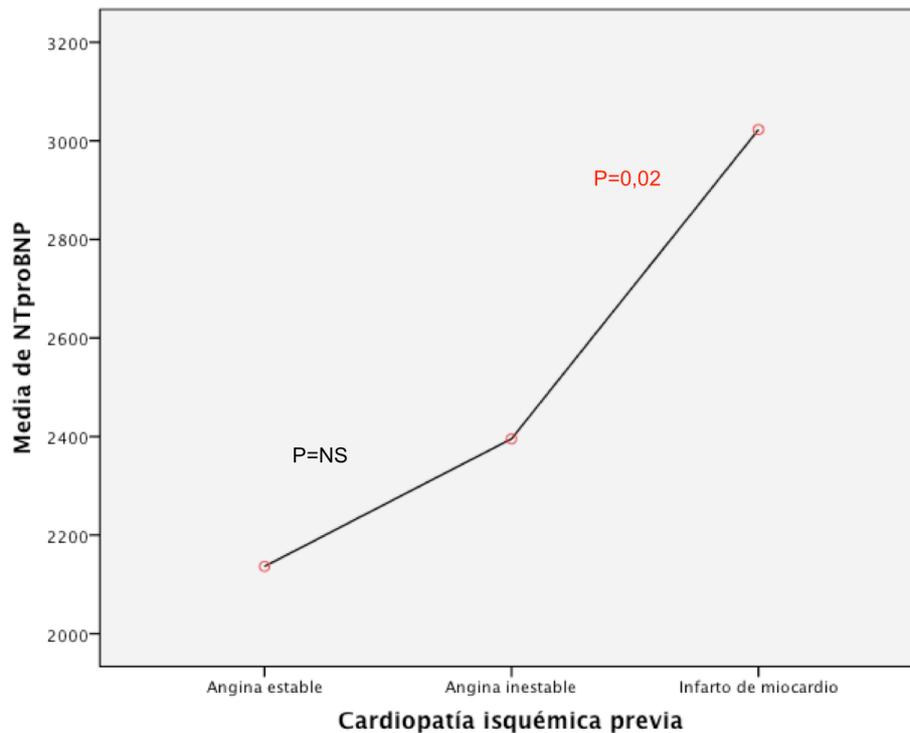


Gráfico 12 Relación de NT-proBNP con antecedentes familiares (AF) (A) y cardiopatía isquémica previa (B)

Sin embargo, al analizar los pacientes con antecedentes personales de cardiopatía isquémica, los niveles de NT-proBNP fueron significativamente mayores en aquellos con infarto previo, frente a los que habían padecido angina inestable o estable previa.



**Gráfico 13** Relación de NT-proBNP y tipo de cardiopatía isquémica previa

La distribución de las variables cualitativas y cuantitativas por terciles se muestran en la siguiente tabla. Observamos que el tercer tercil de niveles de NT-proBNP agrupaba a pacientes de mayor edad, menos estatura, con frecuencias cardiaca más altas, hipertensos, diabéticos, con infarto de miocardio previo o antecedentes de insuficiencia cardiaca. Los fumadores fueron más frecuentes en el primer tercil de NT-proBNP.

Variables clínicas y analíticas por terciles de NT-proBNP				
	TERCIL 1 (N= 157)	TERCIL 2 (N= 157)	TERCIL 3 (N= 156)	P
<b>Datos demográficos</b>				
✗ Sexo (♂)	127(27%)	120 (25,5%)	106 (22,6%)	NS
✗ Edad (años)	64,16±12,6	72,73±10,83	77,03±9,29	<0,001
✗ Peso (Kg)	76,80±12,76	73,92±12,44	71,11±11,91	NS
✗ Talla (cm)	166,41±8,1	163,45±7,34	161,64±7,74	<0,001
✗ IMC (Kg/m2)	27,72±4,37	27,64±4,15	27,49±4,22	NS
✗ TA sistólica (mmHg)	134,86±23,41	141,07±28,91	134,05±31,25	0,055
✗ TA diastólica (mmHg)	79,02±14,58	80,26±17,95	74,52±17,48	0,007
✗ Frecuencia cardiaca (lpm)	71,33±15,16	77,38±16,38	85,01±25,31	<0,001
✗ Estancia media hospital (días)	7,89±4,65	10,33±11,03	9,89±7,027	0,016
<b>Factores de Riesgo Cardiovascular</b>				
✗ Factores clásicos				
▪ HTA	66 (14%)	96 (20,4%)	101 (21,5%)	<0,001
▪ DM	23 (4,9%)	41 (8,7%)	60 (12,8%)	<0,001
▪ Dislipemia	71 (15,1%)	61 (13,0%)	53 (11,3%)	NS
▪ Tabaquismo	78 (16,6%)	45 (9,6%)	42 (8,9%)	<0,001
✗ Enfermedad Vascular Periférica	1 (0,2%)	4 (0,9%)	5 (1,1%)	NS
✗ ICTUS	7 (1,5%)	9 (1,9%)	14 (3,0%)	NS
✗ IRC	1 (0,2%)	5 (1,1%)	24 (5,1%)	<0,001
<b>Antecedentes cardiológicos</b>				
✗ IAM previo	15 (3,2%)	25 (5,3%)	30 (6,4%)	0,04
✗ Angina previa	12 (2,6%)	17 (3,7%)	14 (3%)	NS
✗ H <sup>a</sup> Familiar de CI en edad temprana	28 (17,8%)	9 (1,9%)	13 (2,8%)	0,001
✗ Insuficiencia cardiaca previa	0	2 (0,4%)	8 (1,7%)	0,005
✗ Cirugía cardiaca	7 (1,4%)	9 (1,9%)	14 (2,9%)	NS
✗ ACTP previo	5 (1,1%)	6 (1,3%)	5 (1,1%)	NS

Tabla 8. Variables clínicas y analíticas por terciles de NT-proBNP

El siguiente gráfico muestra gráficamente la distribución por terciles del NT-proBNP en los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

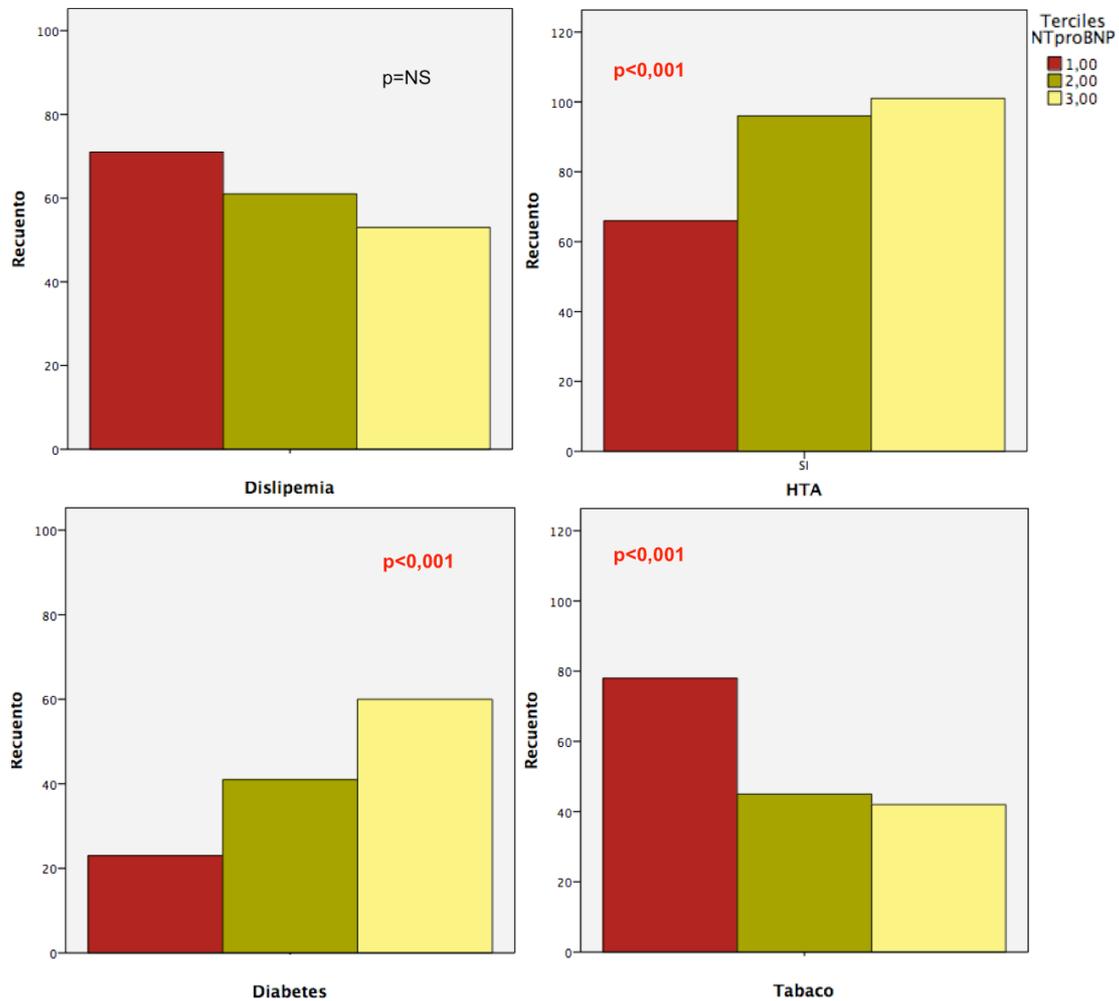


Gráfico 14 Distribución por terciles de NT-proBNP y factores de riesgo cardiovascular clásicos

### 4.1.3. Analítica descriptiva y comparativa por subgrupos

La distribución de la población del estudio, con respecto a las características demográficas por subgrupos, se muestra en la siguiente tabla. Observamos cifras de TA sistólica inferiores en el grupo de pacientes con

síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y una mayor estancia media hospitalaria en el grupo sin elevación del segmento ST.

<b>Características demográficas según tipo de SCA</b>			
	<b>SCACEST (N=248)</b>	<b>SCASEST (N=222)</b>	<b>P</b>
✗ <b>Población</b>	248 (51,8%)	222 (48,2%)	
✗ <b>Sexo</b> (♂/♀)	189 (76,2%)/59 (23,7%)	164 (73,8%)/58 (26,1%)	NS
✗ <b>Edad</b> (años)	70,37±12,74	72,33±11,53	<b>0,08</b>
✗ <b>Peso (Kg)</b>	73,40±12,57	74,69±12,56	NS
✗ <b>Talla (cm)</b>	164,63±8,1	163,04±7,6	<b>0,03</b>
✗ <b>IMC (Kg/m2)</b>	27,01±4,35	28,04±4,01	<b>0,01</b>
✗ <b>TA sistólica (mmHg)</b>	132,39±28,59	141,43±26,97	<b>0,001</b>
✗ <b>TA diastólica (mmHg)</b>	77,90±17,67	77,96±16,01	NS
✗ <b>Frecuencia cardíaca (lpm)</b>	76,53±20,43	79,44±19,93	NS
✗ <b>Estancia media hospital (días)</b>	8,33±4,97	10,53±10,3	<b>0,03</b>

Tabla 9 Características demográficas según tipo de SCA

Los antecedentes personales por subgrupos de muestran en la tabla 10. El porcentaje de pacientes hipertensos fue mayor en el grupo de pacientes sin elevación del segmento ST, frente a los pacientes con elevación del segmento ST (61,7% frente a 50,8%;  $p=0,017$ ). Asimismo, el porcentaje de pacientes con antecedentes de dislipemia fue superior en el grupo de SCASEST ( $p=0,01$ ). Por otro lado, el número de pacientes con EPOC fue superior en el subgrupo de pacientes con elevación del segmento ST ( $p=0,004$ ), donde también, había una tendencia a presentar mayor tabaquismo activo ( $p=0,08$ ).

Antecedentes Personales Generales según tipo de SCA			
	SCACEST (N=248)	SCASEST (N=222)	P
✗ Factores de riesgo cardiovascular			
▪ HTA	126 (50,8%)	137 (61,7%)	<b>0,017</b>
▪ DM	61 (24,5%)	63 (28,3%)	NS
▪ DM en tto. Insulina	17 (6,8%)	15 (6,7%)	NS
▪ Dislipemia	84 (33,8%)	101 (45,4%)	<b>0,01</b>
▪ Tabaquismo	96 (38,7%)	69 (31,1%)	<b>0,08</b>
▪ Exfumador	53 (21,3%)	42 (18,9%)	NS
✗ Enfermedad Vascular Periférica	3 (1,2%)	7 (3,1%)	NS
✗ ICTUS	15 (6,0%)	15 (6,7%)	NS
✗ Hepatopatía	3 (1,2%)	4 (1,8%)	NS
✗ EPOC	31 (12,5%)	15 (6,7%)	<b>0,004</b>
✗ Neoplasia	8 (3,2%)	10 (4,5%)	NS
✗ IRC	11 (4,4%)	19 (8,5%)	<b>0,07</b>
✗ Consumo de alcohol	13 (5,2%)	14 (6,3%)	NS
✗ Consumo de drogas	2 (0,8%)	1 (0,04%)	NS

Tabla 10 Antecedentes personales generales según tipo de SCA

Los antecedentes personales cardiológicos por subgrupos se muestran en la tabla 11.

Antecedentes Personales Cardiológicos según tipo de SCA			
	SCACEST (N=248)	SCASEST (N=222)	P
✗ IAM previo	25 (10,0%)	45 (20,2%)	<b>&lt;0,001</b>
▪ IAM anterior	11 (4,4%)	21 (9,4%)	<b>&lt;0,001</b>
▪ IAM no anterior	14 (5,6%)	24 (10,8%)	<b>&lt;0,001</b>
✗ Angina previa	28 (11,2%)	57 (25,6%)	<b>&lt;0,001</b>

✗ Hª Familiar de CI en edad temprana	25 (10%)	25 (11,2%)	NS
✗ Insuficiencia cardíaca previa	1 (0,4%)	9 (4,0%)	<b>0,006</b>
✗ Cirugía cardíaca	6 (2,4%)	24 (10,8%)	<b>0,002</b>
▪ CABG	4 (1,6%)	16 (7,2%)	<b>0,004</b>
▪ Cirugía Valvular	2 (0,8%)	8 (3,6%)	<b>0,08</b>
✗ ACTP previo	3 (1,2%)	16 (7,2%)	<b>0,001</b>
▪ ACTP-Stent	2 (0,8%)	14 (6,3%)	<b>0,001</b>
✗ Portador de Marcapasos	2 (0,8%)	3 (1,3%)	NS
✗ Portador de DAI	2 (0,8%)	0	NS

Tabla 11 Antecedentes personales cardiológicos según tipo de SCA

Las incidencias acaecidas durante el ingreso por subgrupos se muestran en la tabla 12. Sólo observamos una tendencia a presentar angina más frecuentemente en el grupo con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST frente al grupo de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, sin llegar a alcanzar significación estadística (7,6% frente a 13,1%;  $p=0,054$ ).

#### Incidencias Durante el Ingreso según tipo de SCA

	SCACEST (N=248)	SCASEST (N=222)	P
✗ Reinfarto	2 (0,8%)	2 (0,9%)	NS
✗ Angina	19 (7,6%)	29 (13,1%)	<b>0,054</b>
✗ Insuficiencia cardíaca	66 (26,6%)	50 (22,5%)	NS
✗ EAP/Shock cardiogenico	21 (8,4%)	21 (9,4%)	NS
✗ PCR	3 (1,2%)	2 (0,9%)	NS
✗ Taquicardia ventricular sostenida	12 (4,8%)	7 (3,1%)	NS
✗ Bradiarritmias	21 (8,4%)	17 (7,6%)	NS
✗ Exitus	23 (9,2%)	17 (7,6%)	NS

Tabla 12 Incidencias durante el ingreso según tipo de SCA

En lo que respecta a los procedimientos durante el ingreso hospitalario (tabla 13), los pacientes con SCASEST precisaron con mayor frecuencia soporte vital, respirador durante más de 6 horas y marcapasos temporal. Fueron sometidos más frecuentemente a coronariografía que el grupo con elevación del segmento ST, y aunque los pacientes con SCACEST recibieron una angioplastia coronaria más frecuentemente, la revascularización por cualquier método fue similar en ambos grupos.

<b>Procedimientos Durante el Ingreso según tipo de SCA</b>			
	<b>SCACEST (N=248)</b>	<b>SCASEST (N=222)</b>	<b>P</b>
<b>✗ Diagnóstico coronario invasivo</b>	135 (54,4%)	156 (70,2%)	<b>&lt;0,001</b>
▪ Afectación de TC o DA	91 (36,6%)	116 (52,2%)	<b>0,001</b>
<b>✗ Fibrinólisis intrahospitalaria</b>	0	83 (37,3%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>✗ Revascularización coronaria</b>	120 (48,3%)	104 (46,8%)	NS
▪ Angioplastia primaria	79 (31,8%)	6 (2,7%)	<b>&lt;0,001</b>
▪ ACTP-Stent	114 (45,9%)	66 (29,7%)	<b>&lt;0,001</b>
▪ Revascularización quirúrgica	7 (2,8%)	38 (17,1%)	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla 13** Procedimientos durante el ingreso según tipo de SCA

En la tabla 14 se muestran los tratamientos recibidos por los pacientes durante su estancia en la unidad coronaria por subgrupos. Objetivamos una tendencia a un mayor uso de simpaticomiméticos en la población con SCASEST ( $p=0,08$ ), fundamentalmente por un mayor uso en esta población de dopamina ( $p=0,04$ ), así como mayor uso de heparina intravenosa ( $p=0,038$ ) e IECAs ( $p=0,04$ ).

Tratamientos Recibidos Durante el Ingreso según tipo de SCA			
	SCACEST (N=248)	SCASEST (N=222)	P
✗ <b>Betabloqueantes</b>	164 (66,1%)	177 (79,72%)	NS
✗ <b>Antagonistas del Calcio</b>	11 (4,4%)	16 (7,2%)	NS
✗ <b>Antiarrítmicos</b>	33 (13,3%)	40 (8,5%)	NS
▪ Lidocaina	3 (1,2%)	1 (0,4)	NS
▪ Amiodarona	30 (12,0%)	39 (17,5%)	NS
▪ Otros antiarrítmicos	0	0	NS
✗ <b>Simpaticomiméticos</b>	26 (10,45%)	38 (17,11%)	<b>0,08</b>
▪ Dobutamina	20 (8,1%)	33 (14,8%)	<b>0,04</b>
▪ Dopamina	7 (2,8%)	10 (4,5%)	NS
▪ Noradrenalina	4 (1,6%)	2 (0,9%)	NS
▪ Adrenalina	4 (1,6%)	6 (2,7%)	NS
✗ <b>Digoxina</b>	17 (3,6%)	22 (9,9%)	NS
✗ <b>NTG intravenosa</b>	115 (6,8%)	128 (57,6%)	NS
✗ <b>Nitratos orales o Transdérmicos</b>	42 (16,9%)	66 (29,7%)	<b>0,032</b>
✗ <b>Fibrinolíticos</b>	25 (10,1%)	0	<b>&lt;0,001</b>
✗ <b>Anticoagulantes</b>			
▪ Heparina intravenosa	22 (8,8%)	45 (20,3%)	<b>0,038</b>
▪ HBPM	210 (84,7%)	197 (88,7%)	NS
▪ Dicumarínicos	6 (2,4%)	9 (4,9%)	NS
✗ <b>AAS via oral</b>	225 (90,7%)	210 (94,6%)	NS
✗ <b>Hipolipemiantes</b>	107 (43,14%)	123 (55,4%)	NS
✗ <b>IECA</b>	107 (43,14%)	145 (65,3%)	<b>0,04</b>
✗ <b>Hipoglucemiantes</b>	52 (20,9%)	65 (29,2%)	NS
✗ <b>Insulina</b>	50 (20,1%)	64 (28,8%)	NS
✗ <b>ADO</b>	8 (3,2%)	13 (5,8%)	NS
✗ <b>Furosemida</b>	71 (28,6%)	76 (34,2%)	NS
✗ <b>Atropina</b>	8 (3,2%)	6 (2,7%)	NS
✗ <b>Transfusión de hematíes</b>	11 (4,4%)	33 (14,8%)	<b>0,02</b>

Tabla 14 Tratamientos recibidos durante el ingreso según tipo de SCA

Las determinaciones analíticas de los pacientes al ingreso, por subgrupos del estudio, se muestran en la tabla siguiente. Los niveles séricos de glucosa, hemoglobina y leucocitos al ingreso fueron significativamente más elevados en el grupo de pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. Los niveles de creatinina fueron por el contrario más bajos en el grupo de pacientes sin elevación del segmento ST.

Determinaciones Analíticas							
Bioquímica Gral	SCACEST	SCASEST	P	Hemograma	SCACEST	SCASEST	p
×Glucosa	167,6±73,3	160,8±79,3	NS	× Hemogl.	14,18±1,59	13,82±1,98	<b>0,027</b>
×Urea	47,14±25	51,72±27,37	<b>0,06</b>	× Leucocitos	10,65±3,73	9,20±3,09	<b>0,001</b>
×Creatinina	1,08±0,47	1,19±0,68	<b>0,033</b>	× Neutrólios	71,96±14,82	69,73±12,03	<b>0,08</b>
				× Plaquetas	221,9±60,8	219,30±66,20	NS
Metabolismo lipídico	SCACEST	SCASEST	P				
×Colesterol T	193,60±42,6	187,37±38,8	NS	× LDL	119,48±36,8	113,97±36,3	NS
×HDL	46,88±14,73	46,23±12,47	NS	× TG	134,61±92,4	132,71±85,76	NS

Tabla 15 Determinaciones analíticas según tipo de SCA

La siguiente tabla muestra los marcadores de inflamación, de daño miocárdico y las cifras de NT-proBNP por subgrupos. Objetivamos diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a las cifras de CK al ingreso y máximas; CK-MB al ingreso y máxima y troponina I al ingreso y máximas. Los niveles de NT-proBNP, proteína C reactiva y fibrinógeno fueron similares al ingreso ambos grupos.

**Marcadores de Inflamación, Daño Miocárdico  
y NT-proBNP según tipo de SCA**

	SCACEST (N=248)	SCASEST (N=222)	P
× CK al ingreso	454,61±775,13	237,16±625,12	<b>0,001</b>
× CK máxima	1966,71±2018,69	593,18±1018,40	<b>&lt;0,001</b>
× CK-MB al ingreso	23,78±45,69	13,662±43,00	<b>0,016</b>
× CK-MB máxima	125,02±156,37	38,17±90,30	<b>0,001</b>
× Troponina I al ingreso	7,98±32,97	2,38±12,47	<b>0,018</b>
× Troponina I máxima	63,54±138,77	21,84±143,99	<b>0,002</b>
× NT-proBNP al ingreso	2834,84±6954,57	2946,39±5908,32	NS
× PCR al ingreso	1,47±2,40	1,88±3,03	NS
× Fibrinógeno	362,39±115,41	376,97±110,86	NS

Tabla 16 Marcadores de inflamación, daño miocárdico y NT-proBNP según tipo de SCA

#### 4.2. PRONÓSTICO A CORTO PLAZO DEL NT-PROBNP

Tal y como se muestra en la tabla 15, los niveles de NT-proBNP al ingreso fueron similares en el grupo de pacientes con SCACEST (2834,84±6954pg/mL) y el grupo de pacientes con SCASEST (2946,39±5908,32pg/mL; p=NS).

Las incidencias acaecidas y los procedimientos efectuados durante el ingreso en relación con los terciles de NTproBNP al ingreso se muestran en la tabla 16. En los pacientes con afectación de tronco común o DA proximal, las cifras de NT-proBNP fueron significativamente superiores (2833,47±5554,23pg/mL frente a 1443,02±2760,64pg/mL; p=0,03).

## Incidenias y Procedimientos por terciles de NT-proBNP

	TERCIL 1 (N= 157)	TERCIL 2 (N=157)	TERCIL 3 (N=156)	P
<b>Procedimientos</b>				
✗ Diagnóstico coronario invasivo	98 (20,9%)	106 (22,6%)	87 (18,5%)	NS
▪ Afectación de TC o DA	60 (12,8%)	76 (16,2%)	71 (15,1%)	<b>0,009</b>
✗ Fibrinólisis intrahospitalaria	47 (10%)	20 (4,3%)	16 (3,4%)	<b>&lt;0,001</b>
✗ Revascularización coronaria	78 (16,6%)	83 (17,7%)	63 (13,4)	<b>0,07</b>
▪ Angioplastia primaria	43 (9,1%)	16 (3,4%)	26 (5,5%)	<b>&lt;0,001</b>
▪ ACTP-stent	70 (14,9%)	66 (14%)	44 (9,4%)	<b>0,006</b>
▪ Revascularización quirúrgica	8 (1,7%)	17 (3,6%)	20 (4,3%)	<b>0,054</b>
<b>Incidenias</b>				
✗ Reinfarto	2 (0,4%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	NS
✗ Angina	16 (3,4%)	19 (4,0%)	13 (2,8%)	NS
✗ Insuficiencia cardiaca	13 (2,8%)	26 (5,5%)	71 (16,4%)	<b>&lt;0,001</b>
✗ EAP	5 (1,1%)	10 (2,1%)	27 (5,7%)	<b>&lt;0,001</b>
✗ PCR	1 (0,2%)	1 (0,2%)	3 (0,6%)	NS
✗ Taquicardia ventricular	15 (3,1%)	11 (2,3%)	12 (2,5%)	NS
✗ Bradiarritmias	13 (2,7)	13 (2,7%)	14 (2,9%)	NS
✗ Exitus	3 (0,6%)	8 (1,7%)	29 (6,2%)	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 17 Incidenias y procedimientos por terciles de NT-proBNP

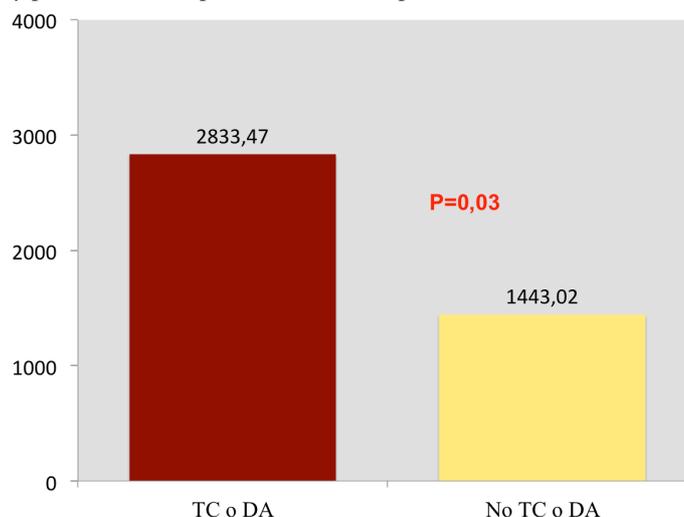


Gráfico 15 Relación de NT-proBNP y afectación de tronco común (TC) o descendente anterior (DA)

La distribución de los niveles de NT-proBNP según el número de vasos afectados en la coronariografía efectuada se muestra en la siguiente figura, de manera global (panel A) y por terciles de NT-proBNP (panel B).

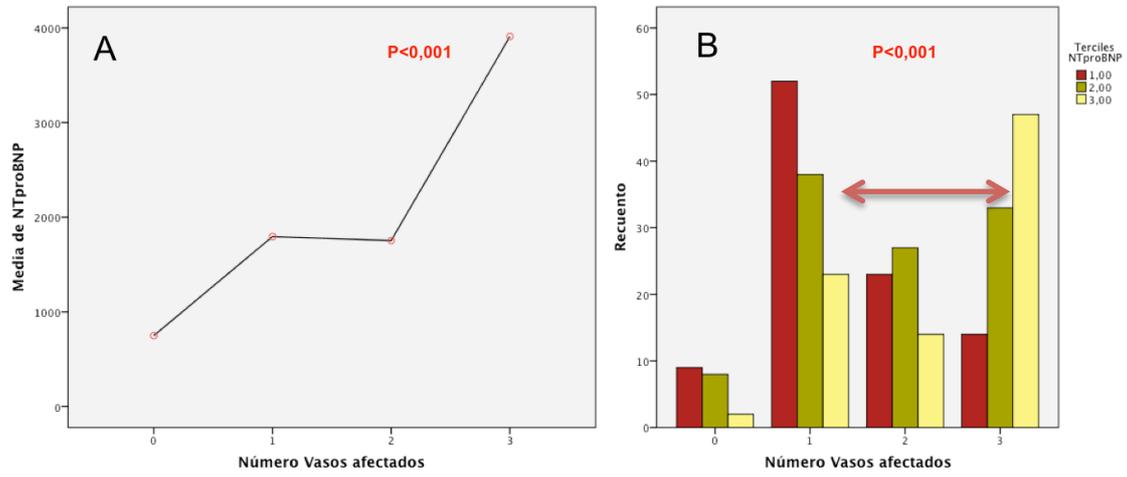


Gráfico 16 Relación entre NT-proBNP y número de vasos afectados, global (A) y por terciles (B)

Los pacientes que fueron sometidos a fibrinólisis presentaron cifras de NT-proBNP significativamente menores.

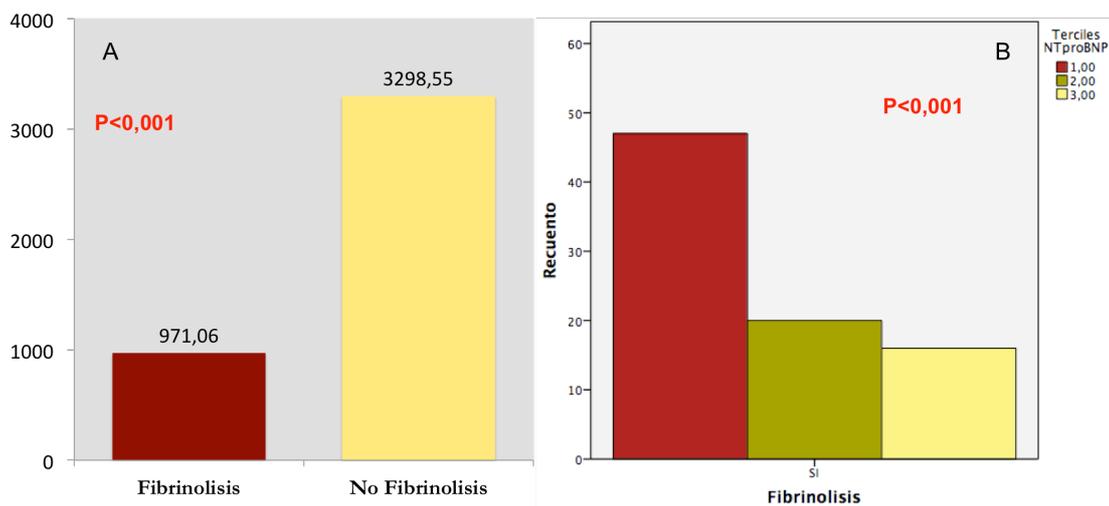
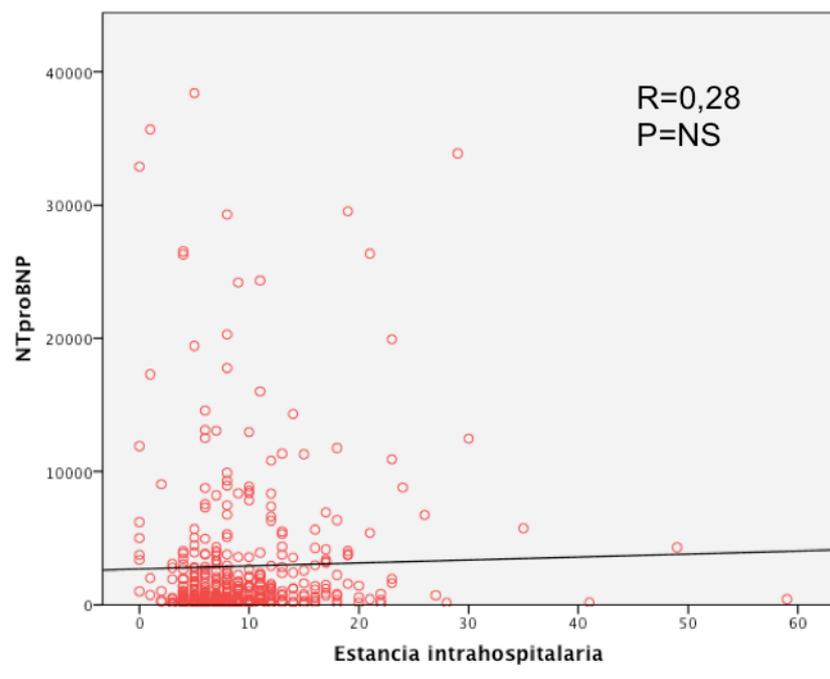


Gráfico 17 Relación entre NT-proBNP y uso de fibrinolítico, global (A) y por terciles (B)

La estancia hospitalaria de los pacientes y su correlación con los niveles de NT-proBNP al ingreso se muestra en la siguiente gráfica. No encontramos relación entre dichos niveles y el número de días de ingreso tras el evento coronario agudo ( $r$  de Pearson de 0,28;  $p=NS$ ).



**Gráfico 18** Relación de NT-proBNP y la estancia hospitalaria

Con respecto a la revascularización, los pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea presentaron cifras de NT-proBNP menores, encontrando del mismo modo diferencias significativas entre el primer y el tercer tercil de NT-proBNP en los pacientes sometidos a angioplastia primaria. Sin embargo, agrupando la revascularización por cualquier método, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los terciles de NT-proBNP.

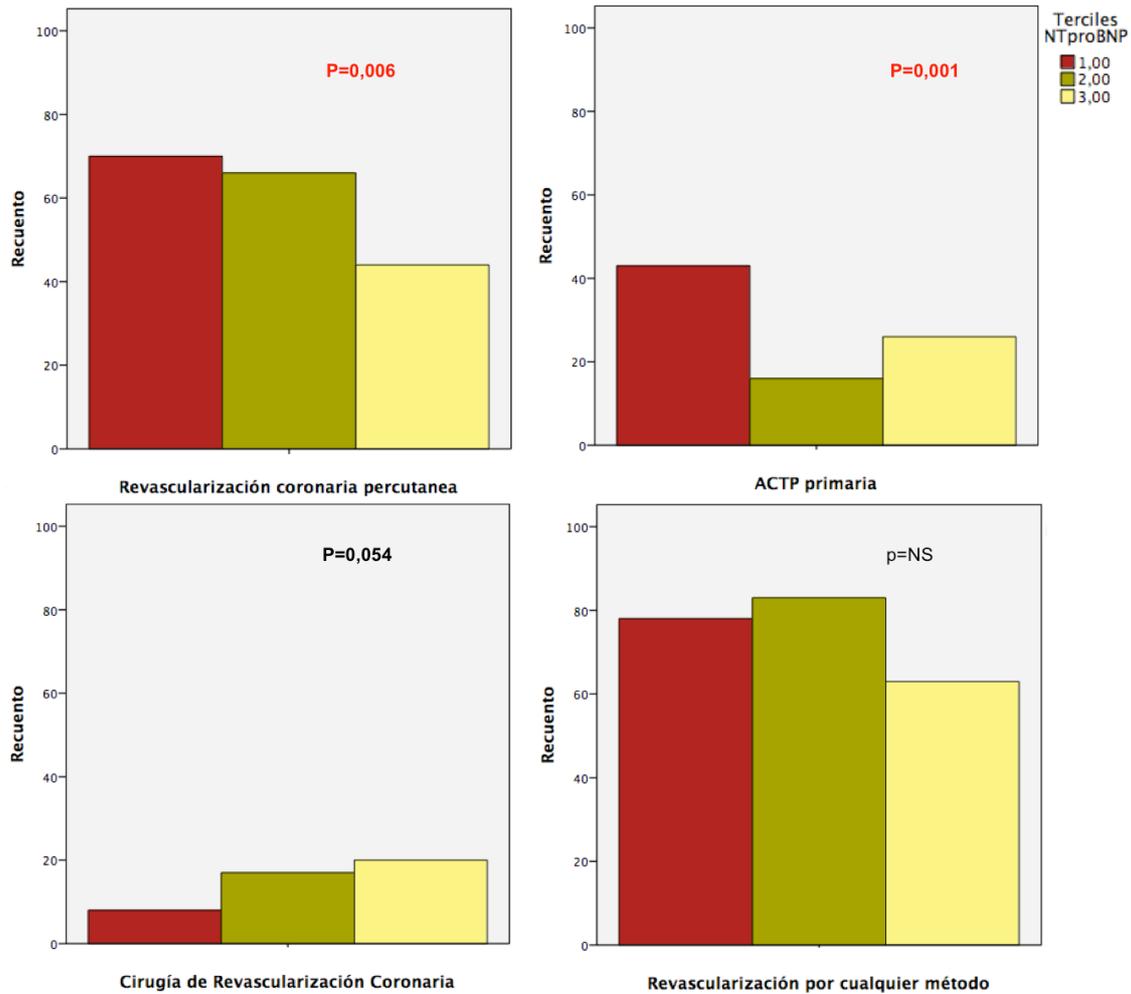


Gráfico 19 Terciles de NT-proBNP y tipo de revascularización coronaria

La incidencia de reinfarto, la angina recurrente, la presencia de bradiaarritmias, taquiarritmias o muerte súbita durante el ingreso, fueron similares en los tres terciles de NT-proBNP.

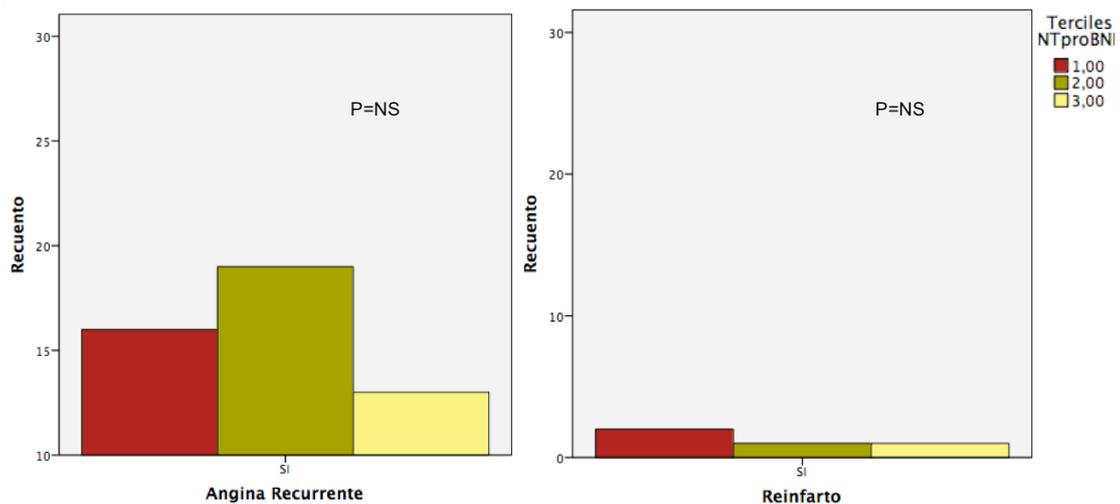


Gráfico 20 Terciles de NT-proBNP y angina recurrente y reinfarto

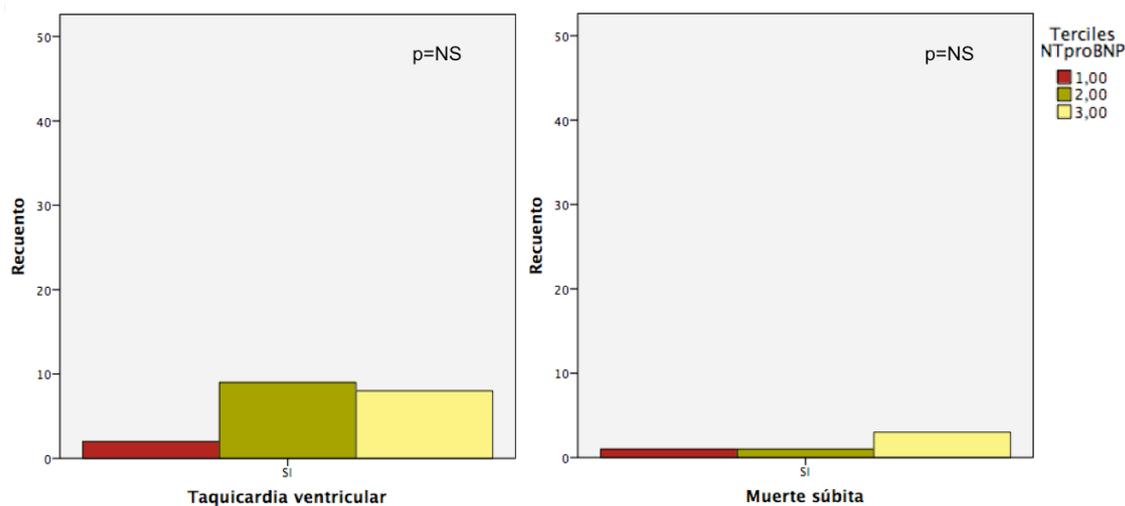


Gráfico 21 Terciles de NT-proBNP y taquicardia ventricular y muerte súbita

La incidencia de insuficiencia cardiaca fue mayor en los pacientes con cifras de NT-proBNP en el tercer tercil.

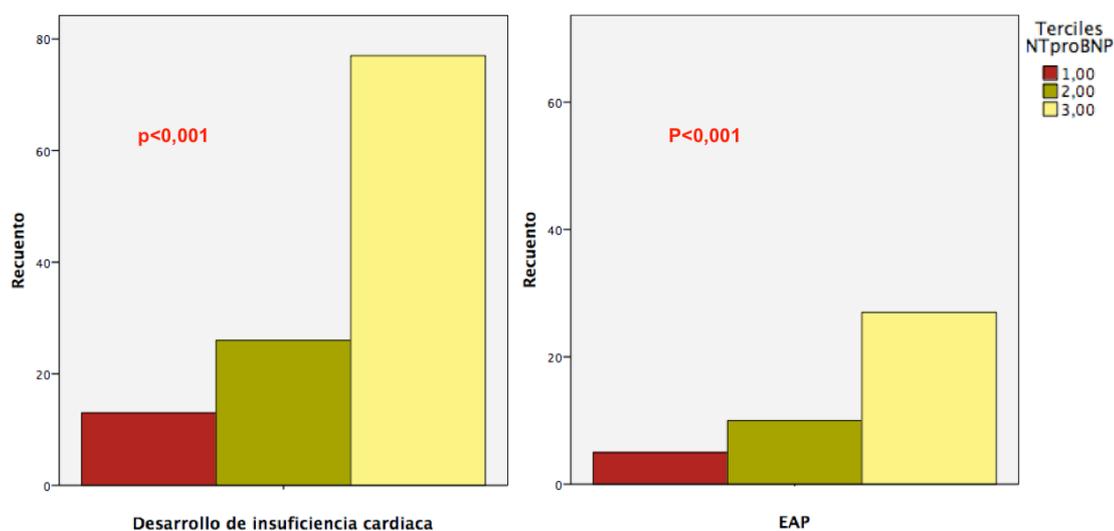
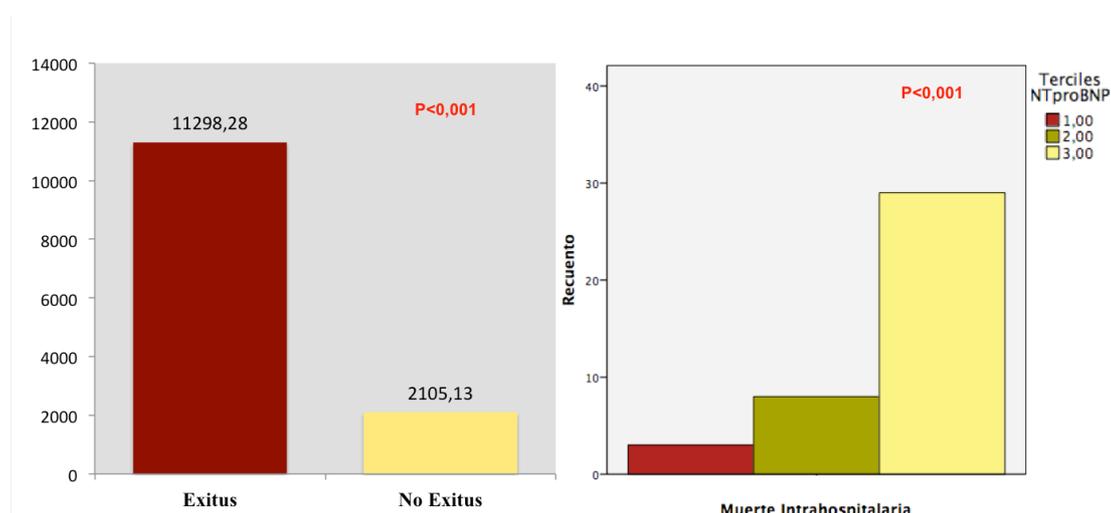


Gráfico 22 Terciles de NT-proBNP e insuficiencia cardiaca y edema agudo de pulmón

La mortalidad intrahospitalaria en nuestro estudio, tal y como ha sido descrita anteriormente para la población global fue del 8,5%, contabilizando un total de 40 fallecidos, 23 (4,9%) de ellos con SCACEST y 17 (3,6%) con SCASEST (p=NS).

Los niveles de NT-proBNP fueron superiores en los pacientes que fallecieron durante el ingreso, en la población global y distribuyendo los niveles de NT-proBNP por terciles, tal y como se muestra en el gráfico siguiente.



**Gráfico 23** Niveles de NT-proBNP y mortalidad intrahospitalaria

El análisis de las variables clínicas y analíticas asociadas al evento de mortalidad intrahospitalaria se muestra en la tabla 18 y 19. Los fallecidos durante el ingreso son significativamente más añosos, con tendencia a presentar menos peso al ingreso, con tensión arterial sistólica y diastólica significativamente más bajas y con frecuencias cardiacas más altas.

Los antecedentes personales de dislipemia y tabaquismo fueron menos frecuentes entre los fallecidos (25% y 17,5%) que en los supervivientes (40,7% y 36,7%) ( $p=0,052$  y  $p<0,001$ ). De los pacientes a los que se efectuó cateterismo cardíaco, la afectación de TC o DA fue más frecuente entre los que fallecieron (93,8% frente al 68,9%;  $p=0,04$ ). La revascularización

percutánea y por cualquier método fue más frecuente entre los supervivientes (40,46% y 49,7% frente al 25% y 15%; ;  $p=0,02$  y  $p=0,003$  respectivamente).

<b>Variables clínicas asociadas a la mortalidad intrahospitalaria</b>			
	<b>Supervivientes (N=430)</b>	<b>Fallecidos (N=40)</b>	<b>P</b>
<b>Datos demográficos</b>			
✗ Sexo (♂)	324 (75,3%)	29 (72,5%)	NS
✗ Edad (años)	70,55±12,16	79,30±9,84	<b>&lt;0,001</b>
✗ Peso (Kg)	74,27±12,75	69,33±7,56	<b>0,061</b>
✗ Talla (cm)	163,93±8,03	162,91±6,64	NS
✗ TA sistólica (mmHg)	137,75±27,22	124,72±35,33	<b>0,006</b>
✗ TA diastólica (mmHg)	79,01±16,67	66,03±14,67	<b>&lt;0,001</b>
✗ Frecuencia cardiaca (lpm)	76,72±19,21	90,60±26,04	<b>&lt;0,001</b>
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>			
✗ Factores clásicos			
▪ HTA	236 (54,8%)	27 (67,5%)	NS
▪ DM	111 (25,8%)	13 (32,5%)	NS
▪ Dislipemia	175 (40,6%)	10 (25%)	<b>0,052</b>
▪ Tabaquismo	158 (36,7%)	7 (17,5%)	<b>&lt;0,001</b>
✗ ICTUS	23 (5,3%)	7 (17,5%)	<b>0,003</b>
✗ IAM previo	64 (14,8%)	6 (15%)	NS
<b>Características del evento coronario</b>			
✗ SCACEST	225 (52,3%)	23 (57,5%)	NS
✗ Afectación de TC o DA	192 (44,6%)	15 (37,5%)	<b>0,04</b>
✗ Cirugía cardiaca	41 (9,5%)	4 (10%)	NS
✗ ACTP-stent	174 (40,4%)	6 (15%)	<b>0,02</b>
✗ Revascularización por cualquier método	214 (49,7%)	10 (25%)	<b>0,003</b>

**Tabla 18** Variables clínicas asociadas a la mortalidad intrahospitalaria.  
% expresados en relación al evento

En lo referente a las variables analíticas asociadas con la mortalidad intrahospitalaria se muestran en la tabla 19.

<b>Variables analíticas asociadas a la mortalidad intrahospitalaria</b>			
	<b>Supervivientes (N=430)</b>	<b>Fallecidos (N=40)</b>	<b>P</b>
<b>Marcadores analíticos, de daño miocárdico e inflamación</b>			
✗ <b>Glucemia (mg/dL)</b>	160,34±73,75	208,33±88,79	<b>&lt;0,001</b>
✗ <b>Urea (mg/dL)</b>	47,41±23,04	69,65±44,34	<b>&lt;0,001</b>
✗ <b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,09±0,49	1,57±1,06	<b>&lt;0,001</b>
✗ <b>Hemoglobina (g/dL)</b>	14,09±1,75	13,12±2,07	<b>&lt;0,001</b>
✗ <b>Leucocitos</b>	9,77±3,41	12,15±3,94	<b>0,001</b>
✗ <b>Plaquetas</b>	219,70±61,58	231,61±80,83	NS
✗ <b>CK inicio (U/L)</b>	342,21±706,11	456,03±815,46	NS
✗ <b>CK máxima (U/L)</b>	1282,93±1673,13	1694,25±2530,06	NS
✗ <b>CK-MB inicio (U/L)</b>	19,16±45,88	17,35±28,02	NS
✗ <b>CK-MB máxima (U/L)</b>	81,32±123,78	115,40±235,54	NS
✗ <b>Trop I ingreso (ng/mL)</b>	4,18±20,20	17,48±56,15	<b>0,002</b>
✗ <b>Trop I máxima (ng/mL)</b>	37,78±115,42	107,11±305,21	<b>0,003</b>
✗ <b>NT-proBNP (mg/dL)</b>	2105,13±4161,3	11298,3±15309,6	<b>&lt;0,001</b>
✗ <b>Prot. C reactiva (mg/dL)</b>	1,44±2,37	4,31±4,62	<b>&lt;0,001</b>
✗ <b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>	357,92±98,58	485,92±178,01	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla 19** Variables analíticas asociadas a la mortalidad intrahospitalaria

En el análisis de regresión logística univariante, el tercer tercil de NT-proBNP se asoció con un riesgo de mortalidad intrahospitalaria de 6,29 veces mayor que los terciles uno y dos de NT-proBNP, tal y como se muestra en la siguiente tabla.

### Riesgo relativo de mortalidad intrahospitalaria. Análisis Univariante

Variable	Odds Ratio	p
✘ Tercer Tercil de NT-proBNP	6,290 (3,048-12,978)	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 20 Riesgo relativo de mortalidad intrahospitalaria. Análisis univariante

La asociación entre los parámetros demográficos, clínicos, y bioquímicos con la mortalidad intrahospitalaria, se valoró mediante un análisis de regresión logística binaria, incluyéndose en él las variables predictivas que en el estudio univariante presentaron una  $p < 0,1$ , así como las variables relevantes clínicamente.

En el modelo utilizado para la mortalidad intrahospitalaria para toda la población del estudio se incluyeron las variables tercer tercil de NT-proBNP (en comparación con el primer y segundo tercil), sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo, creatinina, hemoglobina, leucocitos, proteína C reactiva, fibrinógeno, troponina I al ingreso, tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca. Los resultados obtenidos en la aplicación del modelo se exponen en la siguiente tabla.

### Hazard ratios de mortalidad intrahospitalaria

Variable	Odds Ratio	p
✘ Tercer Tercil de NT-proBNP	2,74 (1,128-6,68)	<b>0,026</b>
✘ Edad	1,041 (0,99-1,089)	<b>0,076</b>
✘ Proteína C reactiva	1,116 (1,006-1,239)	<b>0,039</b>
✘ Troponina I al ingreso	1,011 (1,002-1,020)	<b>0,016</b>

Tabla 21 Hazard ratios de mortalidad intrahospitalaria

Al introducir en el modelo la presencia de insuficiencia cardiaca Killip mayor de 1 al ingreso, las variables en la ecuación se modificaron y NT-proBNP dejó de ser significativo.

#### Hazard ratios de mortalidad intrahospitalaria

Variable	Odds Ratio	p
✗ Tercer Tercil de NT-proBNP	1,812 (0,72-4,56)	0,207
✗ Edad	1,041 (0,99-1,092)	<b>0,09</b>
✗ Killip >1 al ingreso	6,79 (2,82-16,34)	<b>&lt;0,001</b>
✗ Proteína C reactiva	1,099 (0,986-1,224)	0,156
✗ Troponina I al ingreso	1,011 (1,000-1,021)	<b>0,044</b>

Tabla 22 Hazard ratios de mortalidad intrahospitalaria

Ante la sospecha de una posible relación entre las dos variables (presencia de insuficiencia cardiaca y tercer tercil de NT-proBNP), se efectuó un análisis de interacción de primer orden entre ambas. La variable de interacción resultante se introdujo de nuevo en el modelo utilizado, con los siguientes resultados.

#### Hazard ratios de mortalidad intrahospitalaria

Variable	Odds Ratio	p
✗ Tercer Tercil de NT-proBNP	2,86 (0,713-11,550)	0,138
✗ Edad	1,040 (0,99-1,090)	0,103
✗ Killip >1 al ingreso	12,623 (3,13-50,792)	<b>&lt;0,001</b>
✗ Proteína C reactiva	1,099 (0,986-1,224)	0,156
✗ Troponina I al ingreso	1,011 (1,000-1,021)	<b>0,044</b>
✗ Interacción Killip>1 y Tercer Tercil de NT-proBNP	2,756 (0,482-15,75)	0,245

Tabla 23 Hazard ratios de mortalidad intrahospitalaria

Por tanto, un valor superior a 1579pg/mL de NT-proBNP, aunque se relaciona en el análisis univariante con la mortalidad intrahospitalaria, una vez introducido en el modelo de regresión logística multivariante junto con la insuficiencia cardíaca, pierde su capacidad discriminativa en la mortalidad a corto plazo, si bien se observa una fuerte tendencia hacia un pronóstico más desfavorable.

### 4.3. PRONOSTICO A LARGO PLAZO DEL NT-PROBNP

Sobre la población a estudio de 470 pacientes, 40 pacientes fallecieron intrahospitalariamente. Disponemos de seguimiento de largo plazo ( $4,3\pm 1,1$  años) de 417 pacientes, perdiéndose del seguimiento la información de 13 pacientes.

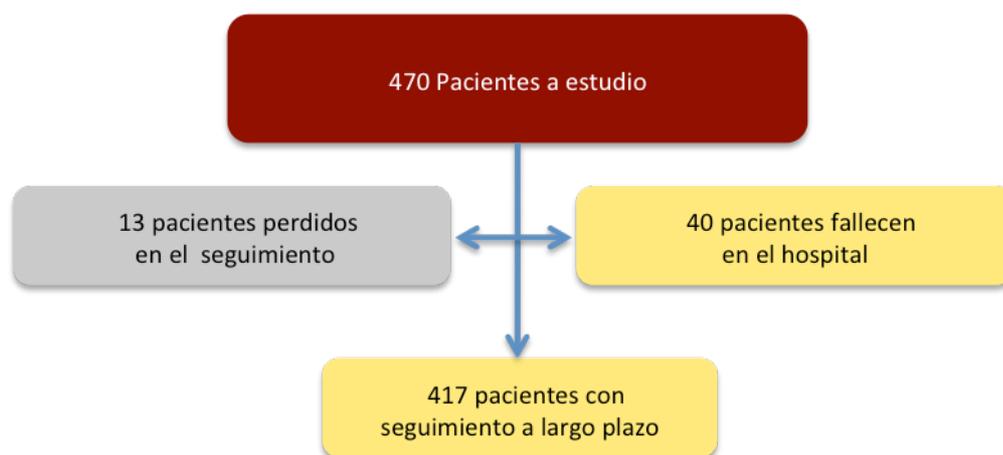


Figura 9 Diagrama de flujo del seguimiento

Las variables consideradas para la evaluación del pronóstico a largo plazo en nuestro estudio fueron la mortalidad, el reingreso por síndrome coronario agudo e insuficiencia cardiaca, así como el evento combinado de dichas variables.

La siguiente tabla muestra los sucesos cardiovasculares adversos y las incidencias presentadas por los pacientes del estudio durante el seguimiento a largo plazo.

**Eventos adversos e incidencias en el seguimiento**

	N= 223
<b>✗ Muerte</b>	30 (6,3%)
✗ Muerte cardiaca	18 (60%)
<b>✗ Reingreso por SCA</b>	67 (14,2%)
✗ Angina inestable	24 (5,1%)
✗ Infarto	43 (9,1%)
<b>✗ Reingreso por Insuficiencia Cardiaca</b>	30 (6,4%)
<b>✗ Cateterismo cardiaco en la evolución</b>	55 (11,7%)
✗ 0 Vasos afectados	9 (1,9%)
✗ 1 Vaso afecto	14 (3,0%)
✗ 2 Vasos afectados	16 (3,4%)
✗ 3 Vasos afectados	12 (2,6%)
<b>✗ Revascularización coronaria</b>	41 (8,7%)
✗ ACTP-stent en evolución	32 (6,8%)
✗ Pontaje coronario en evolución	12 (2,6%)
<b>✗ Evento combinado*</b>	89 (18,9%)

**Tabla 24** Eventos adversos e incidencias en el seguimiento.

\*Muerte, reingreso por SCA o reingreso por insuficiencia cardiaca

### **4.3.1. Mortalidad**

Un total de 30 pacientes fallecieron durante el seguimiento, lo que supone un 7,2%. La mortalidad fue de causa cardiaca en el 60 % de los pacientes (18 pacientes).

El análisis de las variables clínicas y analíticas asociadas al evento de mortalidad a largo plazo se muestra en la tabla 24 y 25. Los fallecidos durante el seguimiento son significativamente más añosos, sin otras diferencias en el resto de datos demográficos.

Los antecedentes de HTA, tabaquismo e ICTUS previo fueron más frecuentes entre los fallecidos en el seguimiento (76,6%, 50% y 33,3%) que en los supervivientes (50,8%, 32,8% y 4,1%) ( $p=0,016$ ;  $p=0,024$  y  $p=0,002$  respectivamente).

En el seguimiento efectuado, el porcentaje de pacientes revascularizados mediante ACTP stent o por cualquier método fue significativamente menor entre los fallecidos frente a los supervivientes (26,6% y 40% frente al 38,6% y 50,8%,  $p=0,001$  y  $p=0,001$  respectivamente).

<b>Variables clínicas asociadas a la mortalidad a largo plazo</b>			
	<b>Supervivientes (N=417)</b>	<b>Fallecidos (N=30)</b>	<b>P</b>
<b>Datos demográficos</b>			
✗ Sexo (♂)	290 (69,5%)	9 (70%)	NS
✗ Edad (años)	69,93±12,70	76,97±7,4	<b>0,002</b>
✗ Peso (Kg)	74,42±12,45	72,25±13,73	NS
✗ Talla (cm)	164,03±7,8	162,64±8,2	NS
✗ TA sistólica (mmHg)	137,36±326,85	139,67±34,34	NS
✗ TA diastólica (mmHg)	78,88±16,33	78,50±22,02	NS
✗ Frecuencia cardiaca (lpm)	76,01±18,78	83,03±23,23	NS
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>			
✗ Factores clásicos			
▪ HTA	212 (50,8%)	23 (76,6%)	<b>0,016</b>
▪ DM	98 (23,5%)	12 (40%)	<b>0,097</b>
▪ Dislipemia	155 (37,17%)	13 (43,3%)	NS
▪ Tabaquismo	137 (32,8%)	15 (50%)	<b>0,024</b>
✗ ICTUS	17 (4,1%)	5 (16,6%)	<b>0,002</b>
✗ IAM previo	53 (12,7%)	10 (33,3%)	<b>0,07</b>
<b>Características del evento coronario</b>			
✗ SCACEST	36 (8,6%)	4 (13,3%)	NS
✗ Afectación de TC o DA	161 (38,6%)	13 (43,3%)	<b>0,074</b>
✗ Cirugía cardiaca	41 (9,8%)	5 (16,6%)	NS
✗ ACTP-stent	161 (38,6%)	8 (26,6%)	<b>0,001</b>
✗ Revascularización por cualquier método	212 (50,8%)	12 (40%)	<b>0,001</b>

Tabla 25 Variables clínicas asociadas a la mortalidad a largo plazo  
% expresados en relación al evento

En lo referente a las variables analíticas asociadas con la mortalidad a largo plazo se muestran en la tabla 26.

<b>Variables analíticas asociadas a la mortalidad a largo plazo</b>			
	<b>Supervivientes (N=417)</b>	<b>Fallecidos (N=30)</b>	<b>P</b>
<b>Marcadores analíticos, de daño miocárdico e inflamación</b>			
✗ <b>Glucemia (mg/dL)</b>	157,20±70,02	190,73±94,91	<b>0,015</b>
✗ <b>Urea (mg/dL)</b>	45,69±19,31	66,20±447,52	<b>&lt;0,001</b>
✗ <b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,05±0,42	1,56±0,93	<b>&lt;0,001</b>
✗ <b>Hemoglobina (g/dL)</b>	14,19±1,68	13,25±1,84	<b>0,004</b>
✗ <b>Leucocitos</b>	9,65±3,24	10,94±5,11	<b>0,046</b>
✗ <b>Plaquetas</b>	217,83±58,68	242,36±96,36	<b>0,038</b>
✗ <b>CK inicio (U/L)</b>	342,72±736,41	314,42±398,89	NS
✗ <b>CK máxima (U/L)</b>	1285,92±1672,09	1344,90±1941,48	NS
✗ <b>CK-MB inicio (U/L)</b>	19,11±46,85	20,45±45,28	NS
✗ <b>CK-MB máxima (U/L)</b>	79,36±123,99	96,18±111,65	NS
✗ <b>Trop I ingreso (ng/mL)</b>	4,36±21,34	2,31±7,28	NS
✗ <b>Trop I máxima (ng/mL)</b>	38,71±121,88	32,34±41,44	NS
✗ <b>NT-proBNP (mg/dL)</b>	1777,90±3709,01	4735,19±6140,71	<b>&lt;0,001</b>
✗ <b>Prot. C reactiva (mg/dL)</b>	1,33±2,18	1,97±3,23	NS
✗ <b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>	354,38±97,59	372,38±94,06	NS

Tabla 26 Variables analíticas asociadas a la mortalidad a largo plazo

Los niveles al ingreso de glucosa, urea, creatinina, leucocitos y plaquetas fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes que fallecieron durante el seguimiento. Los niveles de hemoglobina por el contrario, fueron significativamente menores.

Los niveles de NT-proBNP fueron superiores en los pacientes que fallecieron durante el seguimiento, tal y como se muestra en el gráfico siguiente.

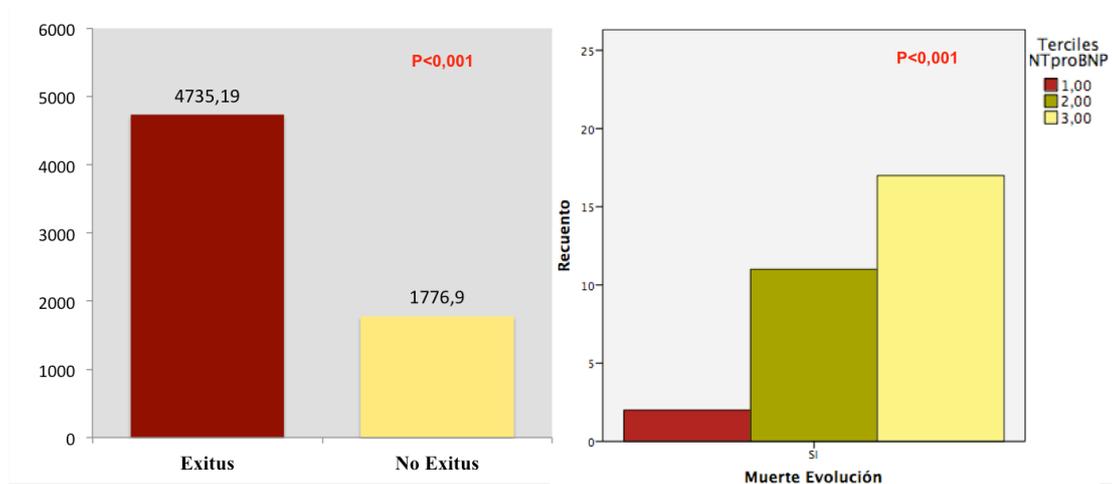


Gráfico 24 Niveles de NT-proBNP y mortalidad a largo plazo

El análisis de supervivencia y su relación con los terciles de NT-proBNP se muestran en la siguiente curva de Kaplan Meier.

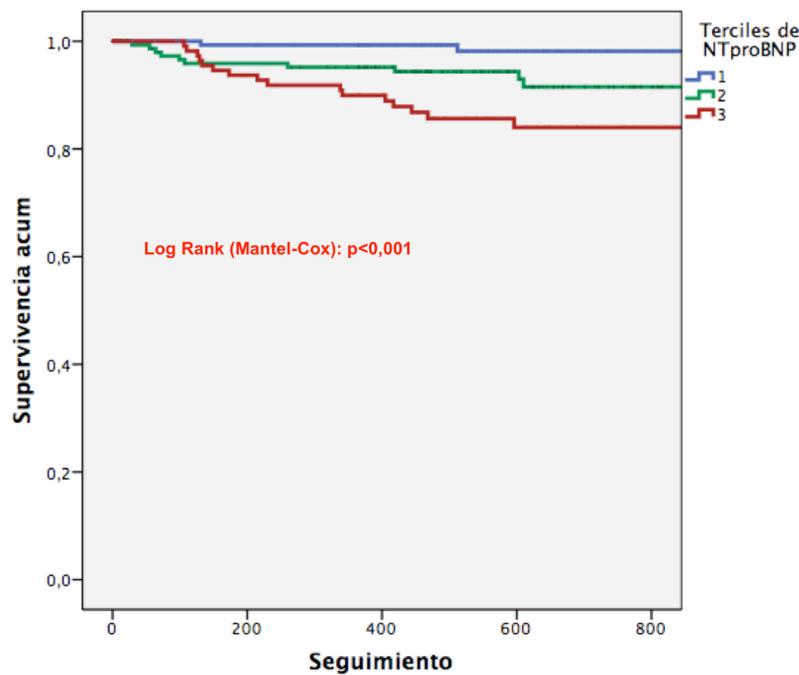


Gráfico 25 Curva de Kaplan-Meier de mortalidad según terciles de NT-proBNP

Se observa una separación progresiva en la curva de mortalidad para los pacientes cuyo NT-proBNP estaba en el segundo tercil respecto al primero, y en tercer tercil respecto al segundo y al primero.

### Análisis ajustado para la mortalidad en el seguimiento

La asociación entre los parámetros demográficos, clínicos y bioquímicos con la mortalidad en el seguimiento se analizó mediante un análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox. Las variables predictoras que en el estudio univariante presentaron una  $p < 0,10$  se incluyeron en dicho análisis, así como las variables de relevancia clínica.

El modelo utilizado incluyó las siguientes variables: sexo, edad, factores de riesgo cardiovascular, tensión arterial sistólica al ingreso, ICTUS previo, creatinina, hemoglobina, leucocitos y proteína C reactiva.

#### Hazard ratios de mortalidad a largo plazo

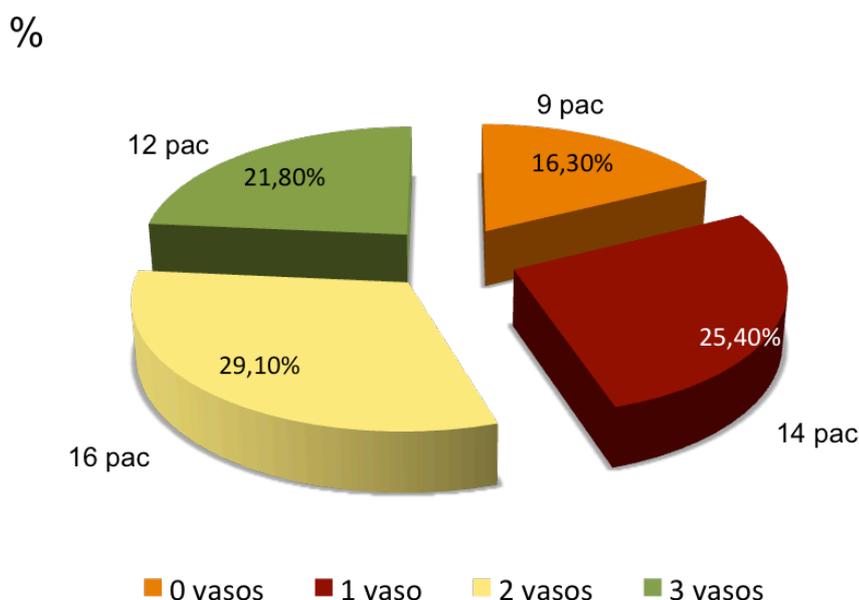
Variable	Odds Ratio	p
✘ Tercer Tercil de NT-proBNP	2,167 (1,000-4,695)	<b>0,05</b>
✘ Edad	1,052 (1,008-1,097)	<b>0,02</b>
✘ ICTUS previo	1,099 (0,986-1,224)	<b>0,026</b>
✘ Estrategia invasiva	1,134 (0,786-1,637)	NS

Tabla 27 Hazard ratios de mortalidad a largo plazo

### 4.3.2. Reingreso por síndrome coronario agudo

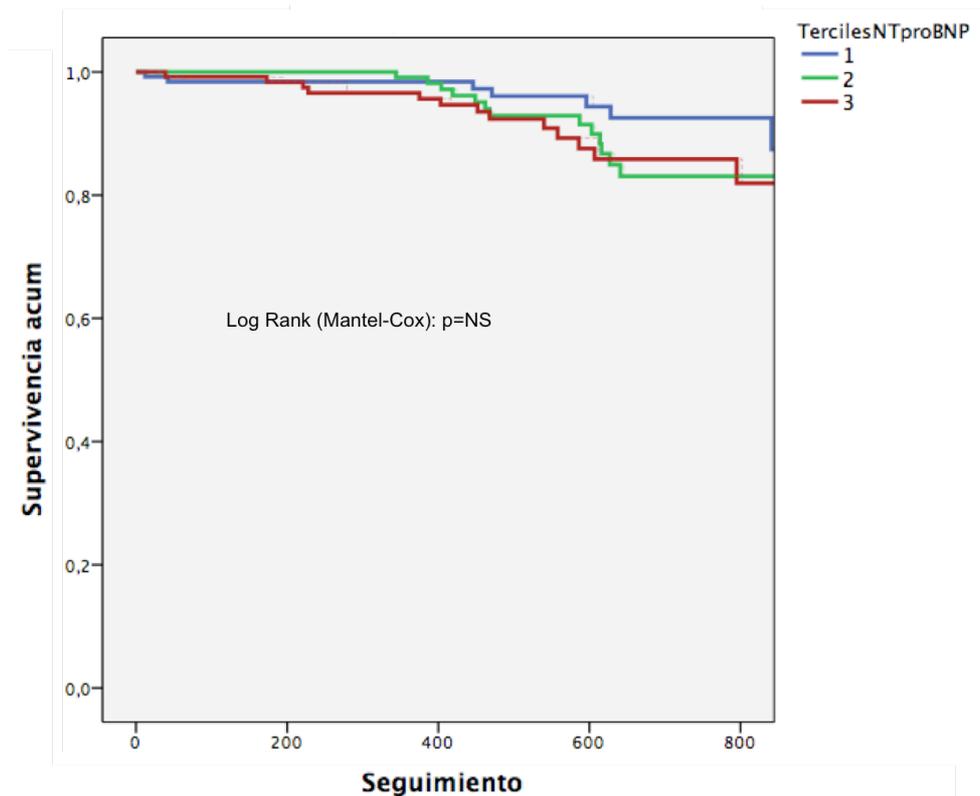
Un total de 67 pacientes (14,2%) reingresaron por SCA tras el primer evento. De estos, un 64,2% (43 pacientes) por infarto de miocardio (8 con onda q y 35 sin onda q) y un 35,8% (24 pacientes) por angina inestable.

Se efectuó un cateterismo cardiaco en 55 pacientes (11,7%), lo que supone un 82% de los pacientes reingresados por SCA. La distribución de las lesiones coronarias observadas se muestran en el siguiente gráfico.



**Gráfico 26** Afectación coronaria en el seguimiento

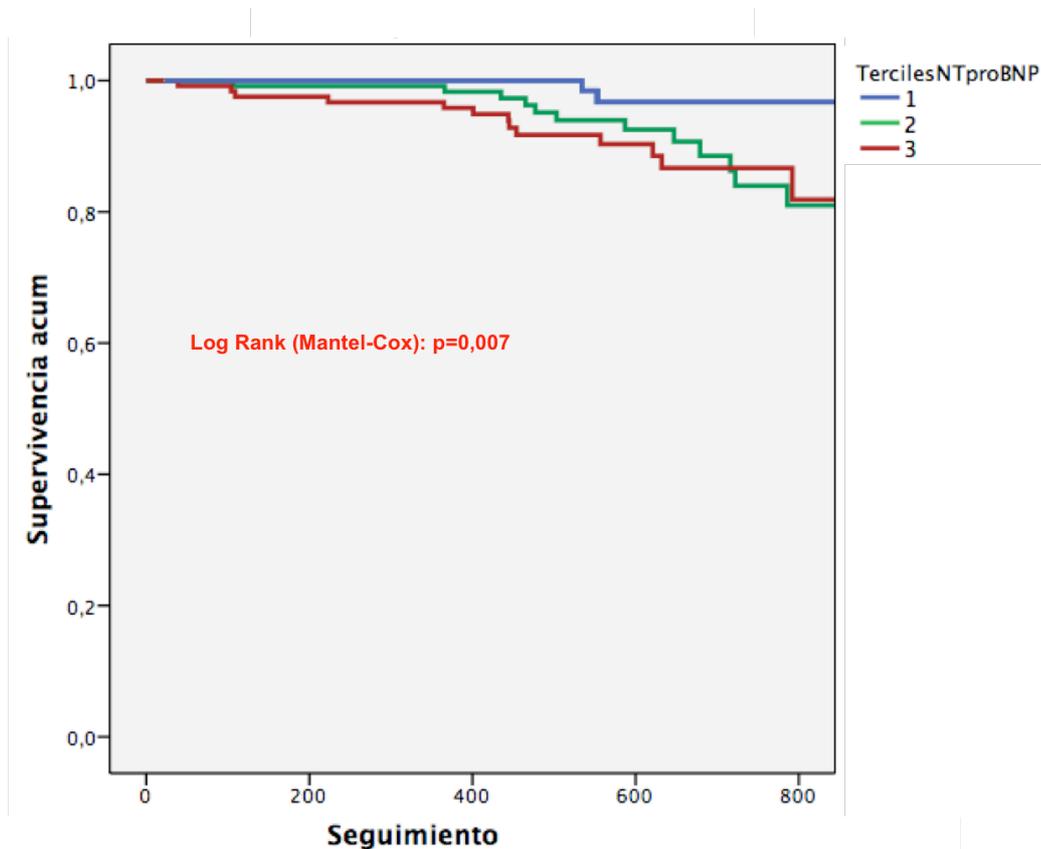
Las curvas de Kaplan Meier para el evento reingreso por síndrome coronario agudo en relación a los terciles de NT-proBNP se muestran a continuación. No observamos diferencias significativas en los niveles de NT-proBNP al ingreso y el reingreso por SCA durante la evolución extrahospitalaria.



**Gráfico 27** Curva de Kaplan-Meier para el reingreso por nuevo evento coronario agudo según terciles de NT-proBNP

#### 4.3.3. Reingreso por insuficiencia cardiaca

Un total de 30 pacientes (6,4%) reingresaron por insuficiencia cardiaca. Las curvas de Kaplan Meier para el evento reingreso por insuficiencia cardiaca en relación a los terciles de NT-proBNP se muestran a continuación. Los pacientes con cifras de NT-proBNP al ingreso en el primer tercil, tenían significativamente menos incidencia de insuficiencia cardiaca durante el seguimiento a largo plazo, que los pacientes en el segundo y tercer tercil.

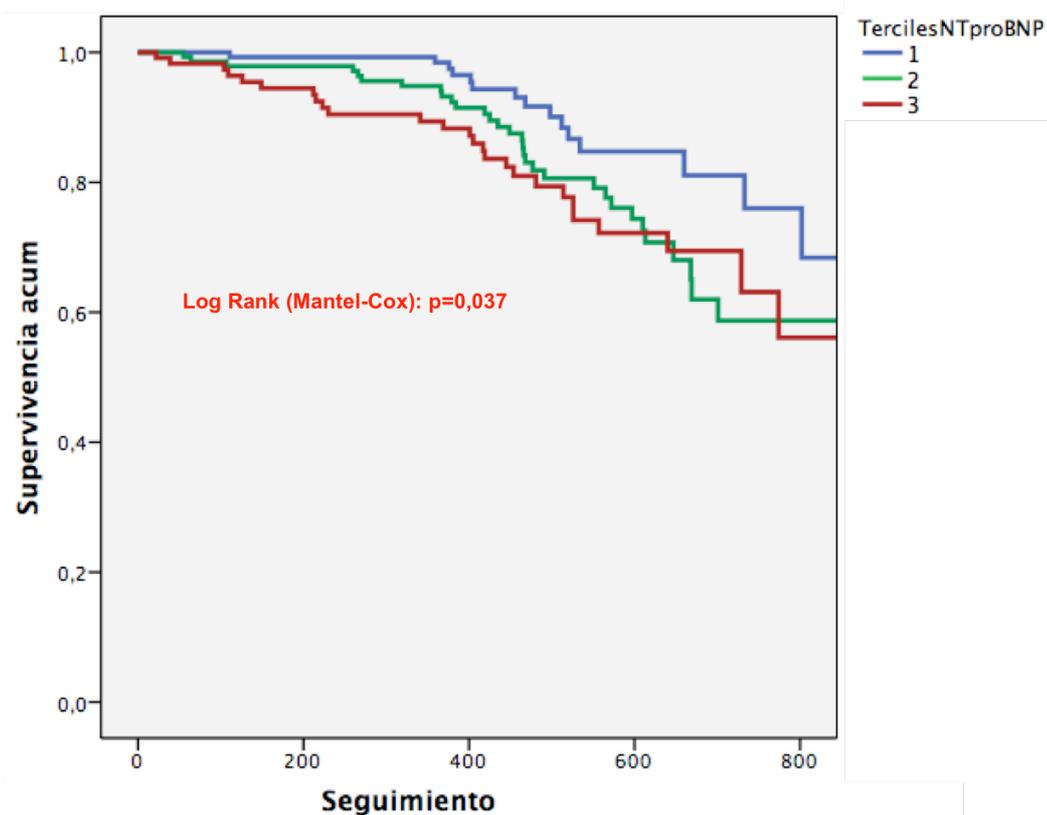


**Gráfico 28** Curva de Kaplan-Meier para el reingreso por insuficiencia cardíaca según terciles de NT-proBNP

#### 4.3.4. Evento combinado

Un total de 89 pacientes (18,9%) tuvieron el evento combinado de reingreso por síndrome coronario agudo, reingreso por insuficiencia cardíaca o fallecimiento durante el seguimiento a largo plazo.

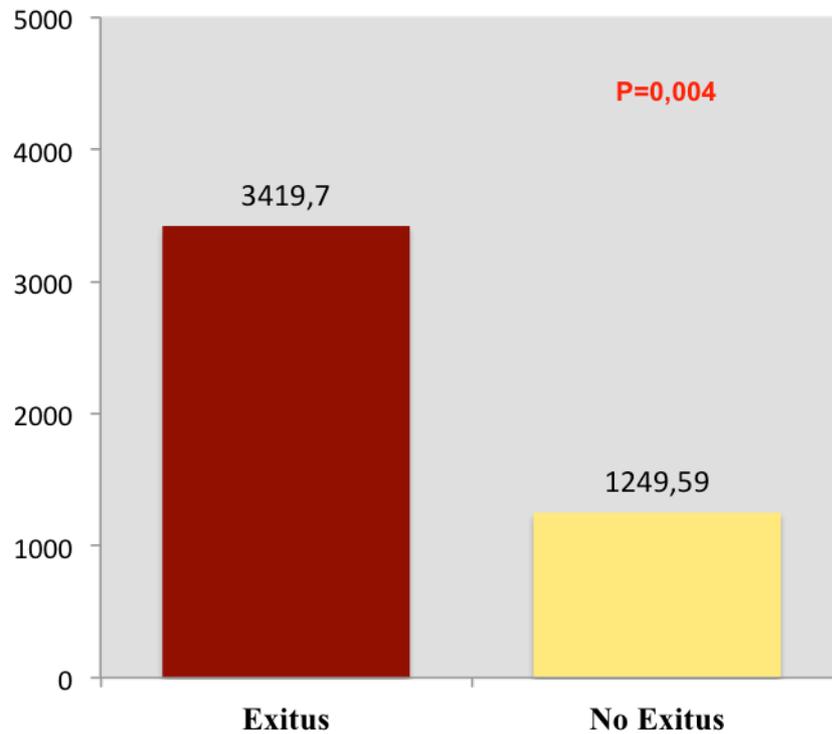
Las curvas de Kaplan Meier para el evento combinado en relación a los terciles de NT-proBNP en el seguimiento a largo plazo se muestran a continuación. Objetivamos diferencias significativas en la incidencia del evento combinado reingreso por nuevo síndrome coronario agudo o por insuficiencia cardíaca o mortalidad por cualquier causa, dependiendo del tercil de NT-proBNP al ingreso.



**Gráfico 29** Curva de Kaplan-Meier para el evento combinado según terciles de NT-proBNP

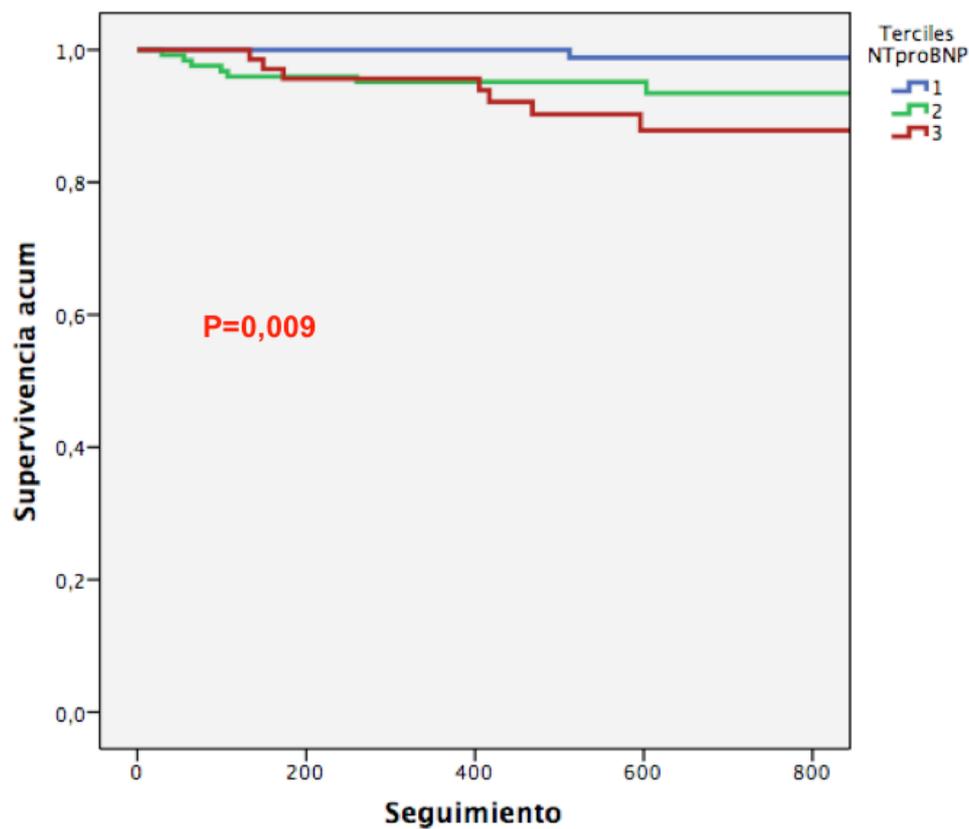
#### 4.3.5. Subanálisis en pacientes sin insuficiencia en el ingreso

Efectuamos un subanálisis en el grupo de pacientes que no habían desarrollado insuficiencia cardiaca aguda durante el ingreso hospitalario (N=354, 75,3%), con el fin de evaluar la implicación pronóstica del NT-proBNP en este subgrupo de pacientes. Los niveles de NT-proBNP al ingreso en los pacientes que no desarrollaron insuficiencia cardiaca durante el ingreso y que fallecieron durante el seguimiento, fueron significativamente mayores que en el grupo de supervivientes ( $3419,70 \pm 4629,7$  pg/dL frente a  $1249,59 \pm 2884,53$  pg/dL;  $p=0,004$ ), tal y como se muestra gráficamente.



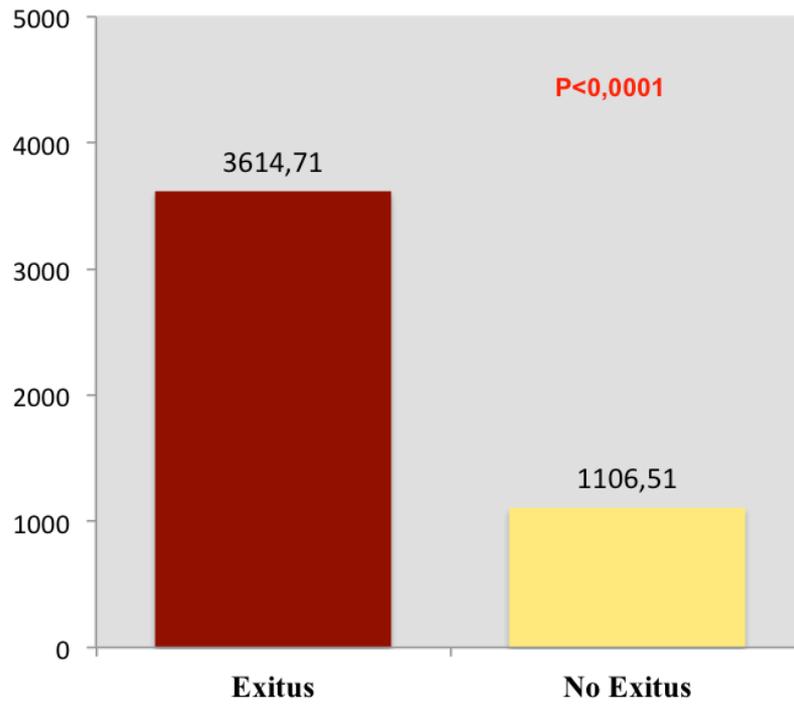
**Gráfico 30** NT-proBNP y mortalidad a largo plazo en pacientes sin insuficiencia cardiaca durante el ingreso

El análisis de supervivencia con las curvas de Kaplan Meier en relación a los terciles de NT-proBNP en el seguimiento a largo plazo se muestran a continuación, para este grupo de pacientes. Objetivamos diferencias significativas en la mortalidad para este grupo de pacientes, dependiendo del tercil de NT-proBNP al ingreso



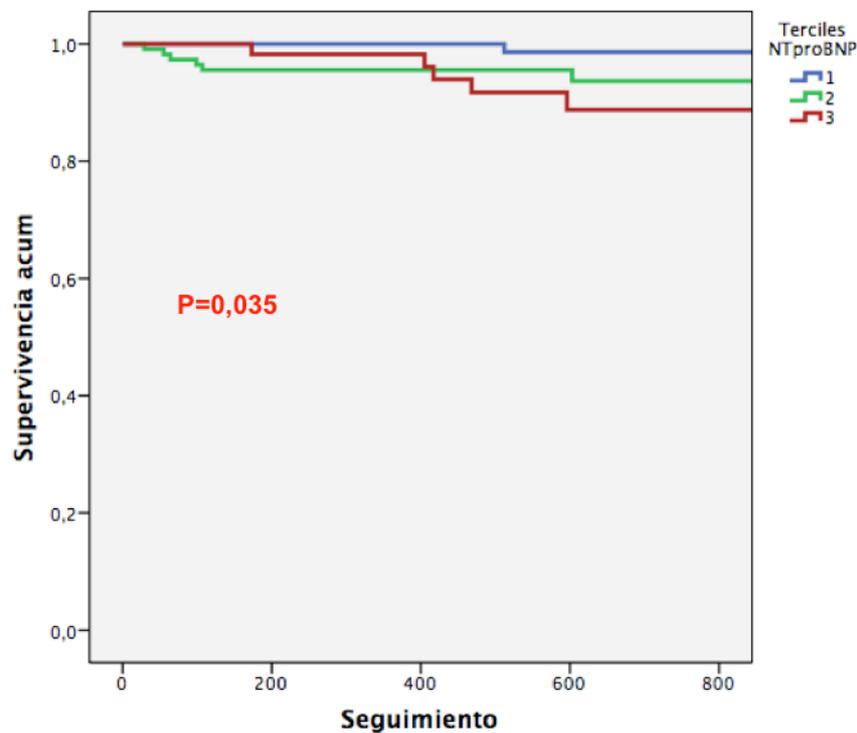
**Gráfico 31** Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según terciles de NT-proBNP en pacientes sin desarrollo de insuficiencia cardiaca en el ingreso

Seleccionando a los pacientes que no solo no desarrollan insuficiencia cardiaca clínica en la hospitalización, si no que además tienen una fracción de eyección superior al 40%, que inicialmente son pacientes de menor riesgo, el NT-proBNP seguía mostrando una asociación pronóstica desfavorable a largo plazo, con una mayor mortalidad.



**Gráfico 32** NT-proBNP y mortalidad a largo plazo en pacientes sin insuficiencia cardiaca durante el ingreso y fracción de eyección superior al 40%

El análisis de supervivencia y su relación con los terciles de NT-proBNP para este subgrupo de pacientes se muestran en la siguiente curva de Kaplan Meier



**Gráfico 33** Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según terciles de NT-proBNP en pacientes sin desarrollo de insuficiencia cardiaca en el ingreso y fracción de eyección superior al 40%

**DISCVSION**



## **5.DISCUSIÓN**

---

### **5.1. INTRODUCCIÓN**

El pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo es heterogéneo, lo que hace necesaria la búsqueda de marcadores que permitan un diagnóstico precoz del cuadro del paciente y que además, aporten información pronóstica adicional.

El manejo de los pacientes ha variado en las últimas dos décadas gracias a la disponibilidad de marcadores bioquímicos, como la CK, CK-MB y la troponina. En los últimos años, nuevos marcadores de inflamación, de daño miocárdico e hipercoagulabilidad, como son la proteína C reactiva y la homocisteína, han demostrado su utilidad en este sentido.

Los peptidos natriuréticos, que ya eran utilizados de manera rutinaria en el diagnóstico y control de los pacientes con insuficiencia cardiaca, se han sumado a los nuevos marcadores que podrían ser de utilidad en el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo. Sus niveles más altos no solo han mostrado su asociación con pacientes más graves, sino también con lesiones coronarias más complejas y con una mayor mortalidad de los pacientes. Sin embargo, su utilización de manera rutinaria y su interpretación en la práctica clínica está todavía por determinar de una manera más concreta.

Partiendo de estas bases, nuestro trabajo se planteó para determinar el valor en nuestro entorno de las determinaciones de NT-proBNP el ingreso, valorar las características clínicas y analíticas de nuestros pacientes y su

relación con los niveles de NT-proBNP, así como estudiar el valor pronóstico a corto y largo plazo de las determinaciones de NT-proBNP, en los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo, con o sin elevación del segmento ST en la unidad coronaria de nuestro hospital.

A modo de resumen, los resultados preliminares de nuestro estudio sugieren una asociación del NT-proBNP con haber padecido un infarto de miocardio previo, cifras más bajas en pacientes con dislipidemia y una tendencia no significativa a presentar niveles de NT-proBNP más elevados en los pacientes diabéticos. Asimismo, niveles más elevados de NT-proBNP se relacionan con presencia de enfermedad coronaria más grave, traducida en mayor afectación de tronco común o arteria descendente anterior y mayor número de vasos afectados en los pacientes sometidos a una coronariografía durante el ingreso. Asimismo, la elevación del NT-proBNP se relaciona con mayor incidencia de insuficiencia cardíaca, una peor evolución y un aumento de la mortalidad intrahospitalaria.

Además, las cifras de NT-proBNP al ingreso se relacionan con un peor pronóstico a largo plazo, con mayor mortalidad en el seguimiento ajustada a otras variables clínicas y analítica relevantes, mayor incidencia de insuficiencia cardíaca, sin observarse diferencias significativas para el reingreso por un nuevo suceso coronario agudo. Por último, en el subgrupo de pacientes sin insuficiencia cardíaca durante el ingreso y con fracción de eyección superior a 40%, el NT-proBNP sigue asociándose con una mayor mortalidad en el seguimiento.

## 5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Las características demográficas de la población estudiada, en comparación con las de los registros europeo(121), americano(122) y el registro español PRIAMHO II(123), son similares. Observamos algunas diferencias sutiles con respecto a la población de los registros DESCARTES(124), MASCARA(10) y DIOCLES(11)

Características de la población estudiada y de registros previos							
	Registro Americano	Registro Europeo	PRIAMHO II	Registro DESCARTES	Nuestro Estudio	Registro MASCARA	Registro DIOCLES
Año de publicación	2000	2002	2003	2005	<b>2016</b>	2008	2015
Año del estudio	1990 1999	1998	2000	2002	<b>2004</b> <b>2006</b>	2004 2005	2012
<b>✗ N° Pacientes incluidos</b>	352742	10484	6221	1877	<b>470</b>	7923	2557
<b>✗ Varones (%)</b>	61	71	75	66	<b>75</b>	72	73
<b>✗ Edad (años)</b>	68	63	65	69	<b>71</b>	69	68
<b>✗ HTA (%)</b>	56	52	46	61	<b>56</b>	60	66
<b>✗ Hª Tabaquismo (%)</b>	26	43	44	51	<b>55</b>	52	28
<b>✗ Dislipemia (%)</b>	30	47	40	53	<b>39</b>	44,7	56
<b>✗ Diabetes Mellitus (%)</b>	28	21	29	31	<b>26</b>	32	31
<b>✗ Mortalidad Intrahospitalaria (%)</b>	9,4	7	10,4	2,7	<b>8,5</b>	5,7	4,1

Tabla 28 Características de la población estudiada y de registros previos

Aunque con una muestra poblacional más pequeña, el porcentaje de pacientes dislipémicos, diabéticos y con historia de tabaquismo fue similar al resto de registros. En el registro DIOCLES(11) se mostraron datos únicamente sobre tabaquismo activo y no del tabaquismo previo, de ahí las diferencias tan marcadas con los registros previos, que no pueden ser solamente atribuibles a las mejoras en las medidas de prevención del hábito tabáquico implantadas en nuestro país en los últimos años. Es de destacar que la media de edad de nuestros pacientes es claramente superior a la del resto de los registros, lo cual se debe al envejecimiento de la población en nuestra comunidad autónoma y puede explicar, al menos en parte, el ligero incremento en la mortalidad observada en nuestro estudio. El porcentaje de pacientes hipertensos fue algo mayor en nuestro estudio en comparación con el registro PRIAMHO II(123), aunque con datos similares y que guardan la progresión ascendente, que se ha visto en la prevalencia de este factor de riesgo en las poblaciones de los registros posteriores. Sin embargo, las cifras de mortalidad fueron ligeramente inferiores a las del registro europeo(121) y al registro PRIAMHO II, lo cual puede verse claramente influenciado por el escaso tamaño de muestra de nuestro estudio, y la evolución de la mortalidad intrahospitalaria en los registros posteriores es claramente inferior, posiblemente en paralelo a un uso más frecuente de tratamientos recomendados como la reperfusión, la revascularización y las medidas de prevención secundaria. El registro Descartes(124) recogía información únicamente de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, lo que justifica una menor mortalidad intrahospitalaria,

comparada con el resto de registros, que agrupan todo el espectro de síndrome coronario agudo, con y sin elevación del segmento ST.

Por tanto, las características de la población de nuestro estudio son muy similares a las de los registros más importantes de la literatura de la misma época, aunque con mayor mortalidad de la que actualmente tenemos en el manejo de estos pacientes en la práctica clínica diaria.

### **5.3. NIVELES DE NT-PROBNP Y SU RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS**

Los niveles de NT-proBNP al ingreso en la población estudiada fueron muy elevados, comparados con los niveles normales(43,44,47) y con los niveles observados en el resto de los estudios de pacientes con síndrome coronario agudo(80,89).

El kit utilizado en la determinación de NT-proBNP ha sido previamente validado en múltiples estudios, y es el más utilizado en los hospitales españoles. Su sensibilidad alcanza niveles de NT-proBNP de 25000pg/mL. En nuestro estudio, dadas las cifras tan elevadas en los pacientes con síndrome coronario agudo, y la gran dispersión estadística (media±DS de NT-proBNP al ingreso de 2887,53±6474,92pg/mL), realizamos 30 determinaciones de NT-proBNP en un grupo de pacientes sin síndrome coronario agudo y en todos ellos, los niveles de NT-proBNP fueron

normales. Estos datos han sido previamente comunicados en la tesis de licenciatura defendida previamente por el autor.

Al contrario de lo publicado por Jernberg et al(89), los niveles de NT-proBNP al ingreso en nuestro estudio no discriminaron entre pacientes con síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST. Esta diferencia podría deberse a que en dicho estudio se incluyeron pacientes con dolor torácico atípico, angina inestable e infarto de miocardio, con y sin onda q. En nuestro hospital, uno de los criterios de ingreso en la unidad coronaria de los pacientes con síndrome coronario agudo es la elevación enzimática, y solo 38 pacientes (8,1%) fueron incluidos en el estudio con el diagnóstico de angina inestable. No fueron incluidos en nuestro estudio pacientes con dolor torácico atípico a estudio.

Los niveles de NT-proBNP al ingreso fueron mayores en las mujeres que en los varones. La talla de los pacientes con cifras de NT-proBNP en el tercer tercil fue significativamente menor, posiblemente en relación a la mayor presencia de mujeres en ese tercil. Además, los niveles de NT-proBNP al ingreso mostraron una correlación estadísticamente significativa con la edad. Esto no hace sino corroborar los datos existentes en la literatura al respecto(48,49). Los niveles de NT-proBNP aumentan con la edad y son mayores en las mujeres que en los hombres.

El índice de masa corporal fue similar en los tres terciles de NT-proBNP. Taylor et al(125) demostraron que los niveles de NT-proBNP son inferiores en pacientes obesos (IMC mayor de 30Kg/m<sup>2</sup>), comparado con

pacientes no obesos, pese a presentar presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo mayores. Esto mismo ya había sido sugerido previamente en otros estudios(126). En nuestro estudio, el IMC fue inferior a 30Kg/m<sup>2</sup>, lo que podría justificar el no haber encontrado diferencias en este aspecto.

En lo referente a los factores de riesgo cardiovascular clásicos y de la hipertensión en particular, los niveles de NT-proBNP al ingreso fueron similares con independencia de que el paciente tuviera antecedentes de hipertensión arterial o no. Sin embargo, en el análisis por terciles si observamos de manera estadísticamente significativa, la presencia de más pacientes con valores en el tercer tercil de NT-proBNP entre los pacientes hipertensos. La disfunción ventricular diastólica, frecuentemente asociada a la hipertensión arterial, eleva los niveles de NT-proBNP(53,57,58,60-63), por lo que sería lógico objetivar niveles de NT-proBNP más elevados en los pacientes hipertensos frente a los no hipertensos, si bien, esto no siempre es así en todos los estudios publicados(127,128).

En lo que respecta a la diabetes mellitus, varios estudios han relacionado los niveles de NT-proBNP más elevados entre la población diabética con síndrome coronario agudo(50,127-132). Los resultados de nuestro estudio son en este sentido también similares a los de la literatura. Aunque en los resultados globales únicamente objetivamos una tendencia no significativa a presentar niveles más elevados de NT-proBNP en los pacientes diabéticos, el análisis por terciles si mostró mayor número de pacientes diabéticos en tercer tercil de NT-proBNP.

La disfunción sistólica y diastólica asociada a la presencia de una cicatriz por infarto previo, se asocia a niveles más elevados de NT-proBNP, y aún más elevados si el infarto fue de localización anterior, debido a la mayor disfunción ventricular sistólica con la que generalmente se asocian dichos infartos(75). En nuestro estudio, no encontramos diferencias en los niveles de NT-proBNP en los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica previa frente a aquellos que no tenían antecedentes de cardiopatía isquémica. Sin embargo, al analizar específicamente al primer grupo, observamos niveles de NT-proBNP significativamente más altos en el grupo de pacientes con infarto de miocardio previo.

En los pacientes del primer tercil de NT-proBNP se observó una mayor prevalencia de tabaquismo actual o previo frente a los del tercer tercil, aunque no hubo diferencias significativas en los niveles de NT-proBNP en la población global. Esto también es concordante con los datos que tenemos de la bibliografía publicada previamente(133). Este comportamiento del tabaquismo en los pacientes con síndrome coronario agudo, con un papel aparentemente protector en la fase aguda del evento coronario, ya se describió hace años y podría ser debido al proceso de precondicionamiento isquémico inducido por la hipoxia asociada al hábito tabáquico(134).

En lo referente al perfil lipídico, observamos cifras más altas de NT-proBNP al ingreso en los pacientes sin antecedentes de dislipemia. Esta tendencia se observa en los estudios previos publicados(126-128,133,135-137), donde en terciles superiores de NT-proBNP la prevalencia de dislipemia es menor. Como recientemente describen Cordero et al(138), los pacientes

ingresados por síndrome coronario agudo suelen tener menos prevalencia de dislipemia que de hipertensión arterial, tal y como sucede en nuestro estudio, y casi la mitad de los pacientes con SCA presentan valores de LDL inferiores a 100mg/dL e incluso, cerca del 25% menores de 70mg/dL, siendo incluso este subgrupo de pacientes los que tienen mayores tasas de complicaciones y de mortalidad(139). De hecho, ningún estudio ha observado que los valores de LDL en el momento del síndrome coronario agudo tengan valor pronóstico, pese a que en el análisis de Medrano et al(140), la fracción atribuible a la hipercolesterolemia del riesgo de cardiopatía isquémica era casi del 20%. Parece por tanto que es la interacción con otros factores de riesgo cardiovascular lo que conduce al mayor riesgo cardiovascular de estos pacientes.

No observamos correlación entre los niveles de NT-proBNP al ingreso y los niveles de los marcadores de daño miocárdico clásicos (CK, CK-MB y troponina) tanto al ingreso como máximos, excepto en la CK y troponina I al ingreso, ambas con correlación muy débil. Múltiples estudios han relacionado los niveles de NT-proBNP con el tamaño del infarto medido por SPECT y por elevación de los marcadores de daño miocárdico(75,76); sin embargo las diferencias objetivadas en nuestro estudio pueden deberse a la heterogenicidad de los pacientes. En los estudios para valorar la relación del NT-proBNP con el tamaño del infarto de miocardio, se realizaron en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y el 48,2% de nuestros pacientes presentaron un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Si observamos por el contrario una correlación significativa entre los niveles de proteína C reactiva, fibrinógeno y leucocitos al ingreso, y los niveles de NT-proBNP. Todos ellos son conocidos por su implicación en la fisiopatología de la lesión isquémica, pues influyen en la lesión endotelial, potencian la agregabilidad plaquetaria, desencadenan y potencian la actividad inflamatoria y parece por tanto, concordante, que los pacientes con mayores niveles de proteína C reactiva, fibrinógeno o leucocitos, presenten también niveles más elevados al ingreso de NT-proBNP.

La misma asociación la observamos con los niveles de creatinina al ingreso y el NT-proBNP, con una correlación positiva de ambos parámetros. Los datos de nuestro estudio son en este aspecto igualmente concordantes con la literatura científica publicada. Se sabe que los niveles de NT proBNP tienen un comportamiento directamente proporcional a los niveles de creatinina e inversamente proporcionales al filtrado glomerular(141).

#### **5.4. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS**

La población de nuestro estudio se dividió en dos grupos con una representación similar entre los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST y sin elevación del segmento ST. Pese a las diferencias objetivadas en las características demográficas de ambos grupos, en sus antecedentes personales (con mayor prevalencia de HTA y dislipemia en el SCASEST respecto al SCACEST), y en los antecedentes cardiológicos, con mayor prevalencia de infarto, angina, insuficiencia cardíaca y revascularización coronaria previos en el grupo de pacientes ingresados por un SCASEST, no

objetivamos diferencias significativas en las incidencias durante el ingreso en ambos grupos, excepto para la angina, que fue más frecuente en el grupo sin elevación del segmento ST, aunque sin alcanzar la significación estadística.

El grupo de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST fue sometido con más frecuencia a un procedimiento diagnóstico invasivo, objetivándose más frecuentemente en este subgrupo de pacientes la afectación del tronco común y arteria descendente anterior, pero la revascularización por cualquier método fue similar en ambos grupos. Estos datos son también muy superponibles a los del registro MASCARA(10).

No observamos diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos, aunque la tendencia fue de una mayor mortalidad en el grupo con ST elevado frente al grupo sin elevación del segmento ST. En el registro MASCARA(10), la mortalidad global fue del 5,7%, siendo superior en el grupo con elevación del segmento ST (7,6%), frente a los pacientes sin elevación del segmento ST (3,9%). En el registro más recientemente publicado, el DIOCLES(11), la mortalidad por SCACEST fue casi tres veces superior a la del SCASEST (6,6% frente al 2,4%). La mortalidad en los últimos registros ha ido disminuyendo progresivamente, siendo más marcado este descenso en el subgrupo de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Nuestro estudio tiene una muestra más reducida de pacientes y de los años 2004 al 2006, donde la estrategia invasiva precoz no era generalizada y todavía no se disponía de los nuevos tratamientos antiagregantes, lo que justificaría las diferencias existentes con los registros MASCARA y DIOCLES.

## **5.5. RELACIÓN DE LOS NIVELES DE NT-PROBNP CON EL PRONÓSTICO INTRAHOSPITALARIO**

Los niveles al ingreso de NT-proBNP se correlacionan tanto con la existencia de eventos cardiacos durante el ingreso, como con la mortalidad intrahospitalaria. Antes de que se hayan elevado los marcadores de daño miocárdico clásicos (CK, CK-MB y troponina), los pacientes con síndrome coronario agudo ya presentan elevación muy significativa de los niveles de NT-proBNP. Esto convierte al NT-proBNP en una herramienta potencial en la identificación de pacientes que pueden presentar complicaciones durante el ingreso y que posiblemente pudieran beneficiarse de una estrategia más agresiva en el control y estabilización de su cuadro clínico.

Los niveles de NT-proBNP al ingreso se correlacionaron con enfermedad coronaria más grave. Los niveles fueron significativamente más elevados en el grupo de pacientes con afectación de tronco común y arteria descendente anterior y observamos una clara relación entre los niveles al ingreso de NT-proBNP y el número de vasos afectados en los pacientes a los que se efectuó una coronariografía. La relación entre los niveles de NT-proBNP y la gravedad de la enfermedad coronaria ya ha sido descrita en la bibliografía, tanto para el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica estable(92,93,142), como en aquellos con síndrome coronario agudo(127,128). Incluso los niveles de NT-proBNP en los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST se relacionan con el flujo coronario

TIMI, de tal manera, que los pacientes con niveles más altos al ingreso tienen más frecuentemente flujo coronario TIMI 0 a 2, frente a los que tiene niveles más bajos(143). De hecho, Sinnaeve PR et al(144) demostraron que los niveles de NT-proBNP disminuían en el subgrupo de pacientes en los que se conseguía una reperfusión, previa a la realización de una angioplastia primaria, denotando la clara relación entre el flujo coronario y los niveles de NT-proBNP. El uso de NT-proBNP puede ser por tanto una herramienta útil para la valoración inicial de la severidad de la enfermedad coronaria en los pacientes con cardiopatía isquémica, especialmente, con eventos coronarios agudos.

Los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST que recibieron tratamiento de reperfusión, ya sea mediante tratamiento fibrinolítico o mediante angioplastia primaria, tuvieron niveles de NT-proBNP significativamente más bajos que los no reperfundidos. Estos datos no han sido analizados específicamente en la literatura, pero creemos que las características propias de los pacientes no reperfundidos justifican estas diferencias, al ser pacientes generalmente más graves. Si está descrito, en este sentido, que los niveles de proteína C reactiva son significativamente menores en el grupo de pacientes sometidos a fibrinólisis por un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST(145).

No hemos observado una asociación significativa entre los niveles de NT-proBNP y la estancia hospitalaria. Aunque en el estudio publicado por Radwan et al(128) describieron una mayor estancia hospitalaria en el subgrupo de pacientes con niveles de NT-proBNP mayores de 474pg/mL, sus

resultados pueden haber estado condicionados por una baja mortalidad (solo 4 fallecidos en el estudio) y una muestra de pacientes más pequeña que la nuestra (132 pacientes). En nuestro estudio la mortalidad fue del 8,5%, siendo más alta la mortalidad precisamente en el grupo de pacientes con mayores cifras de NT-proBNP, como veremos a continuación, lo que seguramente condiciona que la estancia media se equipare independientemente a las cifras de NT-proBNP.

La necesidad de revascularización por cualquier método fue similar independientemente de los terciles de NT-proBNP, al igual que lo descrito en la bibliografía científica publicada. Si se conoce por el contrario que el éxito y las complicaciones de la revascularización, ya sea percutánea como quirúrgica está claramente relacionado con los niveles de NT-proBNP en todo el espectro de la cardiopatía isquémica (angina estable o evento coronario agudo)(146-150).

Aunque de Lemos et al(133) describieron hace ya más de una década la relación de los niveles basales de NT-proBNP con el desarrollo de reinfarto de miocardio en el seguimiento precoz, en nuestro estudio no objetivamos que los niveles al ingreso de NT-proBNP fuesen predictores para el reinfarto de miocardio o angina recurrente durante la hospitalización. Otros estudios publicados con mayor número de pacientes tampoco demuestran que los niveles de NT-proBNP tengan un valor independiente en la predicción de reinfarto o isquemia recurrente, en el seguimiento precoz(86).

No encontramos asociación de los niveles de NT-proBNP con el desarrollo de arritmias ventriculares sostenidas durante el ingreso. Es conocido que los niveles de BNP y NT-proBNP elevados en pacientes portadores de desfibrilador automático implantable se asocian de manera independiente con el desarrollo de taquiarritmias ventriculares en pacientes portadores de desfibrilador automático implantable en prevención primaria(151) y de hecho, se considera que niveles bajos de NT-proBNP pueden ser un marcador útil para identificar pacientes en los que el implante del DAI puede ser diferido, al ser pacientes de bajo riesgo(152). Sin embargo, los estudios en la literatura que relacionan la presencia de arritmias, con los niveles de NT-proBNP en pacientes con síndrome coronario agudo son aislados(153) y no hay estudios específicos en el campo de las arritmias ventriculares malignas asociadas al evento coronario agudo.

Los niveles elevados de NT-proBNP al ingreso si se correlacionaron de manera marcada con una mayor incidencia de episodios de insuficiencia cardiaca y edema agudo de pulmón durante el ingreso. La relación de los niveles de NT-proBNP al ingreso con el grado de disfunción ventricular sistólica y la aparición de insuficiencia cardiaca tras sufrir un infarto agudo de miocardio ya había sido descrita en la literatura(83-86,128,133) y algunos estudios han postulado que los niveles seriados de NT-proBNP podrían tener incluso un mayor valor predictivo en este grupo de pacientes(72,133,154).

Diversos estudios han descrito la relación de los niveles de NT-proBNP al ingreso con la mortalidad a corto plazo de los pacientes(72,74,77,133,135). En este trabajo, los resultados son también en

este sentido concordantes con otros trabajos publicados. Existe una clara asociación de niveles elevados de NT-proBNP al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST y su mortalidad intrahospitalaria.

La capacidad predictora del NT-proBNP en el pronóstico de los pacientes parece ser como se ha demostrado por Ang et al(155) independiente de otras alteraciones presentes en el ecocardiograma efectuado a estos enfermos, como la presencia de hipertrofia ventricular izquierda.

Los niveles de NT-proBNP aportan valor pronóstico en términos de mortalidad de manera complementaria a otras escalas de riesgo o alteraciones electrocardiográficas. Khan et al(156) demostraron que la determinación de NT-proBNP en las primeras 24h tras sufrir un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST tiene capacidad de predecir la mortalidad a corto plazo aún mayor que la que tiene la escala de riesgo TIMI. Algo más recientemente Ang et al(135) compararon el poder predictivo del BNP y la puntuación de la escala GRACE para la determinación de eventos cardiovasculares en el seguimiento a largo plazo, concluyendo que las determinaciones de BNP pueden predecir eventos cardiovasculares en pacientes con baja puntuación de la escala GRACE, por lo que el uso combinado de ambos podría identificar a pacientes con un riesgo particularmente alto. Del mismo modo, Weterhout et al(157) analizaron en una muestra muy amplia de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST las variables predictoras de mortalidad a 30 días, siendo las variables independientes con mayor contribución al evento, el grado

de depresión del segmento ST, el aclaramiento de creatinina y los niveles de troponina T y NT-proBNP.

La utilidad de los niveles al ingreso de NT-proBNP a la hora de definir el riesgo en términos de mortalidad de los pacientes, es innegable. Sin embargo, en el estudio publicado por de Lemos et al(133), los autores recogían una única medición del péptido natriurético (BNP) con una mediana de 40 horas desde el inicio de los síntomas, por lo que dada la cinética de estos péptidos, realmente podrían corresponder a los niveles máximos del péptido. El conocimiento de una mayor asociación de los niveles al ingreso, o seriados de NT-proBNP con la mortalidad intrahospitalaria, puede ser de utilidad para definir el verdadero papel del NT-proBNP como marcador pronóstico en el síndrome coronario agudo(136).

Aunque en el análisis de regresión logística univariante efectuado en nuestro estudio, el tercer tercil de NT-proBNP se asoció con un riesgo de mortalidad intrahospitalaria unas 6 veces mayor que los otros dos terciles, el modelo multivariante efectuado para la evaluación de las posibles variables de confusión, mostró una marcada interacción entre los niveles de NT-proBNP y la presencia de insuficiencia cardíaca durante el ingreso, que disminuye la capacidad discriminativa del NT-proBNP en la mortalidad a corto plazo. En nuestra opinión esto no hace sino reforzar el hecho de que los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo y que presentan elevación marcada de los niveles de NT-proBNP son pacientes de alto riesgo, que desarrollan frecuentemente insuficiencia cardíaca durante el ingreso, asociándose de esta

manera y de forma independiente a una mayor mortalidad, mostrando una fuerte tendencia hacia un pronóstico más desfavorable.

## **5.6. RELACIÓN DE LOS NIVELES DE NT-PROBNP CON EL PRONÓSTICO A LARGO PLAZO**

Los niveles de NT-proBNP al ingreso se relacionan con la mortalidad y el reingreso por insuficiencia cardíaca a largo plazo, lo que hace del NT-proBNP una herramienta útil para la discriminación de pacientes con peor pronóstico en el seguimiento.

La mortalidad en el seguimiento en nuestro estudio fue del 6,3%, con una mortalidad acumulada del 14,8%, tras un seguimiento medio de 52 meses, siendo la mortalidad de causa cardíaca del 60%. Estudios similares muestran mortalidad acumulada muy similar a la nuestra, con porcentajes muy similares de mortalidad de causa cardíaca (127,128).

Observamos una mayor mortalidad en el seguimiento entre los pacientes que no recibieron tratamiento de revascularización coronaria durante el ingreso. Estos datos son congruentes con los datos aportados por los estudios publicados. La revascularización coronaria en los pacientes que sufren un evento coronario agudo, ya sea percutánea o quirúrgica, se relaciona con un mejor pronóstico a largo plazo en términos de mortalidad. De hecho, la generalización en la realización de diagnóstico invasivo en los pacientes con síndrome coronario agudo, junto con la utilización extendida a la mayoría de

los pacientes explican, al menos en parte, el progresivo descenso de la mortalidad en los registros publicados(11).

Los niveles de NT-proBNP al ingreso en nuestro estudio fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes que fallecieron durante el seguimiento a largo plazo, frente a los supervivientes. Múltiples estudios desde hace más de 10 años corroboran estos datos en la bibliografía científica(84,90,127,133).

En el análisis efectuado por terciles de NT-proBNP y su relación con la mortalidad a largo plazo, observamos como en los pacientes fallecidos en el seguimiento, el mayor número de pacientes presentaban cifras de NT-proBNP al ingreso en el tercer tercil. Estos datos se expresan del mismo modo, con un número de pacientes y un seguimiento clínico similar a los descritos en la literatura científica(127,128).

Tal y como se describe en la literatura, la capacidad predictora del NT-proBNP para la mortalidad a largo plazo es independiente a la fracción de eyección. Se conoce el valor pronóstico de NT-proBNP para discriminar la aparición de eventos cardiovasculares adversos en el grupo de pacientes que presentan insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada(158). Del mismo modo, Puri et al(159) demuestran que en pacientes con infarto agudo de miocardio y fracción de eyección preservada, niveles elevados de NT-proBNP se relacionaban con un peor pronóstico, postulando la necesidad de un tratamiento más agresivo en este subgrupo de pacientes.

Nuestros datos sugieren que el valor pronóstico para la mortalidad a largo plazo del NT-proBNP al ingreso es mayor que el de otros marcadores bioquímicos. De hecho, en el análisis multivariante efectuado, incluyendo parámetros demográficos, clínicos y bioquímicos, solamente la edad y cifras de NT-proBNP en el tercer tercil fueron las variables independientes en nuestro modelo relacionadas con la mortalidad en el seguimiento a largo plazo, un resultado que parece también congruente con los estudios publicados. Tal y como observaron Brügger-Andersen et al(137), la proteína C reactiva de alta sensibilidad y la troponina T parecen ser marcadores pronósticos útiles para eventos intrahospitalarios y a 30 días de seguimiento, pero no así en la valoración de la mortalidad a largo plazo, donde los cuartiles de NT-proBNP se relacionan de manera marcada con la mortalidad a largo plazo, en una población no seleccionada de pacientes ingresados por dolor torácico o síndrome coronario agudo.

Gravning et al(160) también evaluaron la capacidad predictora de mortalidad a largo plazo de la troponina T de alta sensibilidad y estándar, comparándola con la de NT-proBNP, en una población de 458 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Si bien, la capacidad de la troponina T de alta sensibilidad es mayor que la estándar, ambas son inferiores a la capacidad predictora que poseen las determinaciones de NT-proBNP al ingreso.

Webet et al(161) estudiaron el valor pronóstico del NT-proBNP en una población de 2614 pacientes procedentes de dos registros independientes de pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo y con valores de

troponina T normales. Valores de NT-proBNP superiores a 474pg/mL discriminaban a pacientes con mayor riesgo de fallecer en el seguimiento, concluyendo que las determinaciones de NT-proBNP deberían formar parte de la evaluación rutinaria de los pacientes con síndrome coronario agudo y cifras normales de troponina.

En el seguimiento efectuado a largo plazo, el 14,2% de nuestros pacientes reingresaron por un nuevo evento coronario agudo, efectuándose un cateterismo cardiaco en el 82% de ellos, encontrando enfermedad multivaso en el 50% de ellos. Pese a esto, en nuestra muestra no observamos diferencias en los niveles de NT-proBNP al ingreso y el reingreso o no por un nuevo evento coronario agudo en el seguimiento. En la literatura científica hay datos controvertidos al respecto. Hay estudios en los que, al igual que el nuestro, no se objetivaron diferencias significativas en los reingresos por nuevo síndrome coronario agudo al relacionarlos con los cuartiles de NT-proBNP(86,127). Sin embargo, otros estudios publicados muestran que los niveles en el tercer tercil de BNP al ingreso tienen una relación de manera aislada con la recurrencia de un nuevo síndrome coronario agudo, tanto en el análisis univariante, como en el multivariante(135). De cualquier forma, en la mayoría de los estudios la relación en el seguimiento de los niveles de NT-proBNP con el reingreso por nuevo síndrome coronario agudo o no es significativa o es menos potente que con otros eventos en el seguimiento, como la mortalidad o el reingreso por insuficiencia cardiaca, que tienen una relación mucho más marcada y se suele expresar su relación pronóstica en

forma de evento combinado(137), en el que se incluye la isquemia recurrente que implica ingreso hospitalario o necesidad de nueva revascularización.

Por el contrario, si que observamos en nuestro estudio una fuerte asociación entre los niveles de NT-proBNP al ingreso con el desarrollo de un episodio de insuficiencia cardiaca que requiere hospitalización durante el seguimiento a largo plazo; lo que se produjo en un 6,4% de nuestros pacientes. Los pacientes con niveles de NT-proBNP en el primer tercil tuvieron un pronóstico en este sentido mucho mejor que los pacientes en los terciles 2 y 3, en los que la incidencia de reingreso por insuficiencia cardiaca fue significativamente mayor. De hecho, ya a los 2 años de seguimiento solo 2% de los pacientes en el primer tercil reingresó por insuficiencia cardiaca, frente al 10% de los terciles 2 y 3.

Los datos bibliográficos publicados son también congruentes en este sentido con los resultados de nuestro estudio. Se sabe que los niveles de NT-proBNP son predictores independientes a corto y largo plazo para presentar un nuevo episodio de descompensación entre los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca(162-165). En el contexto de la cardiopatía isquémica, de Lemos et al(133) mostraron en una cohorte de 2552 enfermos como cifras más elevadas al ingreso tras sufrir un síndrome coronario agudo discriminaban pacientes con mayor probabilidad de sufrir un episodio de insuficiencia cardiaca en el seguimiento tanto a 30 días como a 10 meses.

Sankara et al(150) evaluaron la capacidad predictora del desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva a largo plazo de los niveles de NT-proBNP

en una cohorte de pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. Tanto los niveles más elevados de NT-proBNP, como la mayor asincronía intraventricular al ingreso se relacionaron con un mayor tamaño ventricular y peor función ventricular global en el seguimiento.

Más recientemente, Ang et al(135) demostraron el valor de los niveles de NT-proBNP al ingreso en una cohorte de pacientes de síndrome coronario agudo para predecir el reingreso por insuficiencia cardíaca durante el seguimiento, aumentando la capacidad predictora que presenta la escala GRACE aisladamente.

En el análisis del evento combinado, definido como reingreso por insuficiencia cardíaca o por un nuevo evento coronario agudo o mortalidad por cualquier causa, un total de 89 pacientes (18,9%) presentaron el evento combinado durante el seguimiento a largo plazo ( $51 \pm 14$  meses). Observamos diferencias significativas en la incidencia del evento combinado dependiendo del tercil de NT-proBNP al ingreso, con una menor incidencia en los pacientes del primer tercil, frente a los del segundo y tercer tercil. Los datos son en este aspecto similares a los descritos en la literatura científica. Brugger-Andersen et al(137) analizaron 871 pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo ingresados en un único centro y tras un año de seguimiento clínico, observaron diferencias significativas en la aparición del evento combinado de muerte y nuevo evento coronario agudo dependiendo de los cuartiles de NT-proBNP al ingreso. Del mismo modo, otros autores(135,157) han relacionado los niveles de NT-proBNP al ingreso con la aparición del

evento combinado de mortalidad, nuevo síndrome coronario agudo o desarrollo de insuficiencia cardíaca durante el seguimiento.

Sin embargo, el análisis de los eventos aislados o combinados muestran en la mayoría de los estudios la fuerte relación de los niveles de NT-proBNP con la mortalidad en el seguimiento y no tanto con la aparición de eventos cardiovasculares no fatales, en los que la relación parece mayor con la insuficiencia cardíaca y no tan marcada con la aparición de un nuevo síndrome coronario agudo(135). En el mismo sentido, Welsh et al(166) estudiaron una cohorte de más de 4800 individuos con factores de riesgo cardiovascular durante 15 años. Los niveles de NT-proBNP, si bien se relacionaron con el desarrollo de eventos cardiovasculares no fatales en la evolución, lo hicieron de una manera mucho más potente con los eventos cardiovasculares fatales.

Por último, efectuamos un análisis en nuestra población del valor pronóstico de los niveles de NT-proBNP al ingreso por un síndrome coronario agudo, en el grupo de pacientes que no habían desarrollado insuficiencia cardíaca durante el ingreso y que tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo por encima del 40%. Aunque se sabe que los niveles de NT-proBNP son más bajos en el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada respecto a los que tienen fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida, en el estudio de Kang et al(167) que incluía pacientes con insuficiencia cardíaca, el valor pronóstico de los niveles de NT-proBNP fue similar, independientemente de si la función ventricular estaba preservada o deprimida. En ambos grupos, los niveles de

NT-proBNP al ingreso fueron el factor pronóstico más potente para mortalidad y reingreso por insuficiencia cardiaca.

En nuestro estudio, pese a que los pacientes sin insuficiencia cardiaca y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 40% serían inicialmente pacientes de menor riesgo, los niveles de NT-proBNP mostraron una asociación pronóstica desfavorable a largo plazo, con una mayor mortalidad.

En nuestra opinión, nuestros datos sugieren que los niveles séricos al ingreso de NT-proBNP aportan una información pronóstica muy valiosa tanto a corto como a largo plazo en los pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo. Su determinación al ingreso hospitalario debería de ser rutinaria en este grupo de pacientes, pudiendo tener implicaciones en la estratificación del riesgo, y probablemente en la elección de la mejor actitud terapéutica a tomar.



**CONCLUSIONES**





## **6. CONCLUSIONES**

---

Las conclusiones a las que llegamos con los resultados nuestro estudio son las siguientes:

1. En los pacientes hospitalizados por un Síndrome Coronario Agudo, niveles séricos elevados de NT-proBNP al ingreso se asocian significativamente y de manera independiente, con un incremento de la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo.
2. No hemos demostrado diferencias significativas de los niveles de NT-proBNP, entre los pacientes con o sin elevación del segmento ST. Sin embargo, el grupo de mayor edad y las mujeres presentaron niveles plasmáticos de NT-proBNP más elevados.
3. Las variables clínicas asociadas con niveles más elevados de NT-proBNP fueron la historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus e infarto de miocardio previo. Por el contrario, los pacientes dislipémicos y aquellos con antecedentes de tabaquismo mostraban niveles séricos de NT-proBNP significativamente más bajos.
4. En el Síndrome Coronario Agudo se observa una asociación significativa entre los niveles de NT-proBNP al ingreso y otros marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, el fibrinógeno y los leucocitos.
5. Los niveles elevados de NT-proBNP son predictores de una enfermedad coronaria más grave y extensa, caracterizada por un número mayor de arterias coronarias con enfermedad aterosclerótica

significativa así como una afectación más frecuente del tronco común izquierdo y/o de la arteria descendente anterior.

6. Los elevación de NT-proBNP al ingreso se asoció con una mayor incidencia de eventos cardíacos adversos durante el ingreso hospitalario. Más específicamente, los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca y aquellos que fallecieron durante el ingreso, presentaban niveles significativamente más elevados de NT-proBNP.
7. En el seguimiento a largo plazo, niveles elevados de NT-proBNP al ingreso se asociaron con una mayor incidencia de reingreso por insuficiencia cardíaca, pero no por un nuevo síndrome coronario agudo.
8. En el Síndrome Coronario Agudo, la elevación de los niveles de NT-proBNP al ingreso es un predictor independiente de la mortalidad a largo plazo; adicionalmente, el significado pronóstico del NT-proBNP sobre la mortalidad se extiende al subgrupo de pacientes sin insuficiencia cardíaca durante el ingreso y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 40%.
9. La elevación plasmática de NT-proBNP al ingreso se asocia con un incremento en la probabilidad de presentar el evento combinado adverso en el seguimiento a largo plazo, a expensas de un aumento de la mortalidad y de la hospitalización por insuficiencia cardíaca.



## **BIBLIOGRAFIA**



## **7. BIBLIOGRAFÍA**

---

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:948-54.
2. Boix R AN, Medrano J. . Tendencias en la mortalidad por cardiopatía isquémica em 50 provincias españolas. *Rev Esp Car* 2003.
3. Bertomeu V, Cequier A, Bernal JL et al. In-hospital mortality due to acute myocardial infarction. relevance of type of hospital and care provided. RECALCAR study. *Revista española de cardiología* 2013;66:935-42.
4. Bertomeu VC-C, J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol* 2008;Supl. 8:2E-9E.
5. Ferreira-Gonzalez I. The epidemiology of coronary heart disease. *Revista española de cardiología* 2014;67:139-44.
6. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-57.
7. Fiol M CA, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al. . Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio em Espana. Estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). . *Rev Esp Cardiol* 2001;54:443-52.
8. Aros F, Cunat J, Loma-Osorio A et al. [Management of myocardial infarction in Spain in the year 2000. The PRIAMHO II study]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:1165-73.
9. Cabades A, Lopez-Bescos L, Aros F et al. [Variability in the management and prognosis at short- and medium-term of myocardial infarct in Spain: the PRIAMHO study. Registration Project of Hospital Acute Myocardial Infarct]. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:767-75.
10. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:803-16.

11. Barrabes JA, Bardaji A, Jimenez-Candil J et al. Prognosis and management of acute coronary syndrome in Spain in 2012: the DIOCLEs study. *Revista española de cardiología* 2015;68:98-106.
12. Sionis A, Ruiz-Nodar JM, Fernandez-Ortiz A et al. Update on ischemic heart disease and intensive cardiac care. *Revista española de cardiología* 2015;68:234-41.
13. Degano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Revista española de cardiología* 2013;66:472-81.
14. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020-35.
16. Jesse RL, Kontos MC. Evaluation of chest pain in the emergency department. *Curr Probl Cardiol* 1997;22:149-236.
17. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:E1-E211.
18. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583-612.
19. Puleo PR, Meyer D, Wathen C et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:561-6.
20. Adams J, Apple FS, Jaffe AS, Wu AH. *Marcadores en Cardiología: aplicaciones actuales y futuras*. 1 ed: American Heart Association, 2003.
21. Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. High sensitivity troponin in chest pain and acute coronary syndromes. A step forward? *Rev Esp Cardiol* 2010;63:763-9.

22. Sanchez PL, Palacios IF, Pabon P et al. Relationship between C-reactive protein and the electrocardiographic pattern on admission in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology* 2005;104:45-50.
23. Maiolino G, Rossitto G, Pedon L et al. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2015;35:725-32.
24. Higuera J, Martin-Ventura JL, Blanco-Colio L et al. [Impact of plasma pro-B-type natriuretic peptide amino-terminal and galectin-3 levels on the predictive capacity of the LIPID Clinical Risk Scale in stable coronary disease]. *Clinica e investigación en arteriosclerosis : publicación oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis* 2015;27:57-63.
25. Xue Y, Maisel A, Peacock WF. Using galectin-3 to reduce heart failure rehospitalization. *Future cardiology* 2014;10:221-7.
26. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research* 2009;29:313-26.
27. Navarro FA. [Cytokines: how to translate into Spanish language?]. *Medicina clinica* 2001;116:316-8.
28. Szalai C, Duba J, Prohaszka Z et al. Involvement of polymorphisms in the chemokine system in the susceptibility for coronary artery disease (CAD). Coincidence of elevated Lp(a) and MCP-1 -2518 G/G genotype in CAD patients. *Atherosclerosis* 2001;158:233-9.
29. Tunon J, Blanco-Colio L, Cristobal C et al. Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014;113:434-40.
30. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
31. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-7.

32. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007;153:29-35.
33. Bradshaw PJ, Ko DT, Newman AM, Donovan LR, Tu JV. Validity of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) acute coronary syndrome prediction model for six month post-discharge death in an independent data set. *Heart* 2006;92:905-9.
34. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian V. Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *Am Heart J* 2013;165:441-50.
35. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
36. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Reprinted from *Life Sci*. 28:89-94, 1981. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:403-9; discussion 403-8, 408-9.
37. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
38. Burrell LM, Lambert HJ, Baylis PH. Effect of atrial natriuretic peptide on thirst and arginine vasopressin release in humans. *Am J Physiol* 1991;260:R475-9.
39. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
40. Stingo AJ, Clavell AL, Aarhus LL, Burnett JC, Jr. Cardiovascular and renal actions of C-type natriuretic peptide. *Am J Physiol* 1992;262:H308-12.
41. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA et al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:52-60.
42. Doi K, Ikeda T, Itoh H et al. C-type natriuretic peptide induces redifferentiation of vascular smooth muscle cells with accelerated reendothelialization. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2001;21:930-6.

43. Clerico A ea. The circulatory levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: Effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2000;40:371-7.
44. Johnston N LB, Jernberg T, Lindahl B, Venge P, Stridsberg M, Wallentin L. N terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy elderly men and women influence of age, gender. *Europ Heart J* 2003;J 24:Abstract P1221.
45. Siegel AJ ea. Changes in cardiac markers including B-natriuretic peptide in runners after Boston maratón. *Am J Cardiol* 2001;88:920-3.
46. Niessner A ZS, Slany J, Billensteiner E, Woloszczuk W, Geyer G. Increases in plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides after running a marathon: are their effects partly counterbalanced by adrenocortical steroids? *Eur J Endocrinol* 2003;149:555-9.
47. Cosin Aguilar J HA, Diez JL, Capdevila C, Salvador A, Diago JL et al. Valor del nivel de NT-proBNP en población adulta extrahospitalaria. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:236-44.
48. Raimond I GB, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003;89:745-51.
49. Leowattana W SC, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanawaroon S, Chivatanaporn B et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2003;86:S46-51.
50. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005;293:1609-16.
51. Herrman M SJ, Miclea M, Urhausen A, Herrmann W, Kindermann W et al. Post-Race Kinetics of Cardiac troponin T and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Marathon Runners. *Clinical Chemistry* 2003;5:831-4.
52. Karrupiah S GF, Ledwidge MT, Ryan E, McManus J, McDonal K et al. One year follow-up in a community population. Are “false positives” in brain natriuretic peptide screening programmes for left ventricular

- systolic dysfunction at high risk of serious clinical events? *Europ Heart J* 2003;24:Abstract p3462.
53. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:345-53.
  54. Gremmler B KM, Scheleiting H, Kisters K, Ulbricht J. Relation between N-terminal pro-brain natriuretic peptide values and invasively measured left ventricular hemodynamic indices. *Exp Clin Cardiol* 2003;8:91-94.
  55. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
  56. El Mahmoud R AY, Brun-Ney D, Morisson-Castagnet JF, Boulard JC, Puy H, Jondeau G. N terminal brain natriuretic peptide versus brain natriuretic peptide for the diagnosis of heart failure in patients over 75 years old. *Eur Heart Journal* 2003;24:Abstract P442.
  57. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
  58. Abhayaratna WI ea. Population-based screening of left-ventricular diastolic dysfunction with N terminal pro-brain natriuretic peptide. *Eur Heart Journal* 2003;24:Abstract 1333.
  59. Brito D, Matias JS, Sargento L, Cabral MJ, Madeira HC. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a marker of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol* 2004;23:1557-82.
  60. Bruch C, Stypmann J, Grude M, Gradaus R, Breithardt G, Wichter T. Left Bundle Branch Block in Chronic Heart Failure-Impact on Diastolic Function, Filling Pressures, and B-type Natriuretic Peptide Levels. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:95-101.
  61. Husic M, Norager B, Egstrup K, Lang RM, Moller JE. Diastolic wall motion abnormality after myocardial infarction: relation to neurohormonal activation and prognostic implications. *Am Heart J* 2005;150:767-74.

62. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005;26:2277-84.
63. Tschope C, Kasner M, Westermann D et al. Elevated NT-ProBNP levels in patients with increased left ventricular filling pressure during exercise despite preserved systolic function. *J Card Fail* 2005;11:S28-33.
64. Karabulut A, Kaplan A, Aslan C, Iltumur K, Toprak G, Toprak N. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure. *Acta Cardiol* 2005;60:631-8.
65. Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ et al. Complementary roles of simple variables, NYHA and N-BNP, in indicating aerobic capacity and severity of heart failure. *Int J Cardiol* 2005;102:279-86.
66. Friesewinkel O, Furrer M, Hanggi G, Rutschmann A. [Severe heart failure: treatment optimisation and monitoring using plasma NT-proBNP levels--an useful tool in clinical practice]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2004;93:476-80.
67. Rothenburger M, Wichter T, Schmid C et al. Aminoterminal pro type B natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1189-97.
68. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1934-41.
69. Stanek B, Frey B, Hulsmann M et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:436-42.
70. Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M. Capability of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP as indicators of cardiac structural disease in asymptomatic patients with systemic arterial hypertension. *Clin Chem* 2005;51:2245-51.
71. Bay M, Kirk V, Parner J et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003;89:150-4.

72. Morita E, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82-91.
73. Horio T, Shimada K, Kohno M et al. Serial changes in atrial and brain natriuretic peptides in patients with acute myocardial infarction treated with early coronary angioplasty. *Am Heart J* 1993;126:293-9.
74. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG 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.
75. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. *Hypertension* 2002;39:99-104.
76. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology* 1994;85:334-40.
77. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:335-9.
78. Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Huikuri HV. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:757-63.
79. Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2005;26:2269-76.
80. 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.
81. Bassan R, Potsch A, Maisel A et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2005;26:234-40.

82. Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K 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.
83. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:3206-12.
84. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA 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.
85. Puri A, Narain VS, Mehrotra S, Dwivedi SK, Saran RK, Puri VK. N-terminal probrain natriuretic peptide as a predictor of short-term outcomes in acute myocardial infarction. *Indian Heart J* 2005;57:304-10.
86. Galvani M, Ottani F, Oltrona L et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:128-34.
87. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1812-7.
88. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
89. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A 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.
90. Omland T, Persson A, Ng L et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2913-8.
91. Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *Jama* 2005;294:2866-71.

92. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J et al. Plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease and relation to clinical presentation, angiographic severity, and left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2005;95:553-7.
93. Weber M, Dill T, Arnold R 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.
94. 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.
95. 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.
96. Marschner IC, Colquhoun D, Simes RJ et al. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results from the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. LIPID Study Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:56-63.
97. Souza R, Bogossian HB, Humbert M et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:509-13.
98. Yap LB, Ashrafian H, Mukerjee D, Coghlan JG, Timms PM. The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. *Clin Biochem* 2004;37:847-56.
99. Allanore Y, Borderie D, Meune C et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum* 2003;48:3503-8.
100. Svatikova A, Shamsuzzaman AS, Wolk R, Phillips BG, Olson LJ, Somers VK. Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2004;94:529-32.
101. Carmona-Bernal C, Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, Sanchez-Armengol A, Martinez-Martinez A, Capote F. Brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure and central sleep apnea. *Chest* 2005;127:1667-73.

102. Arat-Ozkan A, Kaya A, Yigit Z et al. Serum N-terminal pro-BNP levels correlate with symptoms and echocardiographic findings in patients with mitral stenosis. *Echocardiography* 2005;22:473-8.
103. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF et al. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation* 2005;111:2391-7.
104. Golbasy Z, Ucar O, Yuksel AG, Gulel O, Aydogdu S, Ulusoy V. Plasma brain natriuretic peptide levels in patients with rheumatic heart disease. *Eur J Heart Fail* 2004;6:757-60.
105. Iltumur K, Karabulut A, Yokus B, Yavuzkir M, Taskesen T, Toprak N. N-terminal proBNP plasma levels correlate with severity of mitral stenosis. *J Heart Valve Dis* 2005;14:735-41.
106. Okawa M, Kitaoka H, Matsumura Y et al. Functional assessment by myocardial performance index (Tei index) correlates with plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2005;69:951-7.
107. Salzberg SP, Filsoufi F, Anyanwu A et al. High-risk mitral valve surgery: perioperative hemodynamic optimization with nesiritide (BNP). *Ann Thorac Surg* 2005;80:502-6.
108. Shang YP, Lai L, Chen J, Zhang F, Wang X. Effects of percutaneous balloon mitral valvuloplasty on plasma B-type natriuretic peptide in rheumatic mitral stenosis with and without atrial fibrillation. *J Heart Valve Dis* 2005;14:453-9.
109. Weber M, Arnold R, Rau M et al. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J* 2005;26:1023-30.
110. Nessmith MG, Fukuta H, Brucks S, Little WC. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with aortic stenosis treated without surgery. *Am J Cardiol* 2005;96:1445-8.
111. Leya FS, Arab D, Joyal D et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1900-2.

112. Maron BJ, Tholakanahalli VN, Zenovich AG et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;109:984-9.
113. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;88:372-80.
114. Takemura G, Takatsu Y, Doyama K et al. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:754-65.
115. Lin YS, Chu PH, Kuo MC et al. Use of a B-type natriuretic Peptide in evaluating the treatment response of a relapsed lymphoma with cardiac involvement. *Int J Hematol* 2006;83:44-6.
116. Perik PJ, De Vries EG, Boomsma F et al. Use of natriuretic peptides for detecting cardiac dysfunction in long-term disease-free breast cancer survivors. *Anticancer Res* 2005;25:3651-7.
117. Sinha AM, Breithardt OA, Schmid M, Stellbrink C. Brain natriuretic peptide release in cardiac surgery patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53:138-43.
118. Kurum T, Yuksel M, Ozbay G, Soyuk S, Ture M. Relationship with plasma neurohormones and dyssynchrony detected by Doppler echocardiography in patients undergoing permanent pacemaker implantation. *Acta Cardiol* 2003;58:499-505.
119. Thackray SD, Witte K, Ghosh J et al. N-terminal brain natriuretic peptide as a screening tool for heart failure in the pacemaker population. *Eur Heart J* 2006;27:447-53.
120. Davis GK, Bamforth F, Sarpal A, Dicke F, Rabi Y, Lyon ME. B-type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin Biochem* 2006.
121. Hasdai D, Behar S, Wallentin L et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190-201.
122. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the

- US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2056-63.
123. Aros F, Cunat J, Loma-Osorio A et al. [Management of myocardial infarction in Spain in the year 2000. The PRIAMHO II study]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:1165-73.
  124. Bueno H, Bardaji A, Fernandez-Ortiz A et al. [Management of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes in Spain. The DESCARTES (Descripcion del Estado de los Sindromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpanol) study]. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:244-52.
  125. Taylor JA, Christenson RH, Rao K, Jorge M, Gottlieb SS. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *Am Heart J* 2006;152:1071-6.
  126. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. *Hypertension* 2005;46:660-6.
  127. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Niemoller K, Schomig A, Kastrati A. A prospective cohort study of prognostic power of N-terminal probrain natriuretic peptide in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2007;96:30-7.
  128. Radwan H, Selem A, Ghazal K. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome. *Journal of the Saudi Heart Association* 2014;26:192-8.
  129. Verges B, Zeller M, Desgres J et al. High plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level found in diabetic patients after myocardial infarction is associated with an increased risk of in-hospital mortality and cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2005;26:1734-41.
  130. James SK, Lindahl B, Timmer JR et al. Usefulness of biomarkers for predicting long-term mortality in patients with diabetes mellitus and non-ST-elevation acute coronary syndromes (a GUSTO IV substudy). *Am J Cardiol* 2006;97:167-72.

131. Beer S, Golay S, Bardy D et al. Increased plasma levels of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in type 2 diabetic patients with vascular complications. *Diabetes Metab* 2005;31:567-73.
132. Gaede P, Hildebrandt P, Hess G, Parving HH, Pedersen O. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 2005;48:156-63.
133. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
134. Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA. Is preconditioning by nicotine responsible for the better prognosis in smokers with acute myocardial infarction? *Basic Res Cardiol* 1996;91:240-7.
135. Ang DS, Wei L, Kao MP, Lang CC, Struthers AD. A comparison between B-type natriuretic peptide, global registry of acute coronary events (GRACE) score and their combination in ACS risk stratification. *Heart* 2009;95:1836-42.
136. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD, Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management I. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:3206-12.
137. Brugger-Andersen T, Ponitz V, Staines H, Pritchard D, Grundt H, Nilsen DW. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas high-sensitive C-reactive protein predicts recurrent short-term troponin T positive cardiac events in chest pain patients: a prognostic study. *BMC cardiovascular disorders* 2008;8:34.
138. Cordero A, Fácila L. Situación actual de la dislipemia en España: la visión de un cardiólogo. *Rev Esp Car* 2015;Supl.:2-7.
139. Cho KH, Jeong MH, Ahn Y et al. Low-density lipoprotein cholesterol level in patients with acute myocardial infarction having percutaneous coronary intervention (the cholesterol paradox). *Am J Cardiol* 2010;106:1061-8.
140. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R et al. [Coronary disease risk attributable to cardiovascular risk factors in the Spanish population]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1250-6.

141. Bjurman C, Petzold M, Venge P, Farbemo J, Fu ML, Hammarsten O. High-sensitive cardiac troponin, NT-proBNP, hFABP and copeptin levels in relation to glomerular filtration rates and a medical record of cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2015;48:302-7.
142. Yesil M, Postaci N, Arikan E, Ceylan O, Bayata S, Koseoglu M. Can we predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina using NT-ProBNP? *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology* 2006;6:235-8.
143. Jarai R, Huber K, Bogaerts K et al. Plasma N-terminal fragment of the prohormone B-type natriuretic peptide concentrations in relation to time to treatment and Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow: a substudy of the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT IV-PCI) trial. *Am Heart J* 2010;159:131-40.
144. Sinnaeve PR, Ezekowitz JA, Bogaerts K et al. Reperfusion before percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction patients is associated with lower N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels during follow-up, irrespective of pre-treatment with full-dose fibrinolysis. *Eur Heart J* 2009;30:2213-9.
145. Tsakiris AK, Marnelos PG, Nearchou NS, Papadakis JE, Karatzis EN, Skoufas PD. The influence of thrombolytic therapy on C-reactive protein in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese* 2006;47:218-22.
146. Jaberg L, Toggweiler S, Puck M et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes undergoing left main percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2011;75:2648-53.
147. Schellings DA, Adiyaman A, Giannitsis E et al. Early discharge after primary percutaneous coronary intervention: the added value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to the Zwolle Risk Score. *Journal of the American Heart Association* 2014;3:e001089.
148. Holm J, Vidlund M, Vanky F et al. EuroSCORE II and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk evaluation: an observational longitudinal study in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *British journal of anaesthesia* 2014;113:75-82.

149. Schachner T, Wiedemann D, Fetz H, Laufer G, Kocher A, Bonaros N. Influence of preoperative serum N-terminal pro-brain type natriuretic peptide on the postoperative outcome and survival rates of coronary artery bypass patients. *Clinics* 2010;65:1239-45.
150. Siva Sankara C, Rajasekhar D, Vanajakshamma V, Praveen Kumar BS, Vamsidhar A. Prognostic significance of NT-proBNP, 3D LA volume and LV dyssynchrony in patients with acute STEMI undergoing primary percutaneous intervention. *Indian Heart J* 2015;67:318-27.
151. Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M et al. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2014;11:1109-16.
152. Mordi I, Jhund PS, Gardner RS et al. LGE and NT-proBNP identify low risk of death or arrhythmic events in patients with primary prevention ICDs. *JACC Cardiovascular imaging* 2014;7:561-9.
153. Geyik B, Ozdemir O, Osmonov D, Soylyu MO. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and electrocardiographic variables associated with increased risk of complete atrioventricular block and mortality in patients with acute inferior myocardial infarction. *Cardiology journal* 2012;19:479-86.
154. Lindahl B, Lindback J, Jernberg T 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.
155. Ang DS, Kong CF, Kao MP, Struthers AD. Serial bedside B-type natriuretic peptide strongly predicts prognosis in acute coronary syndrome independent of echocardiographic abnormalities. *Am Heart J* 2009;158:133-40.
156. Khan SQ, Quinn P, Davies JE, Ng LL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction. *Heart* 2008;94:40-3.
157. Westerhout CM, Fu Y, Lauer MS et al. Short- and long-term risk stratification in acute coronary syndromes: the added value of quantitative ST-segment depression and multiple biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:939-47.

158. Grewal J, McKelvie RS, Persson H et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2008;102:733-7.
159. Puri A, Narain VS, Mehrotra S, Dwivedi SK, Saran RK, Puri VK. N-terminal probrain natriuretic peptide predicts adverse outcomes in acute-myocardial infarction even with preserved left ventricular ejection fraction. *Indian Heart J* 2006;58:138-43.
160. Gravning J, Smedsrud MK, Omland T et al. Sensitive troponin assays and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome: prediction of significant coronary lesions and long-term prognosis. *Am Heart J* 2013;165:716-24.
161. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL 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. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1188-95.
162. Leto L, Testa M, Feola M. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: role of plasma NT-proBNP. *Minerva cardioangiologica* 2015.
163. Meijers WC, de Boer RA, van Veldhuisen DJ et al. Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH. *Eur J Heart Fail* 2015.
164. Verdiani V, Ognibene A, Rutili MS et al. NT-ProBNP reduction percentage during hospital stay predicts long-term mortality and readmission in heart failure patients. *Journal of cardiovascular medicine* 2008;9:694-9.
165. Ferreira S, Almeida R, Guerrero H et al. Prognosis of decompensated heart failure: role of NT-proBNP. *Rev Port Cardiol* 2007;26:535-45.
166. Welsh P, Doolin O, Willeit P et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and the prediction of primary cardiovascular events: results from 15-year follow-up of WOSCOPS. *Eur Heart J* 2013;34:443-50.
167. Kang SH, Park JJ, Choi DJ et al. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart* 2015;101:1881-8.