



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SERVICIOS DE SEGURIDAD SOCIAL
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA
HOSPITAL REGIONAL METROPOLITANO "1º DE OCTUBRE"
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

*PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B (NT-proBNP) COMO FACTOR PRONÓSTICO
EN PACIENTES QUE INGRESARON A LA UNIDAD CORONARIA DEL HOSPITAL
REGIONAL "1º DE OCTUBRE" ISSSTE CON EL DIAGNÓSTICO DE INFARTO
AGUDO DEL MIOCARDIO (IAM) EN EL PERIODO DE ENERO A JUNIO DEL AÑO
2008.*

T E S I S

DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE

C A R D I O L O G O

PRESENTA

DR. HERIBERTO PRUNEDA AYALA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. EDUARDO MEANEY MENDIOLEA

ASESOR DE TESIS

DR. EDUARDO MEANEY MENDIOLEA

NO DE TESIS: 73-2009.

MÉXICO, D.F. JUNIO DEL 2009.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Lista de Firmas.

DR. EDUARDO MEANEY MENDIOLEA
Profesor Titular del Curso de Especialización en
Cardiología
Hospital Regional "1° de Octubre"
ISSSTE

DR. RICARDO JUAREZ OCAÑA
Coordinador de Capacitación, Desarrollo,
Enseñanza e investigación
Hospital Regional "1° de Octubre"
ISSSTE

DR. VICENTE ROSAS BARRIENTOS
Jefe de Investigación
Hospital Regional "1° de Octubre"
ISSSTE

DR. EDUARDO MEANEY MENDIOLEA
Asesor de Tesis
Hospital Regional "1° de Octubre"
ISSSTE

DEDICATORIA

“No temáis a la grandeza; algunos nacen grandes, algunos logran grandeza, a algunos la grandeza les es impuesta y a otros la grandeza les queda grande...”

William Shakespeare

Dedicada a todas esas personas que venimos de abajo y valoramos aún más nuestros propios logros...

AGRADECIMIENTOS

A mis familiares.

A mi madre Julia, por su apoyo incondicional, por soportar mis errores, su incomparable educación y por cultivar e inculcar ese sabio don de la responsabilidad. A mi padre Javier, a quien le debo todo en la vida, por sus enseñanzas y por la motivación constante que me ha hecho una persona de bien. A mis hermanas Paty y Silvia, porque siempre he contado con ellas para todo, por su apoyo y por la confianza que siempre nos hemos tenido. ¡Gracias por estar en este momento tan importante de mi vida! ¡Los quiero mucho!

A mis profesores.

A todos ellos gracias por su tiempo, su apoyo y por la sabiduría que me transmitieron durante mi formación profesional, en especial al Dr. Eduardo Meaney Mendiolea quien ha sido un modelo en esta bella especialidad de la Cardiología en el sentido profesional y humano, un gran profesor y sobre todo un amigo. ¡Gracias por su paciencia, sus consejos, disposición para la enseñanza y su buena voluntad!

¡Gracias a todas aquellas personas que con su apoyo durante cada etapa de mi formación como Cardiólogo, confiaron en mí!

Heriberto Pruneda Ayala.

INDICE		
CAPITULO		PAGINA
	DEDICATORIA	i
	AGRADECIMIENTOS	ii
	RESUMEN	iii
	INDICE	iv
I	INTRODUCCIÓN	1
II	ANTECEDENTES	2
III	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
IV	JUSTIFICACION	7
V	OBJETIVOS	8
	- General	
	- Específico	
VI	DISEÑO DEL ESTUDIO	9
	- Tipo de Investigación	
	- Variables	
	- Variable dependiente	
	- Variable Independiente	
	- Criterios de Selección	
	- Criterios de Inclusión	
	- Criterios de Exclusión	
	- Criterios de Eliminación	
	- Análisis estadístico	
VII	METODOLOGIA	10
VIII	RESULTADOS	11
IX	DISCUSION	14
X	CONCLUSIONES	16
XI	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	17

RESUMEN

Antecedentes. Hasta ahora no hay suficientes estudios en México sobre el uso del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) como indicador de pronóstico en pacientes con infarto agudo del miocardio (IAM). Este estudio se enfoca en el valor pronóstico del NT-proBNP en este contexto clínico. **Metodología.** Investigamos el punto de corte de la concentración del marcador para mortalidad en 59 pacientes que ingresaron a la Unidad Coronaria del Hospital Regional "1° de Octubre" con IAM. **Resultados.** La muerte de causa cardíaca ocurrió en 7 pacientes. En el seguimiento, 6 pacientes desarrollaron insuficiencia cardíaca y 3 pacientes recurrencia de síndrome coronario agudo (SCA). Las cifras de NT-proBNP fueron significativamente mayores en el grupo de no sobrevivientes que en los sobrevivientes (media 10476.4 vs. 1631.8 ng/mL, $p < 0.0001$). La curva de características operativas del receptor (COR) determinó un punto de corte de 1426.7 pg/mL, con un área bajo la curva de 0.918 para mortalidad. La diabetes mellitus tipo 2 y el NT-proBNP son factores predictores independientes para muerte cardíaca en estos pacientes. **Conclusiones.** La determinación de NT-proBNP en las primeras 24 hrs del inicio de los síntomas puede ser utilizado como predictor independiente de muerte cardíaca en pacientes con IAM.

Palabras clave: Péptido natriurético tipo B, NT-proBNP, infarto del miocardio, pronóstico.

ABSTRACT

Background. Up to day there are not sufficient Mexican studies on B type natriuretic peptide (NT-proBNP) used a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction (AMI) This study is focused on the prognostic value of NT-proBNP in that clinical setting. **Methodology.** We investigated the cut point of the marker concentration for mortality in 59 patients admitted to the coronary unit of the Regional Hospital "1° de October" with AMI. **Results.** Cardiac death occurred in 7 patients. In the follow-up, 6 patients developed heart failure and 3 patients had recurrence of acute coronary syndrome (ACS). The value of NT-proBNP in the non-survival group was significantly higher than on the survival group (median 10476.4 versus. 1631.8 ng/mL, $p < 0.0001$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis determined a cut point of 1426.7 pg/mL, with an area under the curve of 0.918 for mortality. Type 2 diabetes mellitus and NT-proBNP were independent predictors of cardiac death in these patients. **Conclusions.** The NT-proBNP concentration in the first 24 hrs after the of symptoms onset, can be used as an independent predictor of cardiac death in patients with AMI.

Key words: B type natriuretic peptide, NT-proBNP, myocardial infarction, prognosis.

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en nuestro país.¹ Entre éstas, el infarto agudo del miocardio (IAM) tiene gran importancia clínica y epidemiológica por ser la principal causa de muerte cardiovascular.¹ El manejo terapéutico de esta entidad requiere el diagnóstico oportuno así como las intervenciones adecuadas que hagan disminuir las complicaciones y la mortalidad a la que está asociada.² El péptido natriurético cerebral (por sus siglas en inglés BNP) o su precursor el NT-proBNP, han sido utilizados como excelentes marcadores para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca y para valorar la utilidad en diferentes tratamientos.^{3,4} También han habido informes de la utilidad de la medición de sus concentraciones para establecer el pronóstico en pacientes con IAM.⁵⁻⁸ En México sólo existe un estudio previo enfocado a este problema.⁶ Asimismo, se ha establecido que el BNP es un marcador de daño ventricular, dado que las células secretoras diferenciadas del miocardio ventricular producen el péptido como respuesta a todo tipo de sobrecarga sistólica o diastólica, que aumenten el estrés regional de la pared.⁹ En el IAM la magnitud de la elevación de los niveles de séricos de NT-proBNP y tanto el tamaño como el daño funcional del ventrículo izquierdo son los determinantes más importantes del pronóstico a corto y largo plazo.¹⁰ El motivo del presente estudio es determinar en pacientes con IAM la importancia pronóstica del NT-proBNP, tratando de establecer el punto de corte a partir del cual el riesgo de muerte es muy alto. Esta observación ayudaría a estratificar mejor el riesgo pronóstico y permitiría a los clínicos utilizar todas las herramientas terapéuticas y preventivas a su alcance a fin de disminuir la mortalidad en el IAM.

II. ANTECEDENTES

Observaciones realizadas desde la década de 1950, señalaron la función endocrina del corazón al descubrirse gránulos secretorios en los miocitos ventriculares de animales de experimentación.⁶ Más tarde se comprobó que la administración de homogenizado de aurícula en ratas ocasionaba un aumento del volumen urinario y de la natriuresis. Finalmente, en 1984 se identifica la estructura del péptido natriurético auricular (por sus siglas en inglés ANP).¹¹

Poco tiempo más tarde se descubren nuevos péptidos: el péptido natriurético cerebral (BNP) y el tercer péptido señalado con la letra C (por sus siglas en inglés CNP). Todos ellos comparten una estructura química y función semejante, interviniendo en la regulación de la presión arterial, el tono arteriolar, el volumen plasmático y la natriuresis.¹²

Bioquímica de los péptidos natriuréticos.

La estructura común de los tres péptidos es un anillo de 17 aminoácidos secretados por los tejidos cardíacos con el fin de proteger al sistema cardiovascular del aumento de la volemia y de la presión.⁵ El ANP, producido en el atrio derecho, se compone de 28 aminoácidos y es liberado fundamentalmente por la distensión de la pared auricular, aunque ocasionalmente se le ha detectado en el subendocardio del septum ventricular, existiendo dos receptores, el A y el B específicos de superficie celular.¹³ Por su parte, el BNP está formado por 32 aminoácidos. El BNP es sintetizado como una prohormona, el pro-BNP de 108 aminoácidos, que es degradado por una furina en dos porciones: una molécula activa (BNP) y una inactiva (NT-proBNP). El BNP es almacenado en el miocardio ventricular y su estímulo básico para su liberación es la sobrecarga ventricular de presión o de volumen.^{8,14} El péptido tipo C se produce en los riñones, corazón y pulmones, en especial en células endoteliales y su función es menos clara que las de los péptidos mencionados.¹⁵ Hay factores fisiológicos que pueden afectar las concentraciones de los péptidos natriuréticos, como el ritmo circadiano, la edad, el género, el ejercicio, la postura corporal y también algunos fármacos, como los diuréticos, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los agonistas adrenérgicos, las hormonas tiroideas, los esteroides y la ingestión de sodio, así como una gran variedad de condiciones clínicas (insuficiencia renal, cardíaca, etc.).^{7,9}

Receptores.

Los péptidos natriuréticos ejercen sus efectos mediante la interacción con receptores ubicados en la superficie de las células diana.¹³ Los receptores A y B están acoplados a una vía de señalización dependiente de GMPc. La unión al receptor activa la guanil ciclasa, aumentando el GMPc intracelular y ejerciendo su efecto a nivel cardiovascular y renal.^{13,16} Los del tipo C se relacionan con la eliminación de los péptidos al unirse a estos e internalizándolos para la subsecuente degradación enzimática, para luego regresar a la superficie celular.¹⁷ Los péptidos natriuréticos también se inactivan por la acción de las endopeptidasas neutras producidas en las células tubulares renales y en las células vasculares, principalmente endoteliales.¹⁸

Efectos de los péptidos natriuréticos.

Tienen un efecto diurético, natriurético, hipotensor y disminuyen la respuesta simpática sistémica y renal, la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la secreción de endotelinas. Es decir funcionan como sistema de contrarregulación del simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona, cuya sobreexpresión en diferentes condiciones clínicas tiene efectos deletéreos. De este modo, por ejemplo, se limita el efecto vasoconstrictor y de retención de sodio que se da como respuesta en la falla cardíaca.^{5,11,17}

Efectos cardiovasculares.

A dosis bajas y sostenidas, los péptidos natriuréticos atrial y cerebral disminuyen la resistencia vascular periférica y disminuyen la presión arterial. Sin embargo, altas dosis aumentan las resistencias vasculares periféricas a pesar de disminuir la presión arterial, lo que sugiere además una activación contrarregulatoria de los barorreceptores.¹⁹ La disminución de la presión arterial da como resultado la reducción de la precarga cardíaca causada por la fuga del líquido intravascular hacia el compartimento extravascular, por un aumento en la permeabilidad del endotelio. Además aumentan la *capacitancia* venosa, y promueven la natriuresis, lo que a su vez también reduce el volumen extravascular, debido a un efecto directo del efecto de los péptidos sobre la vasculatura del riñón y la supresión del eje renina-angiotensina-aldosterona.²⁰

Efectos renales.

Los efectos diuréticos y natriuréticos se deben a acciones sobre la hemodinamia renal y la acción directa sobre el epitelio tubular.²¹ El aumento en el flujo sanguíneo renal se debe a dos mecanismos: primero, el péptido estimula la dilatación de las arteriolas renales aferentes y la constricción de las arteriolas eferentes; lo cual lleva a un aumento de la presión dentro de los capilares glomerulares con aumento de la filtración glomerular. El segundo mecanismo de acción es secundario al aumento de la concentración de GMPc en las células mesangiales, que las relaja y aumenta el área de superficie efectiva para la filtración.²²

Los péptidos natriuréticos pueden inhibir la angiotensina II, la cual estimula el transporte de agua y sodio en los túbulos contorneados proximales.^{22,23} A nivel de los conductos colectores, los péptidos inhiben el transporte de agua libre, antagonizando la acción de la vasopresina. En el túbulo colector medular interno, estimulan la producción de GMPc y bloquean la absorción de sodio.²⁴

Efectos en el sistema nervioso.

Las acciones de los péptidos natriuréticos a nivel cerebral refuerzan los efectos periféricos. Por ejemplo, el efecto natriurético periférico se ve amplificado por la inhibición central de la ingestión de sal o de la sed, lo cual complementa los efectos diuréticos renales del péptido.²⁵ El mecanismo de acción de los péptidos natriuréticos atrial y tipo C en cerebro se explica mejor por la distribución de los subtipos de receptores. Los receptores del péptido natriurético tipo C se encuentran en todo el sistema nervioso central, lo que tal vez podría reflejar su efecto antiproliferativo de la glia. Los receptores A predominan en las áreas adyacentes al tercer ventrículo, que no están separadas de la sangre por la barrera hematoencefálica, lo que les permite unirse al péptido natriurético atrial circulante como también al péptido producido a nivel central. Estos receptores parecen mediar los efectos del péptido sobre la ingestión de sal y la sed.²⁶⁻³⁰

Implicaciones clínicas del péptido natriurético cerebral (BNP).

La medición de los valores de BNP tiene tres implicaciones: diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Diagnósticas.

La dificultad en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la tardanza en el diagnóstico pueden tener funestas consecuencias en el pronóstico, al retrasar el tratamiento específico. La medición del BNP es un instrumento útil para distinguir entre las causas cardíacas y no cardíacas de disnea o de edema.³¹⁻³⁴ Los niveles del péptido natriurético cerebral tienen gran sensibilidad (aunque menor especificidad) para el diagnóstico de IC, sobre todo en pacientes con disnea atendidos en la sala de Urgencias.^{4,35}

Pronósticas.

El BNP ha demostrado ser un marcador más sensible que el ANP para establecer el daño ventricular o su disfunción. Esto se debe a que el BNP es originado a partir del mismo ventrículo. Los niveles normales están generalmente por debajo de los 30 pg/mL.³⁶ En los pacientes con ICC descompensada estos suelen elevarse por arriba de los 100 pg/mL y también tienden a aumentar progresivamente a medida que aumenta la clasificación funcional de la NYHA.³⁷

Más del 50% de las muertes en los pacientes con insuficiencia cardíaca se deben a arritmias más que al deterioro de la función de bomba.³⁸ Los niveles aumentados del BNP predicen la muerte súbita en estos pacientes, por lo que sus concentraciones elevadas se relacionan no solo a la disfunción mecánica sino también a la inestabilidad arritmica en los pacientes con insuficiencia cardíaca.^{39,40} No se ha determinado la relación directa entre el marcador y la arritmogénesis aunque se ha encontrado correlación entre el BNP y la concentración de procolágena que a su vez expresa la fibrosis cardíaca, fenómeno estructural que explica los eventos arritmogénicos.⁴¹

El péptido natriurético tipo B (BNP) y su fragmento terminal (NT-proBNP) son fragmentos peptídicos derivados de una molécula precursora común, proBNP. Aunque originalmente se introdujeron al campo clínico como herramientas diagnósticas para insuficiencia cardíaca, las concentraciones de ambos péptidos han demostrado ser fuertes predictores de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con síndrome coronarios agudos.⁴²⁻⁴⁵ Al igual que ocurre con el sistema hormonal del ANP, el NT-proBNP parece ser un marcador más sensible de disfunción ventricular izquierda que el BNP.⁴⁶

En los pacientes con síndrome coronario agudo, la concentración de los péptidos natriuréticos predicen la mortalidad a largo plazo, el comienzo de insuficiencia cardíaca y la recurrencia del infarto.⁴⁷ Además, son predictores independientes de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) y combinados con ella son poderosos marcadores de eventos mórbidos.⁴⁸

La isquemia miocárdica aumenta la síntesis y la liberación del BNP, incluso en la ausencia de necrosis miocárdica o de disfunción ventricular izquierda preexistente. La isquemia reversible puede transitoriamente elevar la tensión en las paredes ventriculares izquierdas, lo cual puede ser suficiente para provocar una elevación del BNP.⁴⁹

El BNP se libera en cantidades crecientes en el miocardio ventricular pero principalmente en la zona del infarto, presumiblemente como respuesta a un aumento regional del estrés de la pared. Posterior al IAM se observa una elevación del péptido dentro de las primeras 24 hrs que luego tiende a estabilizarse. La medición de la concentración posterior a los días 1 y 4 posteriores al infarto tienen implicaciones pronósticas independientemente de la FEVI.⁵⁰ Hay evidencia de que una medida aislada del NT-proBNP realizada en las 40 hrs posteriores al inicio de los síntomas isquémicos es útil para la estratificación del riesgo en el síndrome coronario agudo (SCA), en tanto que la determinación del marcador a las 3 o 4 semanas después del IAM es utilizada como factor predictor independiente de muerte cardíaca en estos pacientes.^{51,52}

Terapéuticas.

La infusión del BNP en pacientes con IC provoca una relajación del músculo liso vascular, reducción de la precarga y postcarga ventriculares izquierdas, un aumento del volumen latido, de la natriuresis y diuresis y reducción de los niveles aldosterona y lusotropismo positivo.^{53,54}

Pese a varias pruebas clínicas que demuestran mejoría en el síndrome de IC con la infusión de BNP, el tratamiento no ha demostrado ser mejor que los previamente establecidos a base de nitroglicerina, dobutamina o milrinona.⁵⁵

Valores de referencia.

Los rangos de referencia reportados en la literatura varían dependiendo del método utilizado y la naturaleza de la población control. Los valores de referencia más comúnmente utilizados para BNP son de 100 pg/mL que corresponden a 125 pg/mL para NT-proBNP en pacientes menores de 75 años de edad y de 450 pg/mL de ambos marcadores para pacientes mayores de 75 años, sin cambios en la presión arterial, filtración glomerular o flujo sanguíneo renal.⁵⁶ Los niveles de ambas moléculas son mayores en la mujer que en el hombre. La obesidad es otra causa posible de niveles bajos de péptidos natriuréticos, ya que se ha observado que los niveles disminuyen conforme se incrementa el índice de masa corporal. La insuficiencia renal también afecta los niveles tanto de BNP como de NT-proBNP. Los valores “normales” para BNP son 0.5 a 30 pg/mL (0.15 a 8.7 pmol/L) cuando se utiliza técnica de extracción por radio inmunoanálisis o la técnica IRMA64.⁵⁷ En los pacientes con disnea, se han reportado valores de NT-proBNP < 300 pg/mL para insuficiencia cardíaca improbable (2%), de 300 – 1800 pg/mL para IC probable (90%) y 1800 pg/mL para IC muy probable (95%).⁵⁸ En nuestra unidad hospitalaria se utiliza el método Dimension®, cuyos valores coinciden con los reportados para el NT-proBNP en la literatura mundial.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el momento existen pocos estudios en México en relación a la determinación de BNP como factor pronóstico en pacientes con IAM. En la actualidad, entre los avances en relación al pronóstico del infarto del miocardio, se ha informado que los niveles de BNP pueden predecir mortalidad a corto y largo plazo, nuevo comienzo de insuficiencia cardíaca e infarto recurrente en pacientes admitidos con IAM.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es el punto de corte en las cifras de péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) para mortalidad de los pacientes que ingresaron a la unidad coronaria del hospital regional "1° de Octubre" ISSSTE con el diagnóstico de IAM?

IV. JUSTIFICACIÓN.

Los síndromes coronarios agudos (SCA), particularmente el IAM, son entidades asociadas todavía a elevados índices de mortalidad y morbilidad. Un número substancial de pacientes fallecen en la fase prehospitalaria, hecho que indica que nuestra población no ha sido advertida de las manifestaciones clínicas del síndrome coronario y de la necesidad de una pronta hospitalización. Pero aún los pacientes que llegan a tiempo a recibir tratamiento coronario enfrentan un pronóstico sombrío, sobre todo porque muchos de ellos llegan con un gran retraso al hospital. Por ello las medidas de salvamento miocárdico (revascularización por angioplastia o trombolisis) son menos útiles. En otro orden de ideas, en los últimos años se han desarrollado numerosos sistemas de estratificación que permiten señalar el riesgo relativo de complicaciones cardiovasculares o muerte en el SCA. Todos ellos, como la concentración de las enzimas cardíacas, troponina sérica, la existencia de arritmias ventriculares, la insuficiencia cardíaca clínica, marcadores de inflamación como la proteína C reactiva y la fracción de expulsión tienen utilidad y limitaciones, por lo que a menudo el pronóstico a corto y largo plazo no es fácil de determinar. Existe una necesidad clínica de señalar con mayor precisión los pacientes de alto riesgo, para someterlos a todas las técnicas de revascularización y prevención de eventos con los que se cuenta en la actualidad y que han demostrado su utilidad en la prevención secundaria del SCA. En este contexto, ayudaría desde el principio la medición del péptido natriurético cerebral y para ello es necesario determinar cuál es el punto de la concentración que está asociado a la mayor ocurrencia de eventos mórbidos y de muerte.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el pronóstico de mortalidad en la población derechohabiente que ingresó a la Unidad Coronaria del Hospital Regional "1° de Octubre" con el diagnóstico de IAM en el periodo de enero a junio del año 2008.

OBJETIVO ESPECIFICO

En base a la cifra de péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), investigar el punto de corte para mortalidad de los pacientes que ingresaron a la Unidad Coronaria del Hospital Regional "1° de Octubre" con el diagnóstico de IAM

VI. DISEÑO DEL ESTUDIO:

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional y retrospectivo.

VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

Mortalidad de los pacientes que ingresaron a la Unidad Coronaria del Hospital Regional "1° de octubre" ISSSTE con el diagnóstico de IAM con o sin elevación del segmento ST.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Niveles séricos de péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) en pacientes con IAM.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

A) CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes que ingresaron con el diagnóstico de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IAM CEST) o sin elevación del segmento ST (IAM SEST), infarto del miocardio de cualquier localización, pacientes con inicio de los síntomas menor a 24 hrs.

B) CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con el diagnóstico de angina inestable, pacientes que se sometieron a cirugía de revascularización coronaria, pacientes que ingresaron con otros diagnósticos (insuficiencia cardíaca, estenosis o insuficiencias valvulares, pericarditis, etc.).

C) CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes en quienes no se realizó la toma de muestra para la determinación de BNP.

ANALISIS ESTADISTICO:

Las variables se expresaron como media \pm desviación estándar. Se aplicaron pruebas de normalidad donde no encontramos esta distribución en nuestras variables cuantitativas, por lo que las comparaciones se realizaron con pruebas no paramétricas para dos grupos independientes. Los análisis univariados se realizaron considerando la dicotomía, considerando los siguientes desenlaces: vivo o muerto, IAM CEST o IAM SEST y posterior al análisis de curva COR se eligió el punto de corte con mayor sensibilidad creando una nueva variable con dicho punto de corte. El punto de corte, pronóstico para el fallecimiento del paciente con relación a los valores de NT-proBNP se determinó mediante el uso de curvas de características operativas del receptor (COR); se consideró una $p < 0.05$ como límite del significado estadístico.

VII. METODOLOGÍA:

A partir del 1° de enero del año 2008 y hasta el 30 de junio del año 2008, se incluyeron 59 pacientes que ingresaron a la Unidad Coronaria del Hospital Regional "1° de Octubre" ISSSTE con el diagnóstico de IAM con o sin elevación del segmento ST y se determinaron los niveles séricos de péptido natriurético tipo B (NT-proBNP). Se hizo el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio durante los 6 meses posteriores al inicio de los síntomas y se obtuvieron datos mediante la revisión de los expedientes clínicos. A partir de marzo del 2009 se hizo el análisis de los datos recolectados para la obtención de resultados.

VIII. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron a la Unidad Coronaria 173 pacientes de los cuales se incluyeron 59 con el diagnóstico de IAM y que cumplieron los criterios de inclusión, lo que representa el 34.1%, de los cuales 49 correspondieron a IAM con elevación del segmento ST y 10 con IAM sin elevación del segmento ST. El promedio de edad de los pacientes fue de 61.5 ± 11.2 años. La hipertensión arterial y la dislipidemia fueron las comorbilidades más frecuentes. Los valores bioquímicos y de función ventricular son acordes a la patología (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características al ingreso de los pacientes a la UCC.

<i>Característica</i>	<i>Frecuencia*</i> <i>(n=59)</i>
Edad (años)	61.5 ± 11.8
Sexo	
Masculino	49 (83)
Femenino	10 (17)
Comorbilidades	
Diabetes Mellitus	20 (33.8)
Hipertensión Arterial	25 (42.3)
Dislipidemia	25 (42.3)
Tabaquismo	21 (35.5)
Valores Bioquímicos	
Mioglobina (ng/mL)	933.5 ± 278.3
CPK (U/L)	2194.2 ± 246.9
CPKMB (U/L)	163.5 ± 23.9
TnI (ng/mL)	103.0 ± 18.8
NT-proBNP (pg/mL)	2734.2 ± 623.7
Función ventricular	
FEVI (%)	0.47 ± 0.09

* En variables nominales se reportan n y porcentaje
En variables continuas el promedio y DE

Con relación a las pruebas bioquímicas al aplicarles métodos estadísticos de sesgo y curtosis, así como gráficos de histogramas no encontramos que la distribución de nuestros datos se comporten de manera normal.

La estancia promedio en UCC fue de 4.2 días. El tipo y localización del infarto se muestra en el Cuadro 2. Se reportaron siete fallecimientos, de las cuales 5 fueron relacionadas con falla cardiaca (8.4%) y 2 por arritmias ventriculares (3.3%). Las 7 defunciones ocurrieron en pacientes con IAM con elevación del segmento ST (11.8%). En el seguimiento, seis pacientes desarrollaron IC (10.1%) y tres se rehospitalizaron por nuevos eventos de SCA (5.0%).

Cuadro 2. Tipo y localización de IAM

<i>Característica</i>	<i>Frecuencia (n=59)</i>
Con elevación del segmento ST	49 (83)
Anterior	2 (3.3)
Anterior Extenso	7 (11.8)
Anteroseptal	12 (20.3)
Inferior	13 (22)
Posteroinferior	13 (22)
IAM + BRIHH	2 (3.3)
Extensión a VD*	12 (20.3)
Sin elevación del segmento ST	10 (16.9)

* En IAM de localización Inferior o Posteroinferior
En variables nominales se reportan n y porcentaje

La comparación entre grupos con IAM CEST y SEST se muestran en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Características por tipo de IAM

<i>Característica</i>	<i>IAM CEST (n=49)</i>	<i>IAM SEST (n=10)</i>	<i>p</i>
Edad (años)	59.9 ± 11.5	69.3 ± 10.7	0.13
Sexo (M/F)	40/9	9/1	NS
Diabetes	13 (26.5)	7 (70)	0.013
Hipertensión	20 (40.8)	5 (50)	NS
Dislipidemia	20 (40.8)	5 (50)	NS
Tabaquismo	18 (36.7)	3 (30)	NS
Mioglobina (pg/mL)	1107.5 ± 354.4	338.6 ± 199.1	0.045
CPK (U/L)	2468.3 ± 276.2	878.6 ± 305.8	0.003
CKMB (U/L)	184.9 ± 27.6	60.6 ± 19.7	0.009
Tnl (ng/mL)	119.7 ± 21.8	21.3 ± 7.1	0.006
NT-proBNP (pg/mL)	2785.1 ± 645.9	2171.9 ± 1569.2	0.052
FEVI (%)	0.47 ± 0.09	0.56 ± 0.03	NS

* En variables nominales se reportan n y porcentaje
En variables continuas el promedio y DE

Los niveles de NT-proBNP tuvieron un rango de 43.6 a 21547 pg/mL con una media de 2734.2 pg/mL para el total de pacientes, media de 10476.4 pg/mL para aquellos que fallecieron, media de 4126.1 pg/mL para los que desarrollaron falla cardíaca y media de 4634.4 para los que tuvieron recurrencia de SCA. Las características entre grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes se muestra en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Características de los grupos sobrevivientes o no sobrevivientes

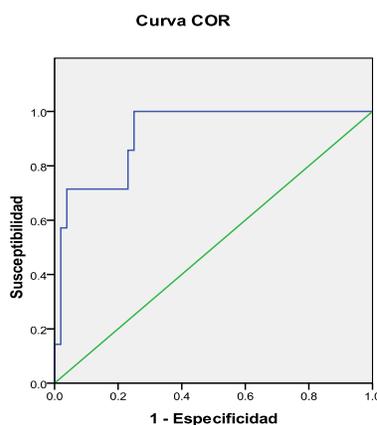
Característica	Sobrevivientes (n=52)	No sobrevivientes (n=7)	p
Edad (años)	60.5 ± 11.6	68.7 ± 12.2	NS
Sexo (M/F)	44/8	5/2	NS
Diabetes	14 (26.9)	6 (85.7)	0.005
Hipertensión	20 (38.4)	5 (71.4)	NS
Dislipidemia	23 (44.2)	2 (28.5)	NS
Tabaquismo	20 (38.4)	1 (14.2)	NS
Mioglobina (pg/mL)	894.4 ± 318.5	338.6 ± 199.1	NS
CPK (U/L)	2205.1 ± 250.5	2115.0 ± 993.1	NS
CKMB (U/L)	157.0 ± 22.9	210.4 ± 112.7	NS
Tnl (ng/mL)	105.3 ± 20.1	84.4 ± 58.9	NS
NT-proBNP (pg/mL)	1631.8 ± 393.6	10476.4 ± 2727.8	0.0001

* En variables nominales se reportan n y porcentaje. En variables continuas el promedio y DE

** Para la comparación de variables cualitativas se aplicó "ji" cuadrada y en las cuantitativas la "U" de Mann-Whitney

Se determinó mediante una curva COR el punto de corte del NT-proBNP en nuestra población considerando a la mortalidad como variable de desenlace, teniendo un área bajo la curva de 0.918 (Figura 1).

Figura 1. Curva de Características Operativas del Receptor para el NT-proBNP (ABC 0.918).



Haciendo la revisión de esta curva se concluye que el punto de corte fue de 1426.7 pg/mL que nos da el 85% de sensibilidad y una 25% de falsos positivos. Con el punto de corte determinado se procedió a crear una nueva variable dicotómica para el NT-proBNP y al efectuar el análisis univariado con relación a la mortalidad se logró determinar que sí representa un riesgo con una RM de 18 (IC 95% 1.97 – 163.77; p 0.003). El análisis de regresión logística multivariada demostró que el NT-proBNP y la DM tipo 2 son factores predictores independientes para muerte cardíaca (Cuadro 6).

Cuadro 6. Regresión logística multivariada.

Característica	RM	IC 95% para Coef B	
		Inferior	Superior
DM2	14.700	1.418	152.353
NT-proBNP	16.305	1.582	168.057

IX. DISCUSIÓN

El descubrimiento de los péptidos natriuréticos confirmó al corazón como órgano endocrino, capaz de regular el estado hemodinámico de forma conjunta con otros órganos. Así, el BNP y su precursor NT-proBNP han demostrado ser perfectos marcadores del estado de activación neurohumorales pacientes con IC.^{11,21,40,42} La liberación de BNP y NT-proBNP por las células cardiacas es frecuentemente provocada por una variedad de estímulos que incluyen hipoxia, isquemia, incremento del estrés parietal y dilatación de los ventrículos,⁴³ su descubrimiento y cuantificación han permitido grandes avances en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de pacientes con patología cardiovascular.^{7,9,14} En el presente estudio se encontró que el BNP (NT-proBNP) es un importante predictor de muerte cardiaca en pacientes con IAM.

El papel del BNP en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca ha sido bien documentado,^{4,32,37,38} sin embargo, los valores de BNP y NT-proBNP en la estratificación de riesgo y en la predicción de mortalidad en pacientes con SCA se mantiene aún en investigación,^{36,43,51} ya que los valores de referencia varían dependiendo del método utilizado y la naturaleza de la población control.

Nuestros resultados indican que durante el seguimiento a 6 meses, seis pacientes desarrollaron insuficiencia cardiaca y tres tuvieron recurrencia de SCA, todos ellos con valores elevados de NT-proBNP y probablemente relacionados con la remodelación del VI en las semanas posteriores al IAM. En un estudio desarrollado por Crilley se demostró que los valores elevados de BNP se relacionan con remodelado reverso del VI y aumento de la mortalidad a un año, estableciendo un punto de corte de 737 pg/mL para los pacientes que fallecieron y de 368 pg/mL para los sobrevivientes en el periodo estudiado.¹⁰ Se ha comprobado que en el IAM, los valores de BNP y NT-proBNP se elevan durante las primeras 24 - 40 hrs de evolución, con posterior estabilización en la fase subaguda, no obstante, se ha demostrado que hay remodelación ventricular izquierda al quinto día de ocurrido el SCA que se correlaciona con una segunda elevación en la cifra de BNP, aunque han habido pocos estudios que lo han comprobado,^{37,39,41} aunque se ha concluido que su determinación identifica a un grupo de pacientes con peor pronóstico, con mayor incidencia de disfunción ventricular, IC y muerte a corto y mediano plazo;^{40,51} desafortunadamente en nuestro estudio no se estableció un periodo para la realización de la evaluación ecocardiográfica para determinar el grado de remodelado ventricular, a pesar de ello se encontró que una disminución de la FEVI se relaciona con elevaciones mayores en la cifra de NT-proBNP, como lo demuestran múltiples estudios.^{36,42,46,48}

En numerosos estudios, se ha encontrado que los niveles de NT-proBNP son significativamente más bajos en los pacientes sobrevivientes a un IAM que en los que no sobrevivieron a esta causa.^{15,44,48} Navarro Estrada y cols. encontraron que niveles de NT-proBNP superiores a 278 pg/mL tuvieron un riesgo significativamente más alto de muerte a 180 días, mientras que Heeschén y cols. investigaron el valor predictivo a corto plazo en pacientes con SCA del estudio PRISM y encontraron que en pacientes con cifras superiores a 250 pg/mL, la incidencia de muerte e infarto fue significativamente más alta a 30 días.^{50,51} En un estudio reciente publicado por Suzuki y cols. se determinó una cifra de 180 pg/mL para predecir eventos cardiacos en pacientes con IAM,⁵² sin embargo, la determinación de BNP se realizó 3 a 4 semanas posteriores al evento agudo.

Por otra parte, se comprobó que la elevación del segmento ST juega un papel importante en el pronóstico de este tipo de pacientes. En la población estudiada, la mortalidad se relacionó con arritmias ventriculares e IC en pacientes que sufrieron IAM CEST, sin tener significancia la región cardiaca afectada o los factores de riesgo presentes en los pacientes estudiados. Además se encontró que los factores predictores independientes de muerte de causa cardiaca son la DM2 y el NT-proBNP, con una razón de momios de 14.7 y 16.3, respectivamente (intervalo de confianza del 95%).

Finalmente, en nuestro estudio, en un número relativamente pequeño de pacientes, se determinó como punto de corte una cifra de 1426.7 pg/mL como predictor de mortalidad en pacientes que ingresan por IAM. Los niveles séricos de NT-proBNP medidos durante las primeras 24 hrs posteriores a la aparición de síntomas isquémicos, se asociaron con un aumento significativo en el riesgo de muerte a corto plazo; sin embargo el tamaño de la muestra fue limitado. Por lo tanto, se podría realizar un análisis a mayor escala en otra serie de estudios.

Nuestros resultados indican que el NT-proBNP, como lo reporta la literatura a nivel mundial, aunado a otros marcadores como la TnI y CPK-MB, deben ser considerados como una herramienta esencial para la estratificación del riesgo en pacientes que ingresan con el diagnóstico de IAM, sin embargo, los valores de referencia deben ser determinados por cada laboratorio usando ensayos clínicos con controles de calidad apropiados.^{3,6,38}

Se concluye que el BNP y el NT-proBNP poseen los siguientes usos clínicos: evaluación de la disnea aguda, disfunción del VI, disfunción sistólica del VI posterior a un IAM, diagnóstico de disfunción del VD, evaluación pronóstica en situaciones no agudas y como indicador pronóstico y de mortalidad, desarrollo de IC, fibrilación atrial en sujetos de bajo riesgo sin historia de bajo riesgo.^{14,40,57}

X. CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra que el NT-proBNP, es un marcador útil en la estratificación del riesgo para mortalidad en pacientes que sufren de IAM. Su elevación se relaciona además con el desarrollo de insuficiencia cardíaca y recurrencia de SCA a largo plazo en este tipo de pacientes.

En conclusión, la determinación de BNP ó NT-proBNP en SCA pueden ser utilizados como predictores dinámicos de la evolución, de mortalidad a corto plazo, de la extensión y complejidad de enfermedad coronaria, independientemente de la FEVI y además como marcadores de isquemia en la evaluación de pacientes con dolor torácico atípico en la sala de Urgencias.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/tabs/m_005.xls (Mayo 30, 2009).
2. Welsh RD, Ornato J, Armstrong P. Prehospital management of acute ST-elevation myocardial infarction: A time for reappraisal in North America. *Am Heart J* 2003; 145 (1): 1-8.
3. Pendino JC. Péptidos Natriuréticos. Fisiología aplicada a la práctica clínica. *Rev Dig Clínica UNR* 2006 www.clinica-unr.org
4. Doust J, Lehman R, Glasziou P. The role of BNP testing in heart failure. *Am Fam Phys* 2006; 73: 1893-98.
5. Daniels L, Maisel A. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357-88.
6. Pérez Gordillo JH, Sánchez Cornejo AR. Valor pronóstico del péptido natriurético cerebral (BNP), en pacientes con infarto del miocardio con elevación del ST ingresados en la Unidad de Cuidados Coronarios del Hospital Juárez de México en el año 2006. *Rev Hosp Jua Mex* 2007; 74 (3): 147-53. Suárez E. Péptido natriurético B. *Bioquímica* 2005; 30 (4): 128-31.
7. Castillo G, Cai D, Solís A. Implicaciones de los péptidos natriuréticos cardiacos en la insuficiencia cardiaca. *Rev Costarric Cardiol* 2003; 5 (3): 39-50.
8. Forteza-Rey J, García A. Péptido natriurético ventricular tipo B. *Med Clin Barc* 2003; 121 (10): 381-3.
9. Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6: 15F-26F.
10. Crilley JG, Farrer M. Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction. *Heart* 2001; 86: 638-42.
11. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328.
12. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and Hemodynamics in Heart Failure. *N Engl J Med* 1999; 341 (8): 577: 585.
13. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86: 1081-1088.
14. Barba Evia JR. Síndromes coronarios agudos: marcadores de lesión miocárdica. *Rev Mex Patol Clin* 2007; 54 (3): 116-35.
15. Ramos H. Los péptidos natriuréticos en los síndromes coronarios agudos. 5° Congreso Internacional de Cardiología por Internet. *Fed Arg Cardiol* 2005. www.fac.org.org
16. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987; 238:675-8.
17. Cantin M, Genest J. The heart as an endocrine gland. *Sci Am* 1986; 254:76-81.
18. Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Clearance receptors and endopeptidase 24.11: equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol* 1996; 271: R373-R380.
19. Wijeyaratne CN, Moulton PJA. The effect of a human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 343-6.
20. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324: 473-6.

21. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, Sakaino N, Jougasaki M, Kurose M, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1581-1588.
22. Harris PJ, Thomas D, Morgan TO. Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. *Nature* 1987; 326: 697-8.
23. Zeidel ML. Regulation of collecting duct Na⁺ reabsorption by ANP 31-67. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22: 121-4.
24. Light DB, Schwiebert EM, Karlson KH, Stanton BA. Atrial natriuretic peptide inhibits a cation channel in renal inner medullary collecting duct cells. *Science* 1989; 243: 383-5.
25. Blackburn RE, Samson WK, Fulton RJ, Stricker EM, Verbalis JG. Central oxytocin and ANP receptors mediate osmotic inhibition of salt appetite in rats. *Am J Physiol* 1995; 269: R245-R251.
26. Katsuura G, Nakamura M, Inouye K, Kono M, Nakao K, Imura H. Regulatory role of atrial natriuretic polypeptide in water drinking in rats. *Eur J Pharmacol* 1986; 121: 285-287.
27. Levin ER, Wever MA, Mills S: Atrial natriuretic factor-induced vasodepression occurs through central nervous system. *Am J Physiol* 1988; 255: H616-H622.
28. Lee J, Feng JQ, Malvin RL, Huang BS, Grekin RJ: Centrally administered atrial natriuretic factor increases water excretion. *Am J Physiol* 1987; 252: F1011-F1015.
29. Doczi T, Joo F, Szerdahelyi P, Bodosi M: Regulation of brain water and electrolyte contents: The possible involvement of central atrial natriuretic factor. *Neurosurgery* 1987; 21: 454-458.
30. Marcus LS, Hart D, Packer M, Yushak M, Medina N, Danziger R et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1996; 94: 3148-3189.
31. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347 (3): 161-167.
32. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.
33. Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, Heloire F, Vuilleumard C, Weber S, et al. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 2001; 120: 2047-50.
34. Shenker Y, Sider RS, Ostafin EA, Grekin RJ. Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema. *J Clin Invest* 1985; 76: 1684-7.
35. Collins SP, Ronan-Bentle S, Storrow AB. Diagnostic and prognostic usefulness of natriuretic peptides in emergency department patients with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 532-45.
36. Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-994.
37. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1534-9.
38. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med* 2001; 110 (Suppl 7A): 14S-36S.
39. Berger R, Huelsman M, Strecker K. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-7.

40. Maisel AS. Cardiac biomarkers: a contemporary status report. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3 (1): 24-34.
41. Bangly H, Sadoul N, Dousset B, Radauceanu A, Fay R, et al. Serum BNP, hs-C-reactive protein, procollagen to assess the risk of ventricular tachycardia in ICD recipients after myocardial infarction. *Europace* 2007; 9: 724-729.
42. Nogales JM, Fuentes ME, Morales A, et al. Predicción neurohumoral de disfunción ventricular y enfermedad coronaria postinfarto. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (5): 472-5.
43. Sun T, Wang L, Zhang Y. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Arch Med Res* 2006; 37: 502-5.
44. Omland T, Sabatine M, Jablonski A, et al. Prognostic value of B-Type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 205-14.
45. Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996; 78: 284-287.
46. Davidson NC, Abdelwahab NA, Hanson JK, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-31.
47. 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: 2913-2918.
48. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-Type natriuretic peptides and ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2786-2792
49. García-Moll X. Fisiopatología y marcadores del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2005; 5: 8C-14C.
50. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1656-1661.
51. 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.
52. Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, et al. Plasma level of B-Type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: 1387-91.
53. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
54. Felker GM, Peterson JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ* 2006; 175 (6): 611-617.
55. Bhatia V, Nayyar R, Dhindsa S. Brain natriuretic peptide in diagnosis and treatment of heart failure. *J Posgrad Med* 2003; 49 (2): 182-185.
56. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1347-1351.
57. Yasue H, Yoshimura M, Jougasaki M, et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in normal subjects and patients with chronic congestive heart failure: measurement by immunoradiometric assay (IRMA). *Horm Clin*. 1993;41:397-403.
58. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure. What's next? *Circulation* 2002; 105: 2328-2331.