



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

José Higinio Pérez Gordillo, Alma Rosa Sánchez Conejo*

RESUMEN

Introducción. La elevación de los niveles de péptido natriurético atrial está asociada a disminución de la función ventricular izquierda y disminución de la supervivencia después de un infarto del miocardio. **Material y métodos.** Muestras de sangre venosa de BNP fueron obtenidas al primer día de iniciados los síntomas en 56 pacientes, documentados con infarto del miocardio con elevación del ST. Se correlacionó en forma independiente con la edad, sexo, diabetes mellitus, historia de infarto del miocardio, falla cardíaca y niveles de troponina y de BNP. **Conclusiones.** Los resultados sugieren que la determinación del BNP provee una importante e independiente información pronóstica después de un infarto del miocardio. Los niveles de BNP parecen ser los mejores predictores de disfunción de ventrículo izquierdo, así como para estratificación de los pacientes después de un infarto. Y por la simplicidad del análisis, se puede utilizar al ingreso del paciente.

Palabras clave: Pronóstico, péptido natriurético, infarto del miocardio, falla cardíaca.

ABSTRACT

Introduction. Elevated plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) and the N-terminal fragment of the ANP prohormone (N-ANP) are associated with decreased left ventricular function and decreased long-term survival after acute myocardial infarction (AMI). **Methods and results.** Venous blood samples for analysis of ANP, N-ANP, and BNP were obtained on six hours after symptom onset from 56 patients with documented AMI with increased ST. We correlated independently with age, sex, diabetes, history of IM, heart failure, and levels Troponin T and BNP. **Conclusions.** These results suggest that plasma BNP determination provides important, independent prognostic information after AMI. Although plasma ANP appears to be a better predictor of left ventricular dysfunction, used in risk stratification after AMI and simplicity of analysis, used ingressed the patient.

Key words: Prognosis, natriuretic peptides, myocardial infarction, heart failure.

INTRODUCCIÓN

La familia de péptidos natriuréticos fue estudiada a mediados de los años 50 y se consideró al corazón como un órgano endocrino.

- 1984: se identificó la estructura del péptido auricular.
- 1988: se aisló de un cerebro de cerdo péptido natriurético tipo B.
- 1990: se aisló el péptido natriurético tipo C.¹

CARACTERÍSTICAS DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR (ANP)

Fue el primero de la familia en descubrirse. Es un péptido de 28 aminoácidos, segregados por los mocitos auriculares y ventriculares, aunque procede fundamentalmente de la aurícula.

Su precursor es el pro-ANP que se almacena en los miocitos auriculares. El ANP constituye el fragmento C-terminal de este precursor, el cual tiene otro fragmento:

* Servicio de Hemodinamia, Hospital Juárez de México.

N-terminal que carece de actividad biológica pero que puede ser utilizado para medir indirectamente los niveles de ANP y de esa manera ser útil para valorar el diagnóstico y pronóstico en pacientes con IC.

Por otra parte, el ANP tiene dos dímeros antiparalelos: el alfa-ANP y el beta-ANP, en condiciones fisiológicas el beta-ANP tiene una acción biológica menos intensa y representa la fracción más pequeña del total de ANP (Fig. 1).^{2,3}

La síntesis del ANP se incrementa en respuesta al estimamiento auricular debido al aumento de la presión y/o volumen de la aurícula.

Algunos factores humorales circulantes y locales pueden también regular la síntesis de ANP. Se ha planteado que el aumento es menos marcado en los pacientes con IC que tienen una buena función sistólica y, por otra parte, existe una buena correlación entre los niveles circulantes de ANP y el tamaño auricular. Sus efectos biológicos son desencadenados mediante su fijación a un receptor: ANPR-A, que activa la guanilatociclasa, provocando un aumento del GMP cíclico. Se elimina finalmente mediante dos formas: a través de la endopeptidasa neutra (EN), una ectoenzima y mediante la endocitosis.^{4,5}

A medida que progresa la IC, aumentan los niveles de ANP, paradójicamente disminuyen sus efectos, lo cual se ha intentado justificar por varios mecanismos, uno de ellos plantea que en esta fase predomina el dímero beta, que es biológicamente menos activo.

Otro mecanismo refiere una mayor degradación enzimática del ANP por los elevados niveles de EN descritos

en la IC. Por otra parte, se plantea una disminución de los receptores ANPR-A.

Un mecanismo importante lo constituye la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).^{6,7}

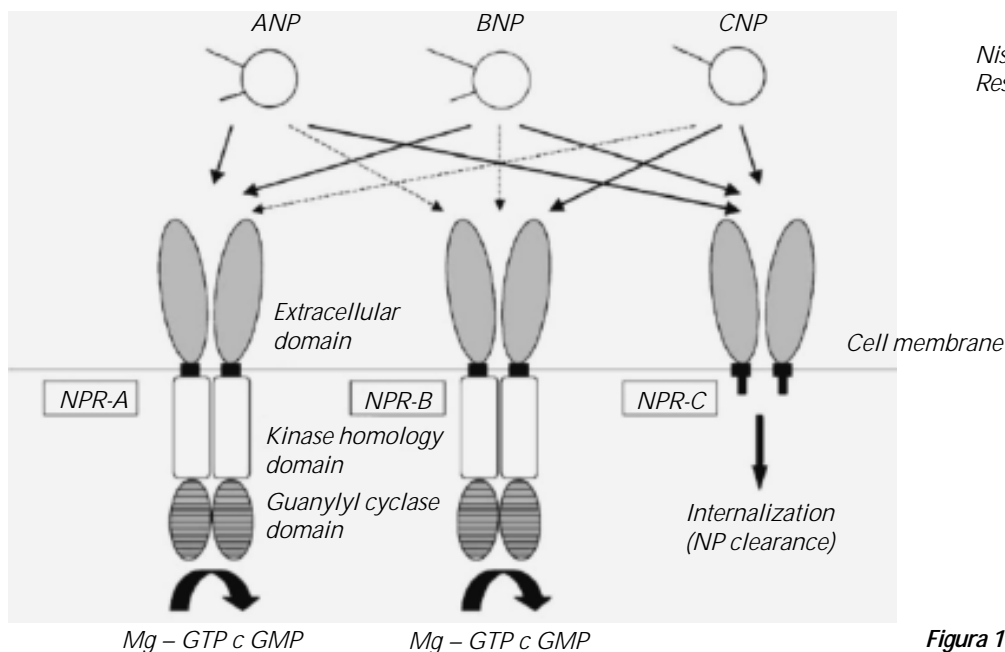
Se ha demostrado que en las fases iniciales de la IC (disfunción asintomática del VI) existe un aumento del ANP -en su forma alfa- sin activación del SRAA, posteriormente en las fases más avanzadas de la IC se produce la activación del SRAA, lo que lleva a un incremento de la angiotensina II provocando la activación de la fosfodiesterasa del C-GMP, enzima responsable de la hidrólisis del C-GMP, provocando por tanto una disminución de los niveles de éste y, por ende, se reduce el efecto natriurético del ANP.

En el orden terapéutico también se abren nuevas perspectivas con los avances del conocimiento de este péptido.

Varios estudios han evaluado sus efectos hemodinámicos en pacientes con IC, así por ejemplo la infusión durante una o dos horas del anateride (PNA) en 35 pacientes produjo una disminución significativa de las presiones de llenado ventricular y un incremento del índice cardiaco.

Los inhibidores de la EN², al inhibir la enzima que degrada los péptidos y de esa manera lograr una mayor actividad de los mismos. Aunque también inhiben la enzima conversiva de la angiotensina, lo que ha motivado múltiples investigaciones no solamente en el campo de la IC sino en el control de la presión arterial.

Se analizan desde el punto de vista farmacológico, los resultados de tres estudios clínicos en pacientes de insu-



Nishikimi T, et al. Cardiovascular Research 2006; 69: 318-28.

Figura 1.

ficiencia cardíaca: los estudios OVERTURE, ENABLE y RENEWAL. En el primero de ellos se estudia la acción de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que al mismo tiempo inhibe a la endopeptidasa neutra. En el segundo se estudia un bloqueante de receptores celulares para endotelina y en el tercero un aceptor sintético del factor de necrosis tumoral alfa. En el estudio OVERTURE se confirma la acción benéfica de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina en los pacientes con insuficiencia cardíaca, sin que la inhibición simultánea de la endopeptidasa neutra agregue un mayor efecto.⁸⁻¹¹

MATERIAL Y MÉTODOS

Se documentaron a los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Coronarios durante el periodo de enero a diciembre del 2006, en el cual se tomaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

1. Síndrome coronario agudo con elevación del ST.
2. Infarto del miocardio de cualquier localización.
3. Tiempo de evolución de iniciado los síntomas menor a seis horas.

Criterios de exclusión

1. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST.
2. Angina inestable
3. Infarto del miocardio con lesión subendocárdica
4. Pacientes candidatos a cirugía de revascularización coronaria.
5. Otros diagnósticos

Se seleccionaron a los pacientes que ingresaron al Servicio de UCC con el dx de síndrome coronario agudo con elevación del ST, con infarto del miocardio de cualquier localización, en evolución antes de iniciar la trombolisis con estreptoquinasa de 1,500,000 UI para 1 hr; se tomó el KIT enzimático, el cual incluye troponina, CK MB BNP DDIM. Con un tiempo de evolución de iniciado los síntomas menor de seis horas (Cuadro 1).

Se correlacionaron los valores de BNP con los factores de riesgo cardiovascular como edad, sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo. Así como datos de falla cardíaca y clasificación de KK al ingreso; se tomó en consideración que posterior a la trombolisis si existieron o no criterios indirectos de reperfusión y casos de muerte (Fig. 2).

Cuadro 1. Tiempo de evolución de iniciados los síntomas.

Indicador	BNP - 80	BNP + 80
Diabetes mellitus	11 (19%)	13 (23%)
Hipertensión arterial	2 (4%)	10 (17%)
Tabaquismo	4 (7%)	49 (87%)
Obesidad	5 (9%)	6 (10%)
Infarto anterior	3 (5%)	18 (32%)
Con criterios de reperfusión		2 (3%)
Sin criterios de reperfusión		19 (33%)
Inferior	13 (23%)	22 (40%)
Con criterios de reperfusión		6 (10%)
Sin criterios de reperfusión	2 (4%)	16 (28%)
Falla cardíaca		12 (21%)
Muerte		2 (4%)

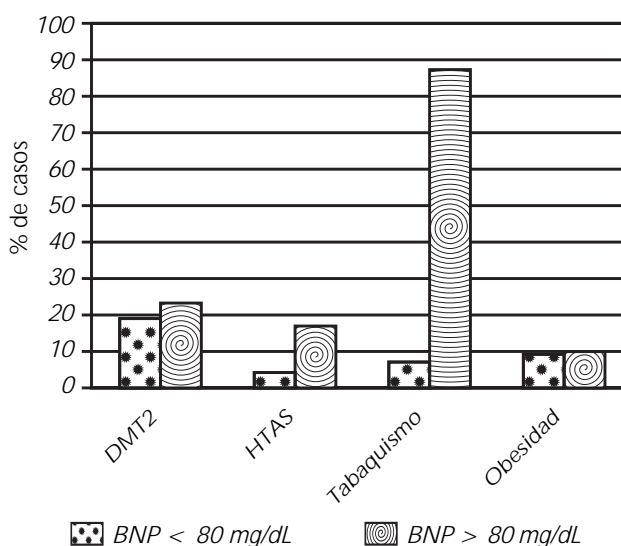


Figura 2. Factores de riesgo y BNP.

Dentro de los factores de riesgo asociados se encontró que la diabetes mellitus se encuentra en mayor proporción en los pacientes con infarto del miocardio de localización anterior y con BNP mayor de 80 mg/dL (Fig. 3).

Existieron más casos de hipertensión arterial, tabaquismo, relacionados con valores altos de BNP.

Un dato interesante se observó en los pacientes con infarto del miocardio anterior trombolizados y que no presentaron criterios indirectos de reperfusión, en los cuales encontramos que existieron niveles más altos de BNP en los infartos de cara anterior y los inferiores, compara-

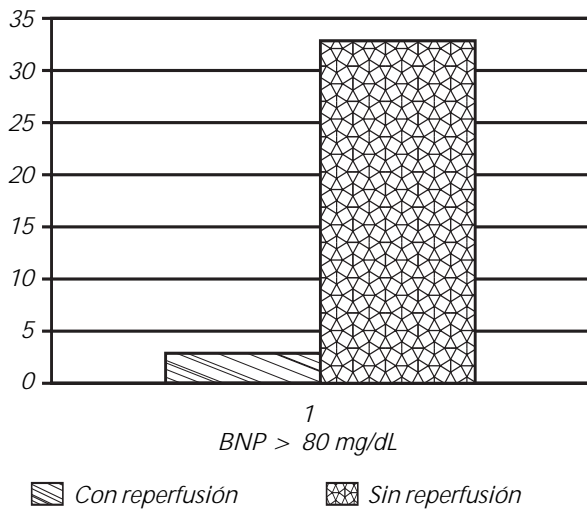


Figura 3. Infarto anterior.

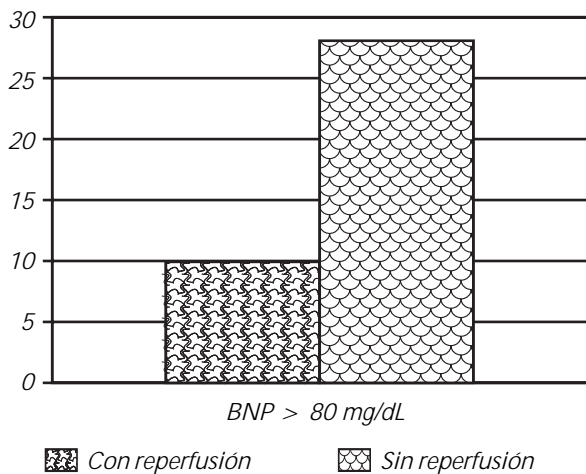


Figura 4. Infarto inferior.

dos con los pacientes con IAM con criterios de reperusión (Fig. 4).

En cuanto a falla cardíaca se utilizó la clasificación de Killi-Kimbal, en la cual al momento de ingreso los pacientes se encontraban con un Estadio II,-III y IV en un total de 12 pacientes, en los cuales se obtuvo niveles altos de BNP en comparación con los que no había falla cardíaca (Fig. 5).

En cuanto a eventos fatales de muerte se encontraron dos pacientes, los cuales presentaron infarto del miocardio de localización anterior sin criterios de reperusión posterior a la trombolisis, los cuales presentaron KK IV, choque cardiogénico y niveles altos de BNP (Fig. 5).

DISCUSIÓN

Características del BNP

En 1988 fue aislado en el cerebro porcino. Representa el segundo componente de la familia conocido como péptido natriurético cerebral (BNP), que constituye el de mayor relevancia clínica. Consta de 32 aminoácidos, es segregado tanto por los miocitos auriculares como ventriculares aunque procede fundamentalmente de los ventrículos, en respuesta al aumento de la presión y/o volumen ventricular por mecanismos que no están claramente definidos.^{12,13}

El péptido natriurético tipo B

Es una neurohormona de 32 aminoácidos sintetizada en el miocardio ventricular, liberada a la circulación en respuesta a dilatación ventricular y sobrecarga de presión.

PNA y PNB son sintetizados como aminoácidos precursores de proteínas.

Pro PNA se almacena en gránulos atriales, se adhiere al fragmento N-terminal y a los 28 aa de la hormona activa y se libera a la circulación. La liberación del PNB se realiza durante la expresión de un gen (Cuadro 2).¹⁴⁻¹⁶

PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B EN SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Posterior a un IAM se observa una elevación dentro de las primeras 24 hrs para estabilizarse posteriormente.

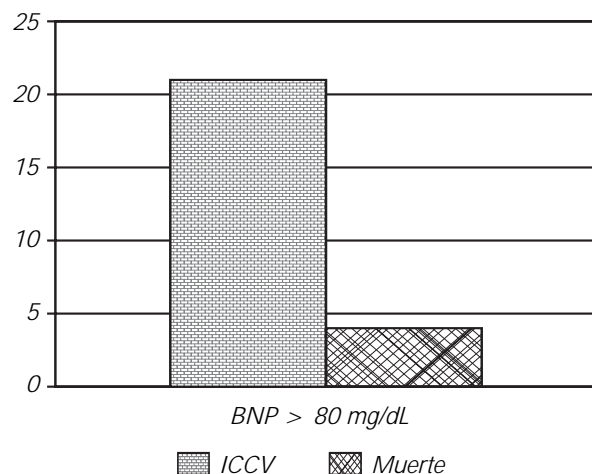


Figura 5.

**Cuadro 2.** Actions of natriuretic peptides.

Renal	Vascular	Cardiac	SNS/RAAS
↑ GFR ↓ Na + resorbtion	↓ Arterial tone ↓ Venous tone Antiproliferative	Lusitropic Antifibrotic Antiproliferative	↑ Vagal tone ↓ SNS activity ↓ Renin release ↓ Aldosterone release

GFR = Glomerular filtration rate. SNS = Sympathetic nervous system. RAAS = Renin angiotensin-aldosterone system.

- Las mediciones entre los días 1-4 posterior a IAM tienen implicaciones pronósticas independientemente de la FEVI.
- El BNP aumenta de forma espectacular al aumentar el grado de IC.
- Es un método excelente para la valoración de la disfunción del ventrículo izquierdo.
- Confirmar la IC en pacientes que acuden con disnea.
- Para pronosticar la evolución hacia la IC tras un infarto agudo del miocardio.
- En el diagnóstico de la hipertrofia ventricular. Varios estudios han confirmado la relación de los niveles del BNP y la etiología, así por ejemplo en el estudio de Joaquín Osca y cols. se observa cómo en 38% de sus pacientes la cardiopatía isquémica (CI) era la causa de la IC y fueron éstos los que presentaron los niveles más altos de BNP.
- Talwar y cols. encontraron una mayor concentración del fragmento N-terminal en pacientes con CI. Otros trabajos sugieren que el BNP aumenta de forma proporcional a la gravedad o tamaño del IAM.
- También los valores del BNP se elevan proporcionalmente a la gravedad de la IC valorada por la clase funcional, siendo los valores más altos en aquellos con clase funcional III-IV.¹⁴⁻¹⁸

La fracción N Terminal Pro-BNP en el remodelado ventricular posterior a un infarto del miocardio, es un predictor de remodelado ventricular izquierdo, la matriz de metaloproteinasas contribuye a la formación de fibras de colágena, la cual está asociada al remodelado ventricular después de un infarto del miocardio. Se asocia entre los niveles de NT-pro-BNP MMP-2 Y MMP-9 y otros inhibidores (inhibidor de metaloproteinasas tipo 1), en 24-72 hrs y (posterior a 7-30 días) después de un infarto agudo del miocardio en 108 pacientes que tuvieron elevación del ST, (90 hombres y edad de 60 años), los niveles séricos de MMP-2 medidos 24 y 72 horas después del infarto fueron inversamente asociados con los NT-Pro-BNP, así como MMP-9 se asociaron en forma positiva.

Durante un largo periodo del remodelado posterior a un infarto del miocardio, las concentraciones circulantes del inhibidor de metaloproteinasas 1 fue independiente asociado con NT-pro BNP niveles de 7-30 días después del infarto. Este estudio muestra que los pacientes con infarto del miocardio con elevación del ST los niveles de NT-pro- BNP se asocian con MMPS en especies dependiendo del tiempo de inicio de manejo.¹⁹⁻²¹

Las concentraciones de los péptidos aumentan con la insuficiencia renal, tan es así que se plantea como la segunda causa más importante después de las afecciones miocárdicas. No solamente en pacientes con IC los péptidos son considerados marcadores pronósticos. Se conoce que en la población anciana sin IC puede encontrarse niveles altos de BNP. Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas del BNP, en este grupo, son un marcador de riesgo de morbilidad y mortalidad cardíaca. Al igual que el ANP, los conocimientos sobre el BNP han permitido la aparición de nuevas opciones terapéuticas.

Varios trabajos han evaluado el uso del nesiritide (BNP) en pacientes con IC. Así por ejemplo la infusión durante 24 horas del b-PN (nesiritide) en 103 pacientes con IC y FE < 35% produjo una rápida y sostenida disminución de las presiones de llenado ventricular y un aumento del índice cardíaco. Por su parte, P. Bettencourt en su estudio que agrupó a más de 2000 pacientes demostró que el nesiritide disminuyó la resistencia vascular sistémica, la presión arterial pulmonar y la presión en aurícula derecha, también observó una menor frecuencia de arritmias ventriculares con respecto al placebo.^{11,22-23}

LIMITACIONES DEL USO PNB

Se encuentra presente en otras patologías, con hipertensión arterial pulmonar primaria, cardiopatías congénitas, displasia arritmogénica del VD. En neumonías e insuficiencia cardíaca crónica.

CARACTERÍSTICAS DEL CNP

El CNP posee 22 aminoácidos. A diferencia de los anteriores no es natriurético y su acción es fundamentalmente paracrina en el control del tono vascular. Es sintetizado por las células endoteliales. La regulación de su síntesis no es bien conocida, actúa a través de un receptor específico: ANPR-B, altamente expresado en el músculo liso vascular. Es eliminado de la misma manera que los péptidos anteriores. Su utilidad es muy limitada, pues no se eleva en el plasma de los pacientes con IC aunque su concentración local en las aurículas y ventrículos sí aumentan con la IC, con efectos locales paracrino que puede resultar importante en la IC.^{24,25}

CONCLUSIONES

Estos resultados sugieren que la determinación del BNP en plasma provee en forma independiente información pronóstica en pacientes que presentan infarto del miocardio. Como uno de los mejores predictores de disfunción ventricular izquierda, así como el BNP puede ser utilizado como complemento estándar en la estratificación después de un infarto del miocardio.

Se demostró que dentro de una población heterogénea de pacientes con infarto del miocardio con elevación del ST y las mediciones del BNP con mediciones dentro de las primeras 24 hrs, proveen importante información sobre el curso de los pacientes. Los cuales se correlacionan con mayor elevación del BNP cuando se trata de infarto anterior. Y en el caso de los que no tienen criterios de reperfusión posterior a la administración de estreptoquinasa.

En forma similar que las troponinas, el BNP es altamente específico para la detección de daño cardíaco, como causa de perturbación hemodinámica. Por ejemplo, el BNP ha sido asociado como factor pronóstico en condiciones cardiovasculares incluyendo angina estable, angina inestable, infarto del miocardio y falla cardíaca (relacionado con falla cardíaca sistólica o diastólica), hipertensión pulmonar primaria, displasia arritmogénica del ventrículo derecho.^{18,26,27}

REFERENCIAS

1. Tan AC, van Loenhout T, Lamfers EJ, Hooghoudt TE, Kloppenborg PW, Benraad TJ. Atrial natriuretic peptide after myocardial infarction. *Am Heart J* 1989; 118: 490-4.
2. Jougasaki M, Yasue H, Mukoyama M, Nakao K, Takahashi K. Appearance of atrial natriuretic peptide in the ventricles in patients with myocardial infarction. *Am Heart J* 1990; 119: 92-6.
3. Mukoyama M, Nakao K, Obata K, Jougasaki M, Yoshimura M, Morita E y cols. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 180: 431-6.
4. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T y cols. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 82-91.
5. 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.
6. Kettunen RV, Leppälüoto J, Jounela A, Vuolteenaho O. Plasma N-terminal atrial natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; 127: 1449-55.
7. Omland T, Aarsland T, Aakvaag A, Lie RT, Dickstein K. Prognostic value of plasma atrial natriuretic factor, norepinephrine and epinephrine in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 255-9.
8. Omland T, Bonarjee VV, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Lie RT, Thibault G, Dickstein K. Prognostic significance of N-terminal pro-atrial natriuretic factor (1-98) in acute myocardial infarction: comparison with atrial natriuretic factor (99-126) and clinical evaluation. *Br Heart J* 1993; 70: 409-41.
9. Hall C, Rouleau JL, Moyé LA, de Champlain J, Bichet D, Klein M y cols. N-terminal proatrial natriuretic factor: an independent predictor of long-term prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1934-42.
10. Rouleau JL, Packer M, Moyé LA, de Champlain J, Bichet D, Klein M y cols. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 583-91.
11. Corti R, Burnett J, Rouleau J. Vasopeptidase inhibitors. A new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation* 2001; 104: 1856-62.
12. Omland T, Bonarjee VV, Lie RT, Caidahl K. Neurohumoral measurements as indicators of long-term prognosis after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 230-5.
13. Remes J. Neuroendocrine activation after myocardial infarction. *Br Heart J* 1994; 72(Suppl 3): 65-9.
14. Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, Suga S, Ogawa Y, Saito Y y cols. Biosynthesis, secretion, and receptor selectivity of human brain natriuretic peptide. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69: 1500-6.
15. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y y cols. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
16. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Moriai N, Suzuki T, Hiramori K. Prognostic value of plasma brain natriuretic



- peptide concentration in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90(part 2): 1-279.
17. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H. On behalf of the CONSENSUS II study group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.
 18. Hammerer A, Polzl G, Falkensammer G. B-Type Natriuretic peptide and N-terminal pro- B type natriuretic peptide are comparably useful for disease monitoring in heart failure. *Rev International Journal of Cardiology* 2006: 415-7.
 19. Bonarjee VV, Carstensen S, Caidahl K, Nilsen DW, Edner M, Berning J. Attenuation of left ventricular dilatation after acute myocardial infarction by early initiation of enalapril therapy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1004-9.
 20. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1109-13.
 21. Lang CC, Motwani JG, Coutie WJ, Struthers AD. Clearance of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: indirect evidence for a neutral endopeptidase mechanism but against an atrial natriuretic peptide clearance receptor mechanism. *Clin Sci* 1992; 82: 619-23.
 22. Packer M, Califf M, Konstam M. Comparison of omapatrilol and enalapril in patients with chronic heart failure: the omapatrilat versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events. *Circulation* 2002; 106: 920-6.
 23. Wayne L, Burnett C, Hartman K. Lower Rather Than Levels of Type Natriuretic peptides (NT- Pro-BNP and BNP) Predict short-Term Mortality in End- Stage Heart Failure Patients Treated With Neseritide. *Rev JACC* 2005: 835-41.
 24. Jaffe A, Babulin L. Biomarkers in Acute Cardiac Disease. *JACC* 2006; 48: 1-11.
 25. Marck R, Gary N, Espiner E. Comparison of B-Type Natriuretic Peptides for Assessment of cardiac Function and Prognosis in Stable ischemic Heart Disease. *Rev JACC* 2006; 47.
 26. Januzzi J, Camargo A, Chen A. The N- Terminal Pro-BNP Investigation of Dysnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Rev JACC* 2005; 95: 948-54.
 27. Dimitrios N, Georgios K, Stakos A. N-Terminal Pro- B-Type Natriuretic Peptide and Matrix Metalloproteinases in early and late left Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction. *Rev JACC* 2005: 949-54.
 28. Rouleau J, Pfeffer M, Stewart D. Comparison of the vasopeptidase inhibitor Omapatrilat and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patient with heart failure. IMPRESS randomized trial. *Lancet* 2000; 4: 85-92.
 29. Pastelón G, Valle L. De la investigación básica a los resultados clínicos. Estudios OVERTURE, ENABLE, y RENEVAL. *Rev Arc Car de Mex* 2003; 73: 113-5.

Solicitud de sobretiros:

Dr. José Higinio Pérez Gordillo
 Norte 20 No. 5008
 Col. Capultitlán
 Edo. de Mex.