



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN CARDIOLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

**NIVELES DE NT-PRO-BNP AL MOMENTO DEL INGRESO COMO
FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD Y RESULTADOS
ANGIOGRÁFICOS TRAS ANGIOPLASTÍA PRIMARIA.**

TUTOR: DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO

ALUMNO: DR. JORGE ACUÑA VALERIO

MÉXICO, D.F., JULIO DE 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr. José F. Guadalajara Boo

Jefe de Enseñanza

Profesor titular del Curso de Cardiología

Dr. Héctor González Pacheco

Subjefe de la Unidad Coronaria – Urgencias

Tutor de la investigación

El ignorante afirma, el sabio duda y reflexiona.

Aristóteles (384 AC-322 AC)

Gracias:

A Dios:

Por disponer las cosas, del modo que haya sido y aunque no lo entienda, para que pueda alcanzar este logro, que me ha costado más que los otros. Porque el barco no se hundió a pesar de la agresividad de la tempestad. Por los sueños que hay todavía por delante.

A mis padres:

Por las enseñanzas. Por el apoyo. Por el ejemplo. Por creer conmigo que esta elección era la mejor. El largo camino en la medicina me ha dado muchos conocimientos, pero la sabiduría para la vida la voy a obtener de ustedes. Espero ser un día lo que son.

A mis hermanos:

Por estar ahí siempre. Porque estarán ahí siempre. Porque el día que más los necesité, supe lo que era un hermano. Porque aunque no escogimos ser hermanos, sí escogimos ser amigos. Espero un día darles lo que se merecen.

A mis amigos del Instituto:

Porque me ayudaron a sentir que la residencia era mucho más que una obligación. Porque me hicieron sonreír cuando no podía hacerlo. Porque me hicieron olvidar que en Zacatecas, y en el “Salvador Zubirán”, había dejado ya muy buenos amigos. Por estar cuando los necesité. Éxito a todos!

Al Maestro José F. Guadalajara:

Por la pasión con que transmite los conocimientos. Por el gran empeño que pone para que aprendamos. Por la energía que regala cada año a las nuevas generaciones. Por el ejemplo de cómo se debe enseñar.

Al Dr. Héctor González Pacheco

Por el tiempo empeñado en esta tesis, y por la gran disposición que siempre tiene para participar en trabajos de investigación.

Índice

Capítulo	Página
Agradecimientos	4
Índice	5
Índice de tablas y figuras	6
Resumen	7
Summary	8
1.- Introducción	9
Generalidades de los péptidos natriuréticos	9
Importancia de los síndromes coronarios agudos	11
Péptidos Natriuréticos y síndromes coronarios agudos	12
Péptidos Natriuréticos y mortalidad en IAMST	14
Péptidos Natriuréticos y su relación con la reperfusión	15
Obstrucción Microvascular	16
2.- Planteamiento del problema	18
3.- Justificación	19
4.- Hipótesis	20
5.- Objetivos	21
Objetivo Primario	21
Objetivos Secundarios	21
6.- Metodología	22
Procedimientos, mediciones y definición de las variables	22
7.- Análisis Estadístico	25
8.- Resultados	26
9.- Discusión y conclusiones	35
Abreviaciones	37
Referencias bibliográficas	38

Índice de tablas y figuras.

Tabla, figura o imagen	Página
Figura 1. Estructura del pro-BNP, BNP y NT-pro-BNP	10
Imagen 1. Obstrucción microvascular grado 3	17
Tabla 1. Escala de flujo TIMI (<i>Thrombolysis in myocardial infarction</i>)	23
Tabla 2. Escala de perfusión microvascular TMP	23
Gráfico 1. Población de estudio	26
Imagen 2. Curva ROC de NT-pro-BNP para mortalidad	27
Tabla 3. Grupos de la población de estudio según el valor de NT-pro-BNP	27
Tabla 4. Características de los grupos de estudio según el valor de NT-pro-BNP	27
Gráfico 2. Flujo TIMI inicial	29
Gráfico 3. Flujo TIMI final	29
Gráfico 4. Flujo TMP final	30
Gráfico 5. Fenómeno de No Reflujo	30
Gráfico 6. Normalización de la elevación del ST a los 60 minutos	31
Gráfico 7. Normalización de la elevación del ST a los 180 minutos	31
Gráfico 8. Obstrucción Microvascular	32
Imagen 3. Curva ROC para obstrucción microvascular	32
Tabla 5. Complicaciones entre los diferentes grupos	33
Tabla 6. Necesidad de utilizar vasopresores o inotrópicos	34

Resumen

Introducción. Los péptidos natriuréticos son un grupo de proteínas liberadas en el corazón que afectan la función cardiovascular y renal. Aunque inicialmente se atribuyó su elevación a la dilatación de cavidades cardíacas, posteriormente se ha encontrado que otros estímulos como la isquemia también favorecen su síntesis y liberación. Se ha encontrado que tienen valor pronóstico en los pacientes con síndromes coronarios, y particularmente en el caso del infarto con elevación del ST se ha encontrado que se asocian a la eficacia del tratamiento intervencionista.

Metodología. Se midió NT-pro-BNP a los sujetos que acudieron con cuadro de IAMST al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” previo a la PCI. Se hicieron dos grupos con base al valor del NT-pro-BNP, tomando el punto con mayor área bajo la curva ROC para mortalidad. Se comparó contra variables relacionadas con el éxito del tratamiento de reperfusión.

Resultados. Se incluyeron 316 pacientes con IAMST que fueron llevados a PCI en un lapso de dos años. Se encontró que un nivel de 1382 pg/mL predecía mortalidad, con sensibilidad de 74% y especificidad de 82%, dejando un área bajo la curva de 0.727. Se dividió a los pacientes en dos grupos: Grupo 1 con NT-pro-BNP menor a ese valor (N = 253), y Grupo 2 con NT-pro-BNP mayor al mismo (N = 63). La mortalidad fue mayor en el segundo grupo. El flujo TMP 3 final fue mayor en el grupo con NT-pro-BNP <1382 pg/mL (45% vs 33%, p = 0.01). La resolución completa de la elevación del ST a los 60 y 180 minutos fue mayor en el grupo con NT-pro-BNP <1382 pg/mL (56% vs 37%, y 76% vs 49%, con p = <0.001). La presencia de obstrucción microvascular fue mayor en el grupo con NT-pro-BNP \geq 1382 pg/mL (100% vs 50%, p = <0.001). Un punto de corte de NT-pro-BNP de 252 pg/mL tuvo un área bajo la curva (ROC) de 0.944 para obstrucción microvascular. Falla cardíaca, edema pulmonar agudo, y falla renal, fueron significativamente más frecuentes en el grupo con NT-pro-BNP \geq 1382 pg/mL.

Conclusión. El NT-pro-BNP es un predictor de mortalidad en IAMST, y se asocia a la presencia de obstrucción microvascular, flujo TMP final, y normalización de la elevación del segmento ST.

Summary

Introduction. Natriuretic peptides are a group of proteins released from the heart that modify cardiovascular and kidney function. Initially, atria & ventricle dilatation were the involved mechanism in their synthesis and release to blood, but now other ones as ischemia have been identified. They are useful in the prognosis of acute coronary syndromes, and in acute myocardial infarction have an association with the efficacy of interventional treatment.

Methods. A blood sample to measure NT-pro-BNP was taken on admission from those patients with acute myocardial infarction who arrived to Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” Emergency Department, before been taken to primary percutaneous coronary angioplasty. Two groups were set on the basis of NT-pro-BNP level; the cutoff point was determined by a ROC curve analysis. Reperfusion therapy variables were studied in both groups.

Results. A total of 316 patients were included in a two year follow up. NT-pro-BNP level of 1382 pg/mL had sensibility of 74% and specificity of 82% for mortality, with an area under the curve of 0.727. Two groups were set: Group 1 (NT-pro-BNP lower than 1382 pg/mL, N = 253), and Group 2 (NT-pro-BNP higher than 1382 pg/mL, N = 63). Mortality was higher in group 2. TMP grade 3 flow was higher in group 1 (45% vs 33%, $p = 0.01$), as ST segment resolution at 60 and 180 minutes was (56% vs 37%, and 76% vs 49%, $p = <0.001$). Microvascular obstruction was higher in group 2 (100% vs 50%, $p = <0.001$). A cutoff point of 252 pg/mL had an area under the curve of 0.944 in a ROC curve analysis for microvascular obstruction. Heart failure, pulmonary edema and kidney failure were most common in the ≥ 1382 pg/mL group, all of them with $p = <0.05$.

Conclusion. NT-pro-BNP has a role in mortality prognosis of acute myocardial infarction, and has an association with microvascular obstruction, TMP flow and ST resolution.

1.- Introducción.

Generalidades de los péptidos natriuréticos.

Los péptidos natriuréticos (PN) son un conjunto de proteínas que regulan el metabolismo la presión arterial, del sodio y del agua, y que pueden influenciar la estructura y función cardiacas.¹ Las acciones fundamentales de estos PN se llevan a cabo por medio de sistema de segundos mensajeros, a través del AMPc, y éstas se resumen a favorecer la eliminación de sal y agua por los riñones, causar vasodilatación, y bloquear las acciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el tono adrenérgico.²

El péptido natriurético auricular (ANP) que fue el primer PN en ser identificado. Como su nombre lo indica fue aislado en las aurículas, pero ahora se sabe que en algunos casos se puede producir en los ventrículos. Tradicionalmente se señaló al estiramiento de las miofibrillas como el mecanismo para que fuera liberado a la circulación.³ Después del ANP se identificaron otros PN como son el péptido natriurético tipo B (BNP), y el péptido natriurético tipo C (CNP).² Entre ellos comparten solamente una secuencia de 17 aminoácidos. Posteriormente se han encontrado mecanismos diferentes al aumento del volumen intracavitario que explican el incremento en los niveles circulantes de los PN.⁴

En condiciones patológicas el BNP se puede producir en las aurículas y el ANP en los ventrículos, particularmente el izquierdo. A diferencia de ANP, que se almacena en gránulos para luego liberarse a la circulación, el BNP principalmente se secreta en pulsos y se almacena poco.²

El BNP, llamado originalmente péptido natriurético cerebral, es una proteína que fue aislada del sistema nervioso central (en modelos porcinos),⁵ pero que se expresa primordialmente en el

corazón, particularmente en los ventrículos. Se produce como un propéptido, el pro-BNP, que es una estructura formada por 108 aminoácidos, y que es biológicamente inerte. Esta proteína se divide en dos péptidos: el BNP formado por 76 aminoácidos, y el fragmento amino terminal del pro-BNP (NT-pro-BNP) de 32 aminoácidos (ver Figura 1).^{4,6} La separación ocurre antes de que se liberen a la sangre, por lo que son secretados en cantidades equimolares. De los dos, solamente el BNP es biológicamente activo.¹

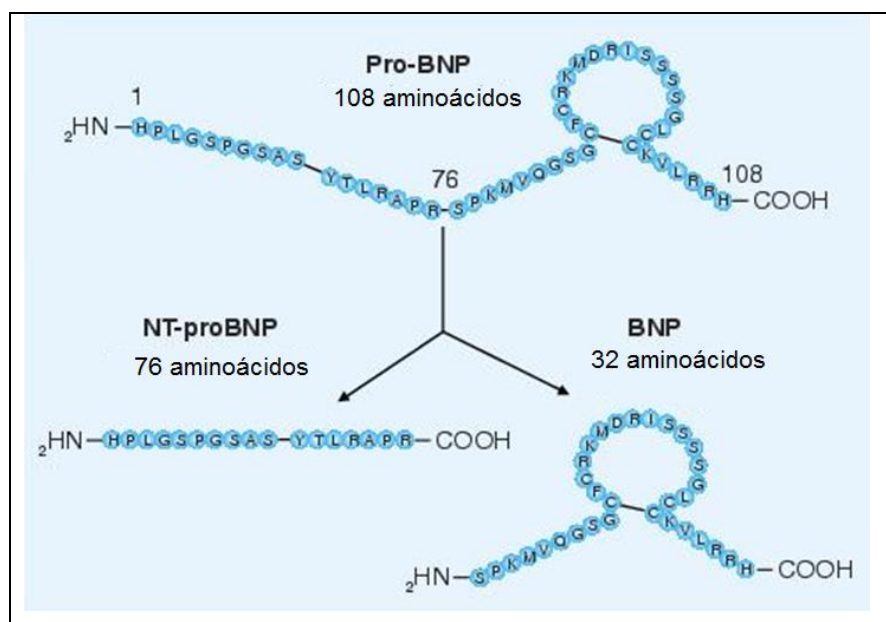


Figura 1. Estructura del pro-BNP, BNP y NT-pro-BNP.⁶

En general BNP y NT-pro-BNP son similares desde el punto de vista clínico, aunque las diferencias en sus niveles séricos y sus valores absolutos no son intercambiables. La edad, el género y el índice de masa corporal no alteran las similitudes entre los valores de BNP y NT-pro-BNP.⁶ Mientras que BNP tiene solamente una vida media de 20 minutos, NT-pro-BNP tiene una vida de hasta 2 horas, condicionando niveles séricos mayores y fluctuaciones menos rápidas. La disfunción renal altera la vida media de ambos, pero en mayor grado la de NT-pro-BNP, al grado de que sus concentraciones séricas son mucho más elevadas aun cuando se secretan en cantidades equimolares. La diferencia más importante sin embargo, es que solamente BNP es biológicamente activo.^{2,6}

Como su liberación se relacionó inicialmente con aumento del volumen ventricular, se ha usado de forma tradicional en la clínica como un biomarcador para insuficiencia cardíaca, aunque posteriormente se ha estudiado con otros fines.⁵ En síndromes coronarios agudos se ha observado una elevación en la concentración de los PN aun en ausencia de insuficiencia cardíaca.²

Importancia de los síndromes coronarios agudos.

Los síndromes coronarios agudos (SCA) continúan siendo la primera causa de muerte de origen cardiovascular. A su vez, la muerte de origen cardiovascular continúa siendo la primera causa de mortalidad. De los SCA, el SCA con elevación del ST, o infarto con elevación del ST (IAMST), es el que exige un mayor apremio en el tratamiento.⁷ En estudios comunitarios se estableció que aproximadamente la mitad de las personas con sintomatología sugestiva de SCA o con SCA confirmados fallecían durante el siguiente mes, la mayoría de ellos en las primeras dos horas tras el establecimiento de los síntomas. Cuando los enfermos logran llegar al hospital, y reciben un tratamiento efectivo, la mortalidad se reduce sustancialmente.⁸

La reperfusión óptima es el tratamiento de elección para los pacientes que cursan con IAMST.⁸ La angioplastia primaria percutánea (PCI) es un tratamiento más eficaz que la fibrinólisis cuando se lleva a cabo por un equipo intervencionista con suficiente experiencia. El implante de stent en los vasos que fueron sometidos a PCI previene reoclusiones abruptas, reestenosis y angina, y se ha convertido en una práctica rutinaria. Con estas medidas se logra restaurar el flujo coronario epicárdico normal en 90% de los casos (definido como un puntaje de 3 en la escala *TIMI*).⁹ Sin embargo, es bien reconocido que la eficacia de la PCI es limitada cuando no se logra restaurar el flujo microvascular, aun cuando el flujo epicárdico sea normal.¹⁰⁻¹¹

La disfunción microvascular juega un papel determinante en la evolución de los pacientes con IAMST sometidos a PCI. La falta de reperfusión microvascular, aún con permeabilidad del vaso

epicárdico, es un factor adverso importante. La escala de *TIMI Myocardial Blush* se usa para clasificar el grado de permeabilidad de la microvasculatura teniendo en base la velocidad de lavado del contraste en el miocardio, se correlaciona estrechamente con la mortalidad, y supera tanto a la resolución de la elevación del ST y la desaparición del dolor precordial, como predictor de buena recuperación funcional del miocardio lesionado.¹²

Péptidos natriuréticos y síndromes coronarios agudos.

El BNP se eleva rápidamente tras un infarto del miocardio, y luego se estabiliza. Siempre se deben considerar situaciones alternas como falla cardíaca preexistente, falla renal, edad, tromboembolia pulmonar, y fibrilación auricular.² Aunque no se han determinado de forma precisa las condiciones fisiopatológicas que originan el incremento del nivel de los PN en pacientes con isquemia cardíaca, se ha establecido que tienen utilidad pronóstica.⁵ Las personas con infartos grandes tienen una nueva elevación a los cinco días. Cuando se mide de los días uno a siete del infarto, se asocia a riesgo de muerte e insuficiencia cardíaca a corto plazo.^{4, 13} La mayoría de los estudios que se han realizado con BNP o NT-pro-BNP en el contexto de IAMST, tienen en común que la medición de los PN se realiza en los primeros días de la hospitalización, pero son pocos en los que fue determinado al momento del ingreso, antes de llevar a cabo algún tipo de terapia.¹³

Se ha descrito que en algunas instancias el valor pronóstico de los PN en SCA puede ser superior al de la troponina.² A diferencia de la creatininkinasa y de la troponina, el BNP tiene la propiedad de sugerirnos el tamaño del insulto, aún en ausencia de infarto.^{4, 14} Esta hipótesis está sustentada en observaciones como: 1) En modelos experimentales, la síntesis de BNP se produce tanto en tejidos infartados como en isquémicos; 2) Se ha observado que los niveles de BNP se elevan transitoriamente tras angioplastias electivas, incluso sin elevación de las presiones que son medidas de forma directa; y 3) En pacientes isquémicos conocidos, los valores de BNP se elevan transitoriamente después del ejercicio, y la magnitud del cambio es proporcional a la extensión del tejido isquémico.⁴

La rapidez que muestra la elevación inicial del BNP ante la isquemia sugiere que en ella participa más la secreción de la proteína preformada de las vesículas, que una síntesis *de novo*.^{4, 13} En un estudio con pacientes sometidos a trasplante cardíaco, el cambio en el valor de BNP correlacionó mejor que el valor de troponina con la necesidad de inotrópicos, por lo que se propone como un mejor parámetro bioquímico para estimar la lesión por isquemia y reperfusión.¹⁵ En modelos murinos de isquemia y reperfusión se ha observado que hay mayor expresión del RNAm que codifica el pro-BNP, y que el BNP correlaciona con mejor recuperación tras la lesión, por lo que se ha postulado que pueda tener un papel cardioprotector.^{5, 16} Este efecto podría estar mediado por una menor permeabilidad mitocondrial durante la reperfusión, condicionada por la vía del fosfatidilinositol.¹⁷ En otro modelo murino, en donde se midió el BNP en corazones aislados que se mantuvieron en contracción isovolumétrica, se observó que la elevación inicial era independiente al volumen ventricular.⁵

La conclusión más clara de estas observaciones es que una elevación temprana del BNP o del NT-pro-BNP en los pacientes con IAMST no necesariamente refleja la presencia de insuficiencia cardíaca, pero sí es un factor predictor de una remodelación ventricular desfavorable.^{13, 18} En contra de estas observaciones, también se ha reportado correlación estrecha entre mediciones del NT-pro-BNP a los días uno, cuatro y cinco, con disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.¹⁹

Hay estudios que relacionan la elevación temprana del BNP o algún PN relacionado con clase Killip y riesgo TIMI elevados al ingreso,²⁰ mortalidad,^{14, 18, 21-23} disfunción sistólica del ventrículo izquierdo,^{14, 22} tamaño del infarto medido por medicina nuclear,²¹ tamaño del infarto medido por resonancia magnética,²⁴ tejido en riesgo definido por medicina nuclear,²¹ disminución de la eficacia de la reperfusión farmacológica,²³ relación E/e' mayor de 15,²⁵ complicaciones mecánicas asociadas al infarto,²⁶ flujo TIMI final <3 y fenómeno de no reflujo,^{13, 22, 27} y mortalidad a largo plazo.¹¹ Un valor elevado también se ha asociado a mayor incidencia de reestenosis del stent a 1 año²⁸ y con aumento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo medido por ecocardiografía y por resonancia magnética a los 6 meses del evento.²⁹ La elevación posterior del BNP se ha relacionado con evolución hacia la insuficiencia cardíaca.^{14, 18}

Debido al efecto biológico de los PN, se han utilizado infusiones de nesiritide (análogo de BNP) en pacientes que cursan con un IAMST, encontrándose que se asocia a una tendencia favorable a un mejor remodelado ventricular, y a una disminución de los niveles de ANP y CNP, lo que se podría deber a una disminución en las presiones de llenado y bloqueo de las acciones del SRAA.³⁰

Se han hecho pocas comparaciones entre BNP y NT-pro-BNP, pero se ha observado que el valor de NT-pro-BNP es un mejor predictor para mortalidad a medio y largo plazo.³¹ Además, se considera que la medición del NT-pro-BNP es más precisa que la del BNP debido a que es más estable en las muestras de plasma congeladas.²⁴ En un estudio que comparó NT-pro-BNP con BNP, y con otros PN como son ANP y CNP, catecolaminas séricas y adrenomedulina, medidos entre los días dos y cuatro tras el IAMST, se observó que el primero concordaba mejor con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo determinada por radionúclidos, y con la mortalidad a 2 años.³²

Péptidos natriuréticos y mortalidad en IAMST.

La asociación de elevación de BNP o NT-pro-BNP con incremento en la mortalidad es bastante sólida. En un estudio se observó que tras ajustar para edad, presión arterial, frecuencia cardiaca, insuficiencia cardiaca, localización del infarto, factores de riesgo tradicionales, valor de troponina, y de proteína C reactiva, la elevación del BNP >80 pg/mL se asociaba a un incremento de siete veces el riesgo de muerte.²³ En un estudio con 126 pacientes no seleccionados con IAMST que fueron sometidos a PCI, en quienes se tomó una muestra sanguínea para medir BNP en los primeros 15 minutos tras su ingreso a urgencias, la clasificación subsecuente de los casos según el valor del BNP mejoró la precisión de la escala Killip y del riesgo TIMI para predecir mortalidad, incrementando respectivamente el área bajo la curva (ROC) de 0.704 a 0.887 y de 0.852 a 0.918, ambos incrementos significativas desde el punto de vista estadístico.²⁰

Aunque se ha encontrado que la edad, el género, la presencia de diabetes, insuficiencia cardiaca, y obesidad, entre otros factores, condicionan que haya diferencias significativas en la concentración de BNP o NT-pro-BNP, los análisis de regresión múltiple han permitido definir que la asociación entre el nivel de BNP o NT-pro-BNP y la mortalidad es independiente de otros factores.²¹ En un estudio con 211 pacientes se observó que de entre algunas variables clínicas, ecocardiográficas y bioquímicas, los mejores predictores de mortalidad fueron el valor máximo de creatinina, la edad, la fracción de expulsión y el BNP.³³ Sin embargo, en otro estudio que dio seguimiento a los pacientes durante 1 año, se observó que la troponina era mejor predictor de supervivencia que el BNP.³⁴ Se ha comparado también contra ANP y se observó que BNP es un mejor predictor de supervivencia.³⁵

Péptidos natriuréticos y su relación con la reperfusión.

Una línea particular de investigación es la relacionada con la utilidad de BNP o NT-pro-BNP para verificar que la reperfusión sea exitosa.²⁰ En un estudio en pacientes sometidos a PCI se observó que el NT-pro-BNP era mejor predictor de resolución incompleta de la elevación del segmento ST (parámetro usado para ver la eficiencia de la reperfusión tanto macro como microvascular), comparado con creatinina, proteína C reactiva, creatininkinasa y troponina.¹⁰

El fenómeno de no reflujo es una complicación bien descrita del tratamiento intervencionista para lograr la reperfusión, que influye significativamente de forma adversa el pronóstico de estos sujetos. Actualmente se presenta hasta en 30 a 40% de los pacientes que son llevados a PCI. Se ha asociado con mayor tamaño del infarto, menor recuperación funcional, y mayor incidencia de complicaciones.²⁸ En la mayoría de los estudios se ha definido como la presencia de flujo final TIMI <3 en ausencia de obstrucciones mecánicas. La edad, mayor tiempo de retraso, y riesgo TIMI elevado son variables clínicas que se han relacionado con esta complicación, mientras que no se ha logrado establecer que el uso de stent sea una medida protectora.⁹ Aunque no se ha establecido apropiadamente su etiopatogenia, algunos mecanismos identificados en modelos experimentales incluyen la compresión extravascular, la vasoconstricción de la microcirculación, y conglomerados de plaquetas y leucocitos en el interior de los vasos.²⁸

En un estudio que incluyó 126 pacientes, a quienes se les midió la concentración de BNP al momento de ingreso, encontró que con un punto de corte de 331 pg/mL era un factor independiente para fenómeno de no reflujo, y que lo predecía mejor que los puntajes III y IV de la escala de riesgo Killip.¹³ En un estudio parecido que incluyó 84 pacientes, en donde la medición de NT-pro-BNP se realizó al momento del ingreso, al segundo y al séptimo día, se observó que en los pacientes con flujo TIMI 0-1 la concentración media del PN incrementaba globalmente hacia el día siete respecto a aquellos con TIMI 2-3.¹² En otra investigación en donde se comparó BNP con creatinina y proteína C reactiva, se identificó tras el análisis multivariado que el BNP era la única variable bioquímica que se asociaba independientemente al fenómeno de no reflujo.⁹ A diferencia de esto, en otro estudio en que se utilizó NT-pro-BNP se encontró que también la proteína C reactiva y la troponina se asocian a la presencia de no reflujo, pero en menor grado (OR 5.8 para NT-pro-BNP con corte de 500 pg/mL, OR 1.3 para proteína C reactiva, y OR 1.2 para troponina).²⁸

Obstrucción microvascular.

El reforzamiento tardío en la RM identifica con gran precisión la extensión del infarto, debido a su gran resolución espacial. Ha superado a otros métodos que antes se usaban con tal fin. En cambio, la obstrucción microvascular (OM) se aprecia como zonas con pobre reforzamiento, oscuras, subendocárdicas o en la parte media del miocardio, rodeadas por el tejido brillante (reforzado) que corresponde al infarto.²⁴ La presencia de OM y el grado de ella son han asociado recientemente a remodelación adversa tras un IAMST y a resultados clínicos poco favorables.^{11,24}

En un estudio con 41 pacientes en quienes se midió NT-pro-BNP al ingreso, y se realizó resonancia magnética en los primeros cuatro días, se encontró que tras un análisis mutivariado en que fueron incluidos valor pico de creatininkinasa isoenzima MB, y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, solamente el NT-pro-BNP se asoció a OM grado 3 (ver Imagen 1), que se

define como la disminución del reforzamiento que persiste más de 10 minutos tras haber inyectado el medio de contraste.¹¹

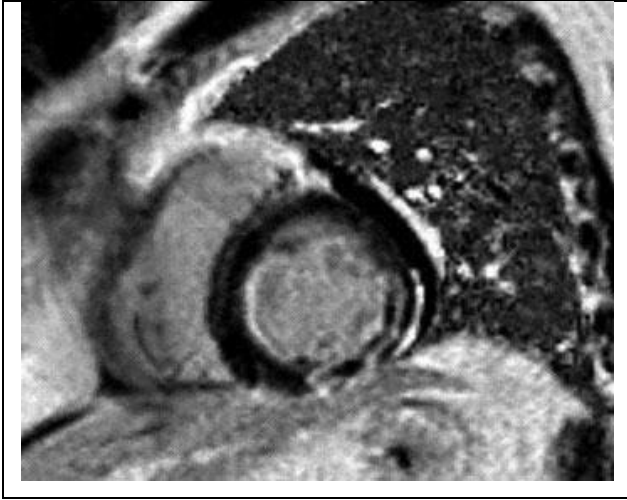


Imagen 1. Obstrucción microvascular grado 3.

2.- Planteamiento del problema.

Hay suficiente evidencia para respaldar que la elevación temprana de los PN en pacientes con IAMST se asocie a mayor mortalidad y morbilidad, la cual, aunque no está bien explicada, parece ser independiente a la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Desde hace más de una década se ha sugerido que los PN deberían medirse en todos los pacientes con IAMST debido a su utilidad pronóstica.³² Sin embargo, antes de que se pueda recomendar medir de forma rutinaria BNP o NT-pro-BNP se debe fortalecer la evidencia de esta asociación, y entenderse mejor los mecanismos causales de ella, por lo que la investigación en este tópico debe continuar.⁴

3.- Justificación.

Fortalecer la asociación entre la elevación temprana de los PN en pacientes con IAMST, particularmente la relacionada a resultados angiográficos poco satisfactorios, nos parece particularmente importante. De acumularse mayor evidencia que respalde esta observación, la medición de PN previa a la PCI sería de ayuda para alertar a los cardiólogos intervencionistas sobre aquellos pacientes con un mayor riesgo de presentar resultados angiográficos poco satisfactorios, y a los cardiólogos clínicos sobre un grupo de pacientes que tienen un mayor riesgo de complicaciones.

4.- Hipótesis.

H1: La elevación de NT-pro-BNP se asocia a mayor mortalidad y resultados angiográficos menos satisfactorios, en pacientes con IAM ST sometidos a PCI.

H0: La elevación de NT-pro-BNP no se asocia a mayor mortalidad y resultados angiográficos menos satisfactorios, en pacientes con IAM ST sometidos a PCI.

5.- Objetivos.

Objetivo Primario

Determinar si el nivel de NT-pro-BNP tomado previo a la PCI se asocia a mayor mortalidad en pacientes con IAMST.

Objetivos Secundarios

Determinar si el nivel de NT-pro-BNP tomado previo a la PCI se asocia a fenómeno de no reflujo.

Determinar si el nivel de NT-pro-BNP tomado previo a la PCI se asocia a menor flujo TIMI final.

Determinar si el nivel de NT-pro-BNP tomado previo a la PCI se asocia a menor flujo TMP.

Determinar si el nivel de NT-pro-BNP tomado previo a la PCI se asocia a menor resolución de la elevación del segmento ST.

Determinar si el nivel de NT-pro-BNP tomado previo a la PCI se asocia a obstrucción microvascular en resonancia magnética.

6.- Metodología.

Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo y analítico. Se realizará con los pacientes que acudan al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Los criterios de inclusión serán: adultos mexicanos de ambos géneros que se presenten con cuadro clínico sugestivo de IAMST, con elevación del segmento ST en el electrocardiograma de 12 derivaciones, y que sean candidatos a reperfusión intervencionista. Se tomará muestra sanguínea para medir variables rutinarias de laboratorio, y NT-pro-BNP, al momento del ingreso. Se excluirá a pacientes con otro tipo de síndromes coronarios agudos, pacientes con IAMST que pasen a sala de hemodinamia pero en quienes la PCI no sea primaria, y pacientes que pasen a sala de hemodinamia con la finalidad de someterse a PCI pero en quienes no se lleve a cabo ninguna intervención. Por el tipo de diseño no hay criterios de eliminación.

Procedimientos, mediciones y definición de las variables.

La definición operacional para IAMST será aquel individuo con dolor precordial de cualquier tipo que se acompañe de elevación del segmento ST en el electrocardiograma de 12 derivaciones, en al menos dos derivaciones contiguas. Serán candidatos a reperfusión solamente los sujetos con tiempo de isquemia menor de 12 horas. Se medirá a todos los pacientes nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, sodio, potasio, magnesio, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, colesterol total, colesterol LDL, proteína C reactiva, lactato, bicarbonato, creatininkinasa y troponina I, con las técnicas y valores de corte convencionales. De la misma muestra se determinará el valor de NT-pro-BNP con el reactivo Inmulite® 2000 NT-pro-BNP, que tiene como valor sugerido de referencia <125 pg/mL para menores de 75 años y <450 pg/mL para mayores de 75 años (pero se recomienda que cada laboratorio establezca sus valores de referencia), con límites de detección de 20 a 35,000 pg/mL, con correlación intraensayo de $r = 0,996$, y $r = 0,992$ contra otro método disponible en el mercado.³⁶

Los pacientes pasarán a hemodinamia en donde se llevará a cabo la coronariografía diagnóstica, por acceso radial o femoral. Posteriormente se realizará intervencionismo coronario con las técnicas y dispositivos convencionales. Se tomará como tiempo puerta – balón aquel medido desde el ingreso del paciente a urgencias hasta que se avance por la arterial algún dispositivo encaminado a restaurar el flujo. La colocación o no de un stent estará determinada por el equipo de cardiólogos intervencionistas a cargo del procedimiento. El flujo epicárdico se medirá de acuerdo a la escala *TIMI -Thrombolysis in Myocardial Perfusion* (ver tabla 1).³⁷ El flujo en la microcirculación se medirá de acuerdo a la escala *Thrombolysis in Myocardial Perfusion – Myocardial Blush Grade*, tal como fue descrita por van't Hof (tabla 2), tanto previo a la angioplastia como posterior a ella.³⁸ Las dos categorizarán en escalas ordinales. El fenómeno de no reflujo se definirá como de flujo final TIMI <3 en ausencia de obstrucciones mecánicas.⁹ Se tomará como variable dicotómica, al igual que la presencia o ausencia de trombo, definida por el observador.

Grado	Características
0	Ausencia de flujo
1	Opacificación incompleta del vaso
2	Opacificación total del vaso pero con flujo lento
3	Flujo normal

Tabla 1. Escala de flujo TIMI (*Thrombolysis in myocardial infarction*).

Grado	Características
0	Ausencia de rubor miocárdico
1	Rubor miocárdico o densidad de contraste leves
2	Rubor miocárdico o densidad de contraste moderados, pero menores comparados contra los que se presentan en territorios no irrigados por el vaso responsable del infarto
3	Rubor miocárdico o densidad de contraste normales, similar al de otros territorios no irrigados por el vaso responsable del infarto

Tabla 2. Escala de perfusión microvascular *TMP*.

Los pacientes pasarán a la Unidad de Cuidados Coronarios en donde se vigilarán durante el tiempo que sea necesario respecto al juicio clínico del equipo médico encargado de su caso. Aunque se tomen nuevas determinaciones de NT-pro-BNP no se medirán en este estudio. Se

tomarán electrocardiogramas para verificar si hay cambios en el ST a los 60 y 180 minutos.¹² Se registrará sobre complicaciones como fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, insuficiencia cardíaca, edema agudo pulmonar, choque cardiogénico, fibrilación auricular, reinfarto, evento vascular cerebral, falla renal definida como elevación de creatinina >0.3 mg/dL respecto al valor basal, sagrado mayor de acuerdo a la definición de TIMI,³⁹ trombosis subaguda del stent definida por angiografía, y embolismo periférico. En los casos no especificados serán definidos con base al juicio clínico del equipo médico tratante. Todas se medirán como variables cualitativas. Se medirá también como complicaciones no directamente relacionadas al infarto la presencia de neumonía y sepsis, como variables cualitativas. El número de días en la Unidad de Cuidados Coronarios y el número de días de hospitalización se medirán como variables numéricas discretas. La necesidad de usar vasopresores o inotrópicos se medirá como variable cualitativa. Reingreso hospitalario y muerte se tomarán como variables categóricas. La OM se definirá como zonas con pobre reforzamiento, oscuras, subendocárdicas o en la parte media del miocardio, rodeadas por el tejido brillante (reforzado) que corresponde a infarto.²⁴ Se analizará como variable categórica.

7.- Análisis estadístico.

Las variables se analizarán como categóricas o numéricas de acuerdo a lo definido antes. Las características generales se expresarán como medias \pm D.E., medianas (rango intercuartil) o proporciones, dependiendo del tipo de distribución. La comparación entre grupos se realizará con t-student, U-Mann Whitney o Chi cuadrado. Los análisis de correlación se realizarán con la prueba de Pearson o de Spearman.

8.- Resultados.

De mayo de 2010 a mayo de 2012 se presentaron 1197 pacientes con IAMST al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", de los cuales se realizó PCI a 462 sujetos (38.7%), y de ellos 316 contaron con determinación de NT-pro-BNP previa a la PCI, correspondiendo al 73.8% de las PCI y al 26.3% del total de los IAMST. Este último grupo corresponde a la población de estudio (Gráfico 1).

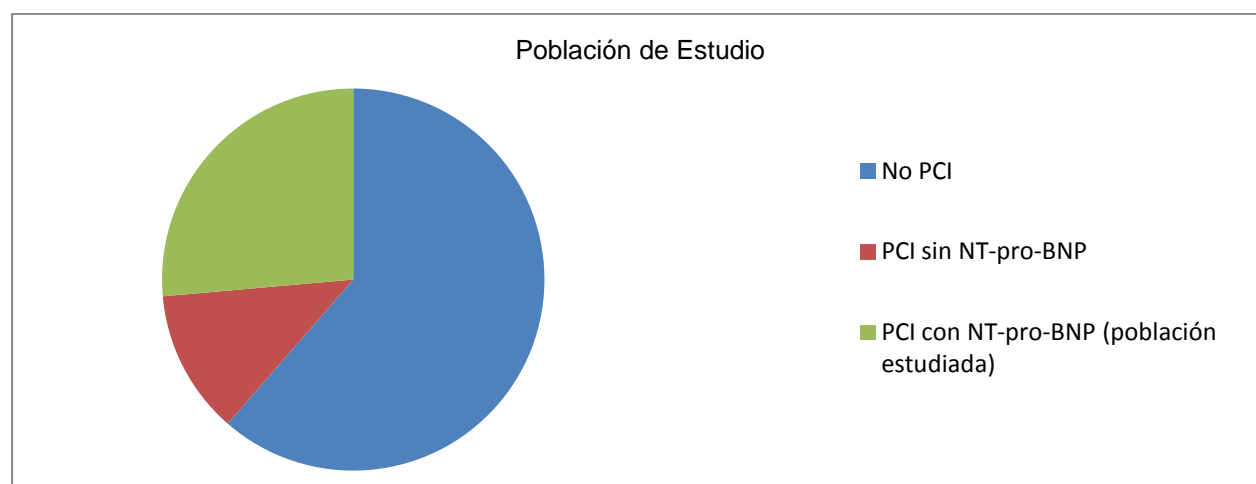


Gráfico 1. Población de estudio.

La media aritmética del valor de NT-pro-BNP correspondió a 1477.73 pg/mL, la mediana a 454.6 pg/mL, el valor mínimo a 13 pg/mL y el valor máximo a 28,197 pg/mL. Se realizó una curva ROC con los diferentes valores de sensibilidad y especificidad del NT-pro-BNP para mortalidad, y se encontró que el punto de corte que mejor predecía mortalidad, con sensibilidad de 74% y especificidad de 82% era de 1382 pg/mL, dejando un área bajo la curva de 0.727 (Imagen 2). Con este nivel de corte, se obtuvo un valor predictivo negativo de 82.4% para mortalidad, y 57.8% de valor predictivo positivo. La asociación entre NT-pro-BNP mayor a este valor y muerte fue estadísticamente significativa (17.5% vs 3.2%, $p = <0.001$). Se dividió así a los pacientes en dos diferentes grupos (tabla 3).

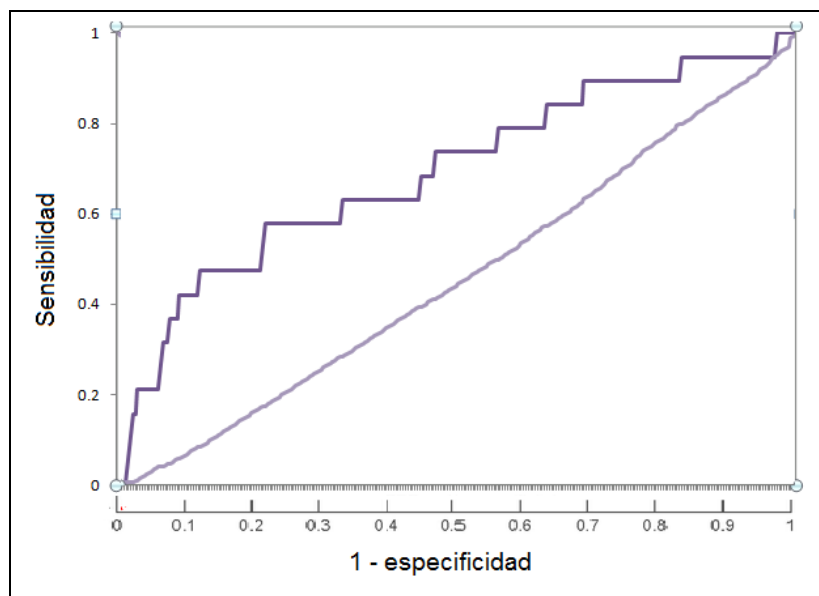


Imagen 2. Curva ROC NT-pro-BNP para mortalidad.

	Grupo 1 (NT-pro-BNP <1381 pg/ml)	Grupo 2 (NT-pro-BNP >1382 pg/ml)
Sujetos	253	63

Tabla 3. Grupos de la población de estudio según el valor de NT-pro-BNP.

Las características basales de la población de estudio se resumen en la tabla 4.

	Grupo 1 (NT-pro-BNP <1381 pg/ml) N = 253		Grupo 2 (NT-pro-BNP >1382 pg/ml) N = 63		Valor de p
	N	%	N	%	
Edad	51.5	-	61.7	-	0.012
Género masculino	226	89.3%	52	82.5%	0.105
Índice de masa corporal	27.39	-	26.46	-	0.084
Tabaquismo actual	108	42.7%	17	27%	0.015
Tabaquismo previo	78	30.8%	28	44.4%	0.030
Dislipidemia	102	40.3%	21	33.3%	0.192
Hipertensión Arterial	124	49%	37	58.7%	0.107
Insuficiencia renal	6	2.4%	3	48%	0.258
Angina previa	25	9.9%	4	6.3%	0.278
Diabetes mellitus	78	30.8%	20	31.7%	0.880
Accidente vascular cerebral	3	1.2%	2	3.2%	0.261
Fibrilación auricular	2	0.8%	3	4.8%	0.056
Uso de estatina	43	17%	10	15.9%	0.500

Uso de clopidogrel	12	4.7%	5	7.9%	0.235
Infarto previo (>1 mes)	48	17.8%	13	20.6%	0.359
Infarto previo (<1 mes)	1	0.4%	2	3.2%	0.102
Angioplastia previa (>1 mes)	28	11.1%	5	7.9%	0.320
Angioplastia previa (<1 mes)	0	0%	1	1.6%	0.199
Revascularización quirúrgica	5	2%	1	1.6%	0.657
Congestión pulmonar	73	28.9%	31	49.2%	0.002
Killip Kimbal I	214	84.9%	33	52.4%	0.001
Killip Kimbal mayor de I	38	15.1%	30	47.6%	0.001
Riesgo TIMI >4	55	21.7%	32	50.8%	0.001
Infarto de localización anterior	112	44.3%	41	65.1%	0.002
Infarto de localización no anterior	141	55.7%	22	34.9%	0.002

Tabla 4. Características de los grupos de de estudio según el valor de NT-pro-BNP.

El tiempo de retraso fue de 263 minutos para el grupo 1, y de 297 minutos para el grupo 2, con una $p = 0.238$.

En cuanto a los resultados angiográficos, el tiempo puerta – balón fue de 84 minutos para el grupo 1, y de 87 minutos para el grupo 2, con una $p = 0.567$.

En la evaluación de los objetivos secundarios, se obtuvo esta información:

- El flujo TIMI inicial fue similar en ambos grupos, con $p = 0.596$, como se puede apreciar en el gráfico 2.
- El flujo TIMI final tampoco mostró diferencias significativas entre los individuos de los dos grupos, con una $p = 0.111$, como se aprecia en el gráfico 3.
- En cambio, como se observa en el gráfico 4, el flujo microvascular, medido por la escala TMP, sí mostró diferencia estadísticamente significativa, con una $p = 0.010$.
- En cuanto al fenómeno de no reflujo tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.110$), como se aprecia en el gráfico 5.

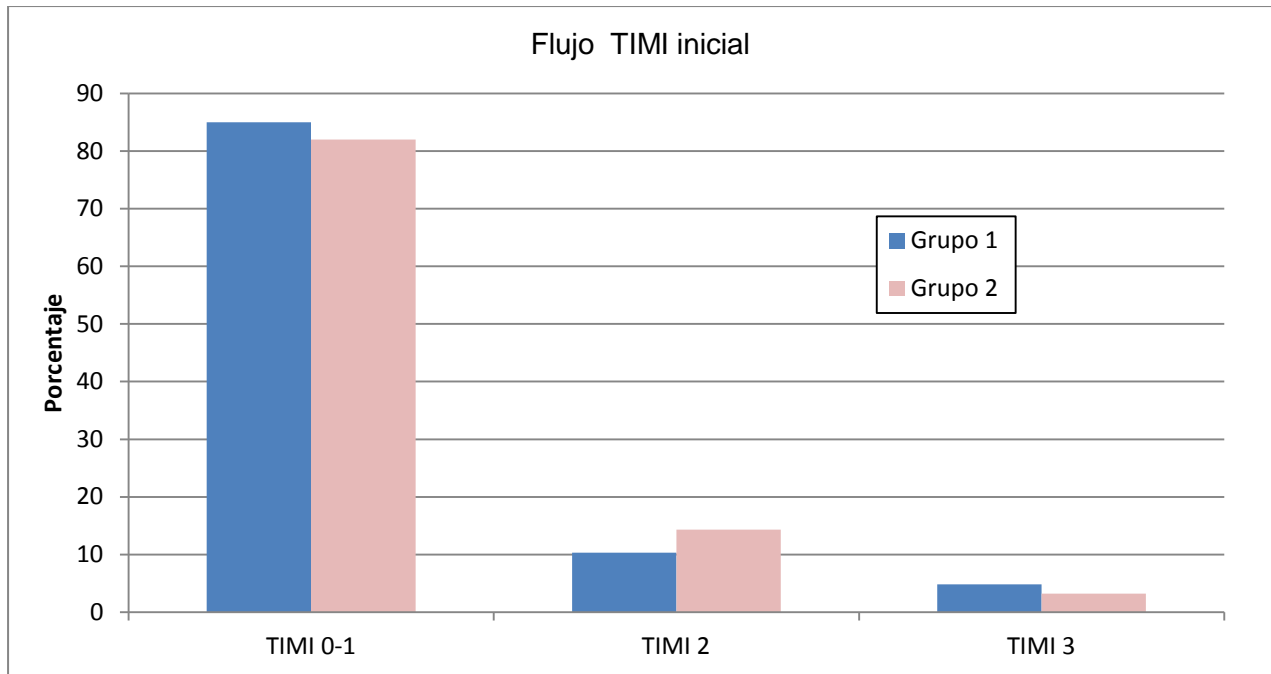


Gráfico 2. Flujo TIMI inicial.

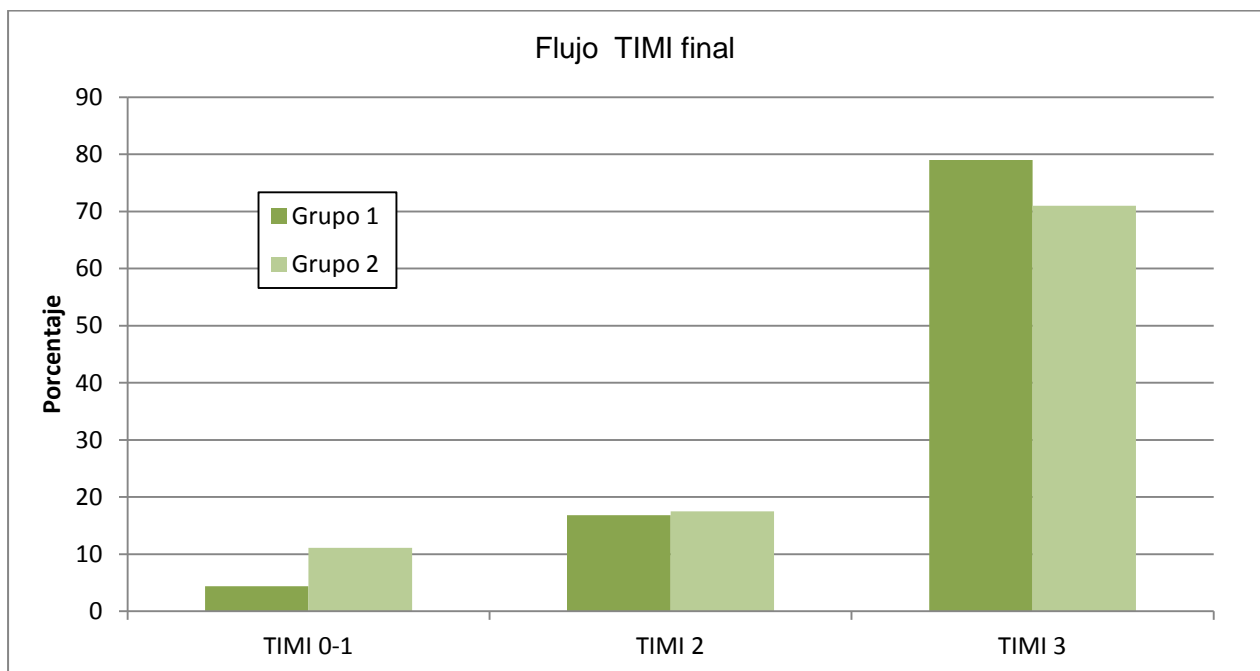


Gráfico 3. Flujo TIMI final.

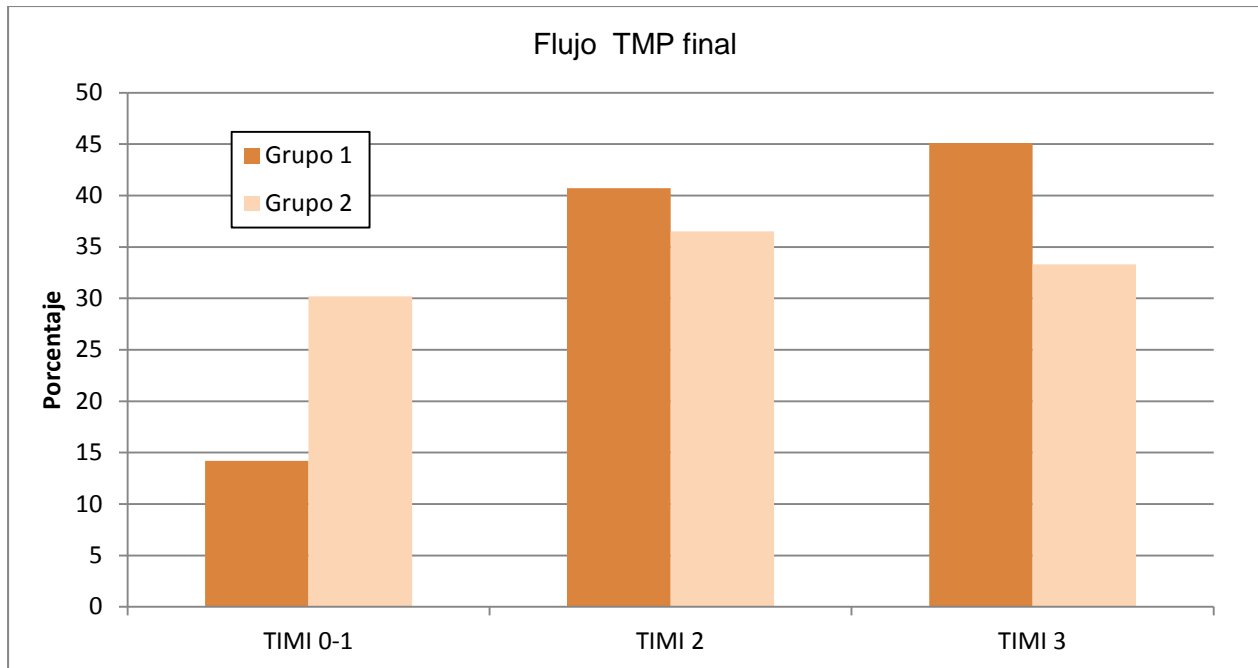


Gráfico 4. Flujo TMP final.

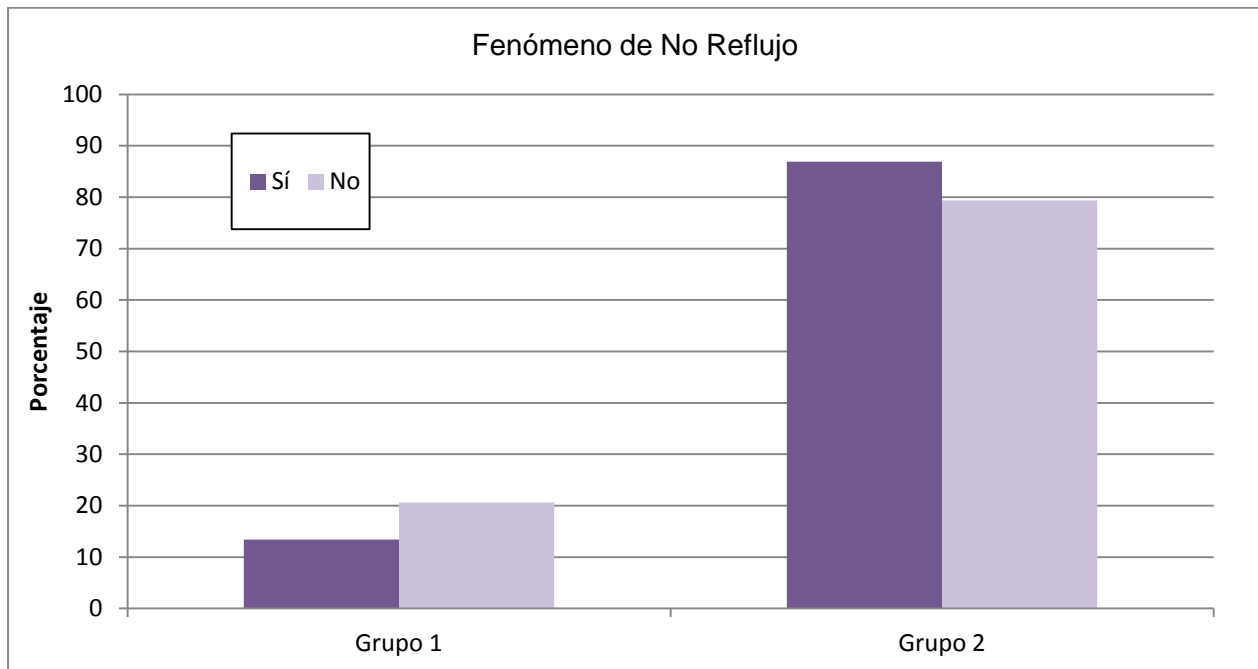


Gráfico 5. Fenómeno de No Reflujo.

En cuanto a la resolución de la elevación del segmento ST, tanto a los 60 como a los 180 minutos, hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = <0.001$).

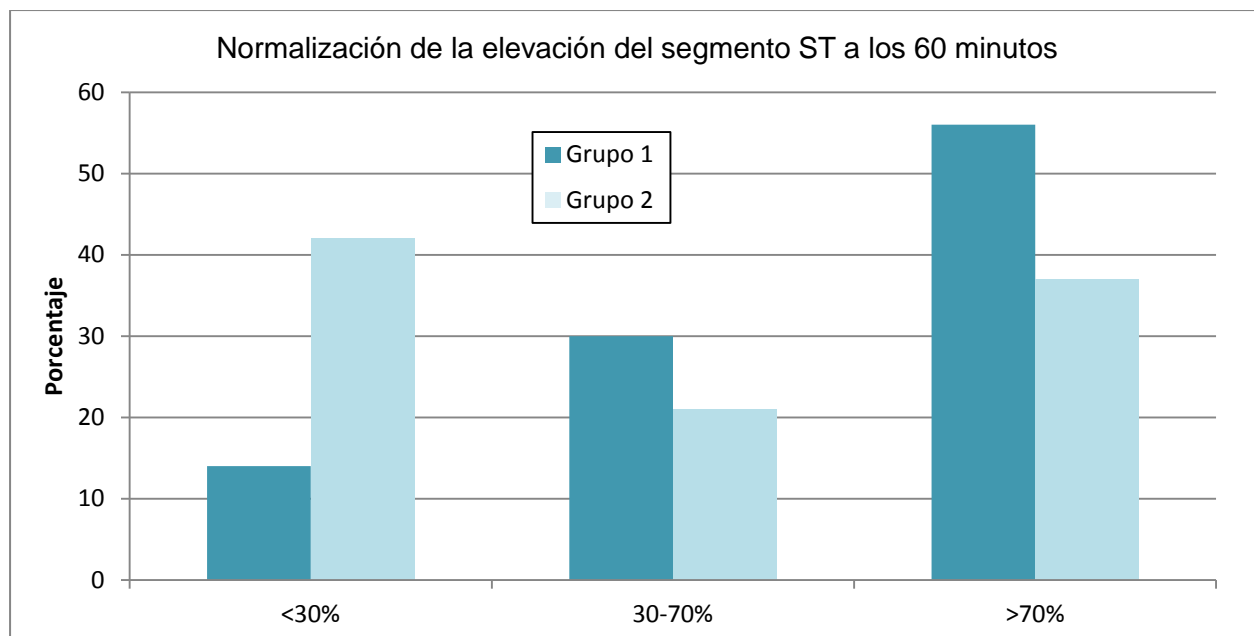


Gráfico 6. Normalización de la elevación del ST a los 60 minutos.

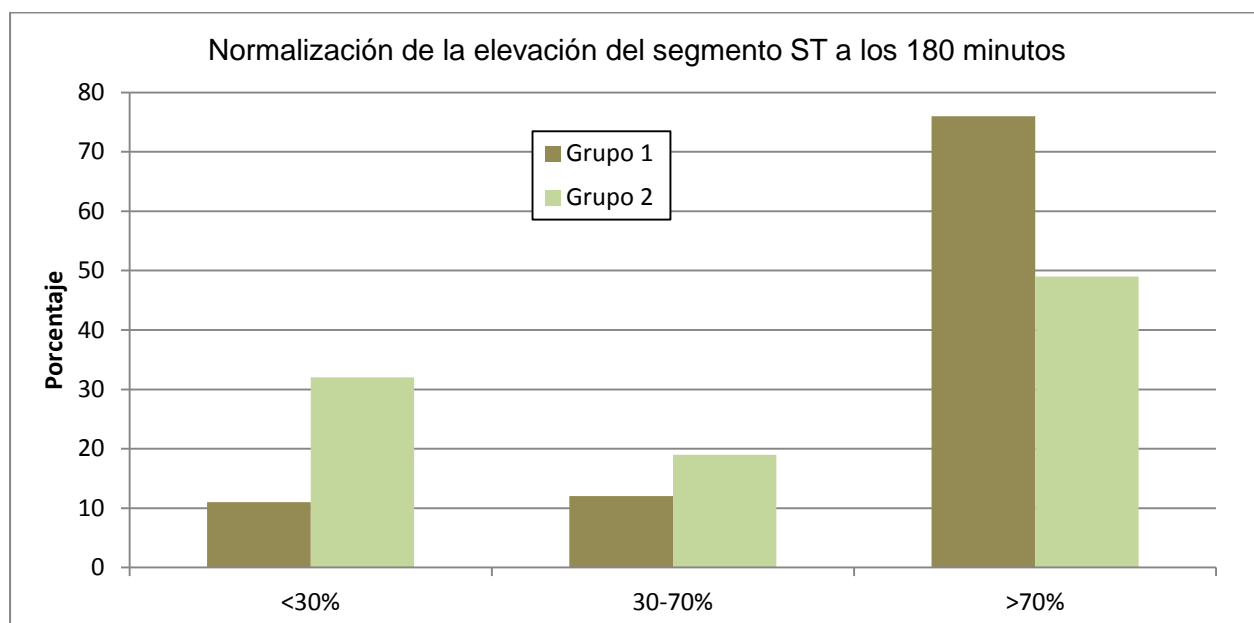


Gráfico 7. Normalización de la elevación del ST a los 180 minutos.

La relación entre el NT-pro-BNP y la obstrucción microvascular fue estadísticamente significativa ($p = <0.001$), como apreciamos en el gráfico 8. Se construyó una curva ROC con los diferentes puntos de sensibilidad y especificidad para obstrucción microvascular (Imagen 3).

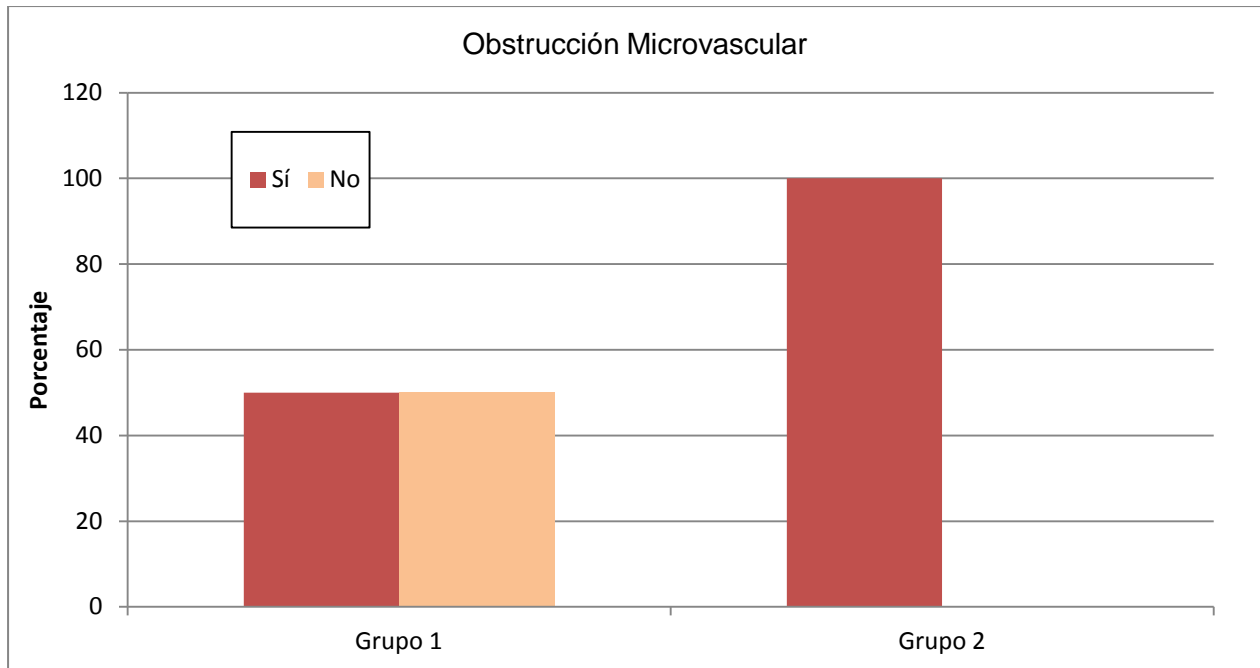


Gráfico 8. Obstrucción Microvascular.

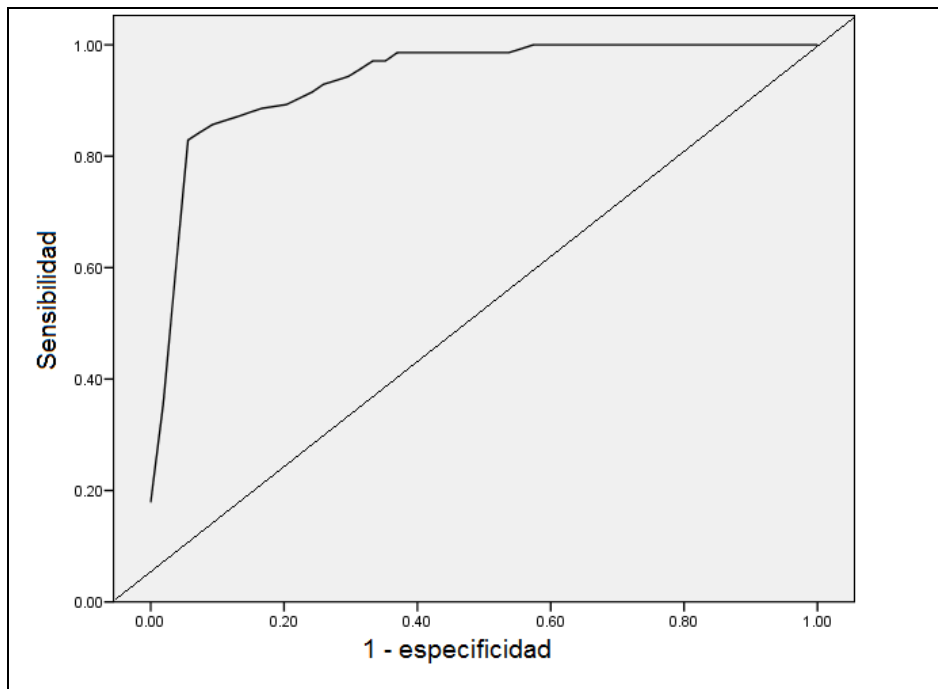


Imagen 3. Curva ROC para obstrucción microvascular.

Un valor de NT-pro-BNP de 252 pg/mL fue el mejor punto de corte para obstrucción microvascular, con área bajo la curva de 0.944.

Las complicaciones que se presentaron en los dos diferentes grupos se observan en la tabla 5.

	Grupo 1 (NT-pro-BNP <1381 pg/ml) N = 253		Grupo 2 (NT-pro-BNP >1381 pg/ml) N = 63		Valor de p
	N	%	N	%	
Reinfarto	5	2	0	0	0.326
Angina recurrente	0	0	0	0	-
Falla cardiaca	5	2	5	7.9	0.030
Edema pulmonar agudo	3	1.2	5	7.9	0.009
Eventos vasculares cerebrales	2	0.8	0	0	0.641
Tromboembolia pulmonar	0	0	0	0	-
Bloqueo auriculoventricular	11	4.3	4	6.3	0.348
Fibrilación atrial	9	3.6	4	6.3	0.248
Sangrado mayor (TIMI)	2	0.8	1	1.6	0.488
Falla renal	7	2.7	8	12.7	0.002
Neumonía	9	3.6	4	6.3	0.248
Sepsis	5	2	4	6.3	0.082
Trombosis subaguda del stent	3	1.2	0	0	0.512

Tabla 5. Complicaciones entre los diferentes grupos.

Finalmente, la necesidad de utilizar vasopresores o intrópicos también mostró diferencia estadísticamente significativa, como se aprecia en la tabla 6.

	Grupo 1 (NT-pro-BNP <1381 pg/ml) N = 253		Grupo 2 (NT-pro-BNP >1381 pg/ml) N = 63		Valor de p
	N	%	N	%	
Norepinefrina	28	11.1	16	25.4	0.005
Vasopresina	11	4.3	12	19	<0.001
Dobutamina	7	2.8	11	17.5	<0.001
Levosimendan	4	1,6	8	12,7	<0.001

Tabla 6. Necesidad de utilizar vasopresores o inotrópicos.

9.- Discusión y conclusiones.

El primer punto a destacar es que de 1197 pacientes con IAMST que se presentaron en un período de dos años en el INC, solamente 462 (38.6%) fueron sometidos a PCI, que es el tratamiento de elección. Las explicaciones para esto, que no fueron exploradas en este estudio, pueden ser dos: 1) El uso de la trombólisis en lugar de la PCI como método de reperfusión, que se le compara en eficacia solamente cuando es en las primeras horas, ó 2) El tiempo de retraso de los pacientes al llegar al Instituto, que es probablemente el principal problema, que por razones de varios tipos, pero primordialmente de índole social, se presentan a los centros de atención médica con tiempos prolongados, quedándose fuera del tratamiento para la reperfusión. Si a esto agregamos que nuestro Instituto es un centro de referencia, es esperable que una gran cantidad de nuestros ingresos tengan tiempos de retraso prolongados.

Tras analizar la sensibilidad y especificidad del NT-pro-BNP para mortalidad, se encontró el valor de 1382 pg/mL como el punto más exacto, y con este nivel de corte se establecieron dos grupos. En ellos, la mortalidad fue significativamente diferente (17.5% en el grupo con NT-pro-BNP \geq 1382 pg/mL, vs 3.2% en el grupo con $<$ 1382 pg/mL, con $p = <0.001$), por lo que la medición previa de NT-pro-BNP a la PCI es una herramienta útil para estratificar el riesgo de los pacientes con IAMST. Este hallazgo es similar al encontrado en otros trabajos, por lo que sin duda la medición de los PN en pacientes con IAMST se volverá una práctica rutinaria.

Ciertamente con este punto de corte los grupos quedaron poco equilibrados (4 a 1 en tamaño), y quizá esta sea una de las razones por las que hay algunas variables que se muestran diferentes entre los dos grupos en las características basales (edad, tabaquismo actual o previo, y otras relacionadas con disfunción del ventrículo izquierdo). Esto podría corresponder a un error aleatorio, y con una muestra de mayor tamaño se corregiría. A pesar de ello, es esperable que la edad sea mayor en el grupo con NT-pro-BNP elevado, y que los pacientes más graves (TIMI $>$ 4, congestión pulmonar, infarto anterior, clase Killip mayor de I) tengan un valor de NT-pro-BNP más elevado, consecuencia de mayor extensión del tejido con isquemia, o

en aquellos que tenían más horas de evolución, relacionado con disfunción ventricular izquierda.

De las variables tomadas como objetivos secundarios, todas ellas relacionadas con el éxito de la reperfusión, se encontró que la disminución de la elevación del segmento ST y el flujo TMP 3, fueron significativamente más prevalentes en el grupo con NT-pro-BNP <1382 pg/dL, y a su vez la presencia de obstrucción microvascular se asoció más al grupo con NT-pro-BNP \geq 1382 pg/dL. El flujo TIMI final y el fenómeno de no reflujo no tuvieron una asociación significativa con el nivel de NT-pro-BNP, pero sí se encontró una tendencia a que el primero fuera más prevalente en el grupo con NT-pro-BNP <1382 pg/dL, y que el segundo fuera más prevalente en el grupo con NT-pro-BNP \geq 1382 pg/dL. Falla cardíaca, edema pulmonar agudo, y falla renal aguda, fueron más comunes en el grupo con NT-pro-BNP \geq 1382 pg/dL, pero no se puede establecer la independencia de esta asociación debido a que los grupos no son totalmente comparables, y a que no se hizo una regresión logística. Lo mismo sucede con la necesidad de vasopresores e inotrópicos, que podrían explicarse por las condiciones al ingreso distintas que se observaron en los dos grupos.

De resaltar es la fuerte asociación entre el NT-pro-BNP y la presencia de obstrucción microvascular. En una curva ROC construida con estas variables se encontró un área bajo la curva de 0.944, con punto de corte de 252 pg/mL como el de mejor eficacia, por lo que el nivel elevado de NT-pro-BNP identificaría a este grupo de sujetos en quienes sería muy probable encontrar obstrucción microvascular, que se ha establecido ya como un marcador de mortalidad cardiovascular y de eventos adversos cardíacos.

Abreviaciones.

ANP	Péptido Natriurético Auricular
BNP	Péptido Natriurético tipo B
CNP	Péptido Natriurético tipo C
IAMST	Infarto con elevación del segmento ST
NT-pro-BNP	Fragmento amino terminal del péptido natriurético tipo B
OM	Obstrucción microvascular
OR	Razón de momios
PCI	Angioplastia coronaria percutánea primaria
PN	Péptidos Natriuréticos
Pro-BNP	Molécula precursora del BNP y del NT-pro-BNP
SCA	Síndromes coronarios agudos
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
TMP	Thrombolysis in myocardial perfusion – Myocardial Blusk Grade

Referencias Bibliográficas.

1. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, Goto Y, Nonogi H. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4):742-8.
2. Daniels L, Maisel A. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2357–68.
3. Guadalajara JF. *Cardiología*. Méndez Editores. 2006.;6a edición.
4. de Lemos J. Brain Natriuretic Peptide Measurement in Acute Coronary Syndromes. Ready for Clinical Application? *Circulation*. 2002;106:2868-70.
5. Lafayete W, Ramos N, Goto E, Antônio E, Silva J, Tucci P, Carvalho A. Ischemia/reperfusion is an independent trigger for increasing myocardial content of mRNA B-type natriuretic peptide. *Heart Vessels*. 2009;24:454-9.
6. Alibay Y, Schmitt C, Beauchet A, Dubourg O, Alexandre JA, Boileau C et al. Non-radioimmuno-metric NT-ProBNP and BNP assays: impact of diluent, age, gender, BMI. *Ann Biol Clin*. 2005;63:43-9.
7. World Heart Organization. *Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment*. 2005.
8. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur H Journal*. 2008;29:2909-45.
9. Jeong Y, Park D, Choi B, Lee S, Young K, Whan Lee C, Hong M, Kim J, Park S, Park S. Serum B-type natriuretic peptide on admission can predict the 'no-reflow' phenomenon after primary drug-eluting stent implantation for ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2010;141:175-81.

10. Verouden NJ, Haeck JD, Kuijt WJ, Meuwissen M, Koch KT, Henriques JP, Baan J, Vis MM, Piek JJ, Tijssen JG, and de Winter RJ. Comparison of the usefulness of N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide to other serum biomarkers as early predictor of ST-segment recovery after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2010;105:1047-52.
11. Kim M, Chung W, Cho Y, Choi S, Chai I, Choi D, Park W. Serum N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels at the Time of Hospital Admission Predict of Microvascular Obstructions after Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Int Cardiol.* 2011;24:34-41.
12. Rossetta E, Mariana M, Polia A, Palmerini A, Finazzic S, Lotznikerc M, Sangiorgib D, De Servia S. NT pro-B-type natriuretic peptide levels are related to microvascular reperfusion in patients undergoing direct percutaneous transluminal coronary angioplasty for anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Med.* 2010;11:359-64.
13. Grabowski M, Filipiak J, Karpinski G, Wretowski D, Rdzanek A, Huczek Z, Horszczaruk G, Kochman J, Rudowski R, Opolski G. Serum B-type natriuretic peptide levels on admission predict not only short-term death but also angiographic success of procedure in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Am H Journal.* 2004;148:655-62.
14. Dorobantu M, Fruntanela A. B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Left Ventricular (LV) Function in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI). *Maedica.* 2010;5:243-9.
15. McIlroy DR, Roubos N. Brain natriuretic peptide (BNP) as a biomarker of myocardial ischemia-reperfusion injury in cardiac transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24:Epub ahead to print.
16. Chaudhary K, Batchu S, Das D, Suresh M, Falck J, Graves J, Zeldin J, Seubert J. Role of B-type natriuretic peptide in epoxyeicosatrienoic acid-mediated improved post-ischaemic recovery of heart contractile function. *Cardiovascular Res.* 2009;83:362-70.

17. Sun Y, Yun Z, Yan M, Wu Y, Zheng X. B-Type Natriuretic Peptide-Induced Cardioprotection against Reperfusion Is Associated with Attenuation of Mitochondrial Permeability Transition. *Biol Pharm Bull.* 2009;32:1545-51.
18. Katayama T, Nakashima H, Yonekura T, Honda Y, Suzuki S, Yano K. Clinical significance of acute-phase brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction treated with direct coronary angioplasty. *J Cardiol.* 2003;42:195-200.
19. Szadkowska I, Polak L, Stepień H, Chizyński K. The relationship between early recanalization and serum NT-proBNP levels in patients with a first ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Acta Cardiol.* 2007;62:479-84.
20. Grabowski M, Kryzstof J, Lukasz A, Karpinski G, Huczek Z, Stolarz P, Spiewak M, Kochman M, Rudowski R, Opolski G. Admission B-type natriuretic peptide assessment improves early risk stratification by Killip classes and TIMI risk score in patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2007;115:386-90.
21. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Beckerath N, Nekolla S, Vogt W, Schwaiger M, Schömig A, Kastrati A. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide on Admission in Patients With Acute Myocardial Infarction and Correlation With Scintigraphic Infarct Size, Efficacy of Reperfusion, and Prognosis. *Am J Cardiol* 2006. 2006;97:1151-6.
22. Oduncu V, Erkol A, Tanalp A, Dünder C, Tanboğa I, Sirma D, Karagöz A, Karabay C, İzgi A, Pala S, Tigen K, Kirma C. In-hospital prognostic value of admission plasma B-type natriuretic peptide levels in patients undergoing primary angioplasty for acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Turk Soc Cardiol.* 2011;39:540-8.
23. Mega J, de Lemos J, Sabatine M, Murphy S, Rifai N, Gibson M, Antman E, Braunwald E. 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.
24. Bruder O, Jensen C, Jochims M, Farazandeh M, Barkhausen J, Schlosser T, Sabin G, Hunold P. Relation of B-type natriuretic peptide (BNP) and infarct size as assessed by contrast-enhanced MRI. *Int J Cardiol.* 2010;144:53-8.

25. Kruszewski K, Scott A, Barclay JL, Small GR, Croal BL, Møller JE, Oh JK, Hillis GS. Noninvasive assessment of left ventricular filling pressure after acute myocardial infarction: a prospective study of the relative prognostic utility of clinical assessment, echocardiography, and B-type natriuretic peptide. *Am H Journal* 2010;159:47-54.
26. Fazlinezhad A, Rezaeian M, Yousefzadeh H, Ghaffarzagdegan K, Khajedaluae M. Plasma Brain Natriuretic Peptide (BNP) as an Indicator of Left Ventricular Function, Early Outcome and Mechanical Complications after Acute Myocardial Infarction. *Cardiology*. 2011;5:77-83.
27. Suk M, Kiyuk C, Jinsoo M, Tae Hoon K, Yoon Seok K, Hun Jun P, Woo Seung S, Jong Min L, Pum-Joon K, Wook-Sung C and Ki-Bae S. Plasma B-type natriuretic peptide level can predict myocardial tissue perfusion in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Cor Artery Disease*. 2011;22:405-10.
28. Hong S, Hwang S, Yoon S, Lee S, Moon J, Kim K, Hong Y, Park H, Kim J, Jeong M, Cho J, Park J, Kang J. . Usefulness of Preprocedural N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Predicting Angiographic No-Reflow Phenomenon During Stent Implantation in Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2007;100:631-4.
29. Garcia A, Sitges M, Delgado V, Ortiz J, Vidal B, Poyatos S, Caralt M, Heras M, Bosch X, Azqueta M, Pare C., and Josep Brugada M, Ph. Relation of Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels on Admission for ST-Elevation Myocardial Infarction to Left Ventricular End-Diastolic Volume Six Months Later Measured by Both Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance. *Am J Cardiol* 2009;104:878-82.
30. Hillock RJ, Framptom CM, Yandle TG, Troughton RW, Lainchbury JG, Richards AM. B-type natriuretic peptide infusions in acute myocardial infarction. *Heart*. 2008;94:617-22.
31. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2002;106:2913-8.
32. Richards M, Nicholls G, Yandle N, Framptom C, Espiner E, Turner J, Buttimore R, Lainchbury J, Elliott J. . 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.

33. Agnieszka M, Mroczko B, Sobkowicz B, Włodzimierz J, Dobrzycki S, Waszkiewicz E, Kozieradzka A, Szmitkowski M. Admission B-type natriuretic peptide level predicts long-term survival in low risk ST-elevation myocardial infarction patients. *Kardiol Pol*. 2011;69:1008-14.

34. Young-Hoon J, Whan Lee C, Hong M, Kim J, Park S, Park S, Park C, Kim Y. Biomarkers on Admission for the Prediction of Cardiovascular Events After Primary Stenting in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Clin Cardiol*. 2008;31:572-9.

35. Omland T, Bonarjee S, Caidahl K, Terje Lie R, Dennis W, Nilsen T, Sundsfjord J, Dickstein K. Plasma Brain Natriuretic Peptide as an Indicator of Left Ventricular Systolic Function and Long-term Survival After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1996;93:1963-9.

36. Diagnostic Products Corporation. Inmulite 2000 NT-proBNP. 2006.

37. TIMI Study Groups. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I findings. *N Engl J Med*. 1985;321:932-6.

38. van 't Hof A, Suryapranata H, Hoorntje J, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic Assessment of Myocardial Reperfusion in Patients Treated With Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction : Myocardial Blush Grade. *Circulation*. 1998;97:2302-6.

39. Chesebro J, Roberts R. et al. Clinical findings through hospital discharge: Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation*. 1987;76:142-54.