

# NT-proBNP y variables ecocardiográficas en el infarto con elevación del ST tratado con angioplastia primaria: relación entre ambos y utilidad como predictores de remodelado ventricular

José López Haldón<sup>a</sup>, Mónica Fernández Quero<sup>a</sup>, Fernando Mancha<sup>b</sup>, José A. Urbano<sup>a</sup>, Agustín Guisado<sup>a</sup>, Manuel Villa<sup>a</sup>, Juan I. Valle<sup>a</sup>, María J. Rodríguez Puras<sup>a</sup>, Sara Ballesteros<sup>a</sup>, Francisco López Pardo<sup>a</sup>, Luis Díaz de la Llera<sup>a</sup>, Ángel Sánchez González<sup>a</sup> y Ángel Martínez Martínez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Área del Corazón. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

<sup>b</sup>Servicio de Bioquímica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

**Introducción y objetivos.** Estudiar el valor del fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y del ecocardiograma para predecir remodelado tras infarto y relacionar el NT-proBNP con el ecocardiograma al alta y en fase crónica.

**Métodos.** Estudiamos a 159 pacientes con infarto tratados con angioplastia primaria. Se determinó el NT-proBNP al ingreso, al alta y al sexto mes. Se hizo ecocardiograma al alta y al sexto mes.

**Resultados.** Treinta y un pacientes (19,5%) sufrieron remodelado. Al alta se asociaron con remodelado: el cociente entre velocidades E y A del llenado mitral (E/A), la velocidad sistólica del anillo mitral (Sm), la velocidad diastólica precoz del anillo mitral (Em), el cociente entre onda E del llenado mitral y velocidad diastólica precoz del anillo mitral (E/Em), el volumen auricular izquierdo (VAI), los volúmenes telediastólico (VTD) y telesistólico (VTS) ventriculares izquierdos y el NT-proBNP al alta. De ellas, sólo el E/Em fue predictor independiente de remodelado (*odds ratio* [OR] = 1,143; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,039-1,258;  $p = 0,006$ ). Al alta, el NT-proBNP se correlacionó con el VTD, el VTS, la fracción de eyección (FE) y el E/Em. Al sexto mes, había similar correlación con volúmenes ventriculares y FE, mejoró la correlación con el E/Em ( $r = 0,47$  frente a  $r = 0,69$ ) y apareció correlación modesta con el VAI ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,001$ ).

**Conclusiones.** El cociente E/Em es el mejor predictor ecocardiográfico de remodelado tras infarto. El NT-proBNP pierde valor predictor al considerarlo junto con el ecocardiograma. El NT-proBNP se correlaciona igualmente con volúmenes ventriculares y FE al alta y al sexto mes, mientras que la correlación con el cociente E/Em y el VAI es más relevante al sexto mes.

**Palabras clave:** Infarto de miocardio. Péptidos natriuréticos. Ecocardiografía.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1009-12

Correspondencia: Dr. J. López-Haldón.  
Área del Corazón. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.  
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.  
Correo electrónico: josee.lopez.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 23 de noviembre de 2009.  
Aceptado para su publicación el 24 de marzo de 2010.

## Value of NT-ProBNP Level and Echocardiographic Parameters in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Angioplasty: Relationships Between These Variables and Their Usefulness as Predictors of Ventricular Remodeling

**Introduction and objectives.** To assess the value of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) measurement and echocardiography for predicting ventricular remodeling after myocardial infarction and to investigate relationships between the NT-proBNP level and echocardiographic parameters at discharge and in the medium term.

**Methods.** The study involved 159 patients with myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. The NT-proBNP level was measured on admission, at discharge and after 6 months. Echocardiography was performed at discharge and after 6 months.

**Results.** Overall, 31 patients (19.5%) demonstrated remodeling. At discharge, the variables associated with remodeling were: mitral inflow E-wave-to-A-wave velocity ratio (E/A), systolic mitral annulus velocity (Sm), early diastolic mitral annulus velocity (Em), the mitral inflow E wave to early diastolic mitral annulus velocity ratio (E/Em), left atrial volume (LAV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), and discharge NT-proBNP level. Only E/Em was an independent predictor of ventricular remodeling (*odds ratio* [OR]=1.143; 95% confidence interval [CI], 1.039-1.258;  $P=.006$ ). At discharge, correlations were observed between the NT-proBNP level and LVEDV, LVESV, ejection fraction (EF) and E/Em. At 6 months, correlations with ventricular volumes and EF were unchanged, the correlation with E/Em was better ( $r=0.47$  vs.  $r=0.69$ ), and a modest correlation with LAV developed ( $r=0.43$ ;  $P=.001$ ).

**Conclusions.** The E/Em ratio was the best echocardiographic predictor of left ventricular remodeling after myocardial infarction. The NT-proBNP level had no additional predictive value over echocardiography. Correlations between the NT-proBNP level and ventricular volumes and EF at discharge and 6 months were similar, while correlations with E/Em and LAV were better at 6 months.

## ABREVIATURAS

ACP: angioplastia coronaria percutánea.  
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.  
NT-proBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral.  
RVI: remodelado ventricular izquierdo.  
VTD: volumen telediastólico.  
VTS: volumen telesistólico.

**Key words:** *Myocardial infarction. Natriuretic peptides. Echocardiography.*

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de remodelado ventricular izquierdo (RVI) tras infarto de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) es un predictor de insuficiencia cardíaca y muerte<sup>1</sup>. Tradicionalmente la fracción de eyección (FE) ha sido el parámetro ecocardiográfico más utilizado para predecir la evolución de los pacientes que sufren IAMCEST<sup>2</sup>. La cuantificación de la presión de llenado izquierda mediante el cociente entre velocidad precoz del llenado mitral y velocidad diastólica precoz del anillo mitral (E/Em) puede ser mejor predictor de RVI que la FE<sup>3</sup>. Son pocos y con escasos pacientes los trabajos que han estudiado el valor pronóstico del ecocardiograma en pacientes con IAMCEST.

El péptido natriurético cerebral (BNP) y el fragmento aminoterminal del propéptido (NT-proBNP) se segregan por los cardiomiocitos en respuesta al estiramiento y aumentan cuando hay disfunción ventricular<sup>4</sup>, pero en sus valores plasmáticos también pueden influir la edad, el sexo, la obesidad o la insuficiencia renal. La correlación con los parámetros de función ventricular no es muy intensa, y hay una «zona gris» en la que el valor del BNP no permite confirmar o descartar disfunción ventricular<sup>5</sup>. Estos péptidos poseen valor pronóstico en pacientes con IAMCEST<sup>6</sup>. Hay pocos trabajos que comparen el valor predictivo de estos péptidos con las variables de función ventricular obtenidas mediante ecocardiografía tras IAMCEST<sup>7</sup>. No se ha estudiado la correlación entre estos péptidos y la función ventricular en distintos momentos tras IAMCEST.

Los objetivos del estudio son: *a)* determinar si el NT-proBNP es útil para predecir RVI cuando se incorpora a las medidas de función ventricular obtenidas mediante ecocardiografía, y *b)* estudiar la

correlación entre las concentraciones de NT-proBNP y la función ventricular en dos momentos tras el IAMCEST: al alta y en una fase crónica posterior.

## MÉTODOS

### Pacientes

El Hospital Universitario Virgen del Rocío posee un programa de angioplastia coronaria percutánea (ACP) primaria que funciona sin interrupciones todo el año. Se incluyó de forma prospectiva y consecutiva a los pacientes sometidos a ACP primaria entre enero de 2007 y abril de 2008. Se realizaron 222 ACP primarias a otros tantos pacientes con IAMCEST. Se consideró IAMCEST cuando se cumplieran los siguientes criterios: dolor torácico isquémico  $\geq 30$  min y elevación del ST  $> 1$  mm en al menos dos derivaciones contiguas de las extremidades o  $> 2$  mm en al menos dos derivaciones contiguas precordiales, sin normalización con nitroglicerina. Los criterios de exclusión fueron: negativa a firmar el consentimiento, imposibilidad para determinar una arteria causal del infarto, ACP no exitosa, presencia de otra enfermedad cardíaca significativa (valvulopatía, miocardiopatía o enfermedad pericárdica) o enfermedad no cardíaca que limitase la expectativa de vida. De las 222 ACP primarias, 213 (96%) resultaron exitosas. Se consideró ACP exitosa si quedaba una estenosis residual  $< 30\%$  sobre la arteria causal, con un flujo TIMI 3. De las 213 ACP primarias exitosas, 8 pacientes (3,7%) fallecieron durante el ingreso y no se incluyó a 11 por no disponer de muestra de sangre en el momento de la ACP. Los 194 pacientes restantes fueron dados de alta y seguidos para estudio. En los 6 meses entre el alta y el segundo control ecocardiográfico, 16 pacientes fueron excluidos por: muerte súbita (1), reinfarto (5), reestenosis con expresión clínica (7) y progresión de enfermedad con expresión clínica (3). De los 178 pacientes restantes, no se dispuso del segundo estudio ecocardiográfico de 14 pacientes por pertenecer a otra área hospitalaria y de 5 pacientes porque rehusaron el seguimiento. La población final que formó parte del estudio fue 159 pacientes. El diseño del estudio fue aprobado por la comisión ética del hospital.

### Extracción de sangre y medida del NT-proBNP

Se extrajo sangre para medir NT-proBNP en tres momentos: antes del intervencionismo, al alta hospitalaria y al sexto mes tras el evento. Se utilizó técnica de enzimoinmunoanálisis (Elecsys 2100, Roche Diagnostics).

## Estudio ecocardiográfico

A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma transtorácico al alta y al sexto mes. Sendos estudios coincidieron con la extracción de sangre para medir NT-proBNP. Los estudios se realizaron con un ecocardiógrafo iE33 (Philips). Las imágenes se grabaron en formato DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) para posterior cuantificación, que realizó un cardiólogo acreditado en ecocardiografía avanzada por la Sociedad Española de Cardiología. En cada estudio se registraron: las velocidades E y A del llenado mitral y el cociente entre ambas (E/A), la velocidad de propagación del flujo mitral (Vp), el cociente E/Vp, las velocidades sistólica (Sm), diastólica precoz (Em) y diastólica tardía (Am) con Doppler tisular del anillo mitral septal, y el volumen auricular izquierdo indexado por la superficie corporal ( $m^2$ ) (VAI). En el caso de detectarse insuficiencia mitral, ésta se cuantificó mediante el orificio regurgitante efectivo utilizando el método PISA (Proximal Isovelocity Surface Area)<sup>8</sup>. Tras estos registros, se inyectaron en todos los estudios uno o dos bolos de 0,5 ml de contraste (SonoVue®, Rovi) y se capturó una secuencia de vídeo para determinar, mediante el método de Simpson biplano, los volúmenes telediastólico (VTD) y telesistólico (VTS), ambos indexados por la superficie corporal ( $m^2$ ) y la FE del ventrículo izquierdo. Teniendo en cuenta la metodología de estudios previos que analizan el RVI tras ACP primaria, se consideró remodelado si había un incremento  $\geq 20\%$  del VTD en el ecocardiograma del sexto mes respecto al ecocardiograma al alta<sup>9,10</sup>. Se inyectó contraste en todos los estudios con la finalidad de reducir al mínimo la variabilidad en la medida de los volúmenes ventriculares, hecho demostrado con el contraste incluso en pacientes con buena definición de bordes endocárdicos en el estudio basal<sup>11</sup>. El contraste Sonovue® contiene hexafluoruro de azufre y está contraindicado en pacientes con «infarto de miocardio en evolución o en curso»<sup>12</sup>. Realizamos el primer ecocardiograma el día que el paciente recibía el alta hospitalaria —mediana, 5 [intervalo intercuartílico, 4-10] días—, es decir, una vez superada la fase aguda y en situación clínica y hemodinámica estable. Otros trabajos recientes han utilizado este contraste el quinto día tras infarto y resultó seguro<sup>13</sup>. Se siguió a todos los pacientes clínica y electrocardiográficamente durante el estudio. El seguimiento clínico estrecho se prolongó al menos 30 min tras finalizar el estudio.

## Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y las categóricas, como

frecuencias en porcentajes. Para comparar las variables cualitativas se utilizó el test de la  $\chi^2$ . Las variables cuantitativas se compararon mediante prueba de la t de Student para muestras independientes. Para el análisis multivariable de predicción de remodelado, se aplicó una regresión logística binaria por pasos hacia adelante. La correlación entre los valores de NT-proBNP y las medidas ecocardiográficas se hizo mediante el coeficiente r de Pearson.

## RESULTADOS

La media de edad de los 159 pacientes incluidos fue  $60 \pm 11$  (intervalo, 35-83) años, y hubo 25 mujeres (15,7%). La media de tiempo de isquemia (inicio de síntomas-balón) fue  $202 \pm 118$  min. De estos 159 pacientes, 31 (19,5%) sufrieron RVI. La mediana de tiempo del primer estudio ecocardiográfico respecto al evento del IAMCEST fue de 5 [4-10] días y la del segundo estudio, 199 [174-218] días. La tabla 1 muestra las características clínicas y demográficas basales. Los pacientes que sufrieron RVI presentaron mayor frecuencia de lesión causal en la arteria descendente anterior (ADA) (el 63 frente al 30%;  $p = 0,001$ ) y mayor tamaño del infarto cuantificado mediante el valor máximo de la troponina T ( $9,9 \pm 7,23$  frente a  $4,11 \pm 3,57$  ng/ml;  $p = 0,001$ ). Asimismo, los pacientes que sufrieron RVI mostraron una tendencia no significativa a un mayor tiempo de isquemia ( $186,2 \pm 109,3$  frente a  $264,6 \pm 172,2$  min;  $p = 0,079$ ). Sorprendentemente, entre los pacientes que sufrieron RVI había un menor porcentaje de fumadores que entre los que no lo sufrieron (el 32 frente al 63%;  $p = 0,003$ ).

### Papel de la ecocardiografía y del NT-proBNP antes del alta para predecir remodelado ventricular izquierdo

El uso de contraste resultó seguro. Sólo hubo 2 reacciones: una consistente en hipotensión que remontó con suero salino y otra de prurito y eritema en palmas de manos autolimitados.

La FE media al alta fue del  $58\% \pm 11\%$  (intervalo, 26%-88%). Treinta y ocho pacientes (24%) presentaron al alta una FE  $< 50\%$  y 12 (7,5%) mostraron una FE  $< 40\%$ . La tabla 2 recoge las diferencias entre pacientes que sufrieron RVI y los que no respecto a variables ecocardiográficas al alta. Los pacientes que tuvieron RVI mostraron una relación E/A mayor ( $1,2 \pm 0,8$  frente a  $1,1 \pm 0,4$ ;  $p = 0,005$ ), menor velocidad Sm ( $6,4 \pm 1,7$  frente a  $7,1 \pm 1,3$  cm/s;  $p = 0,043$ ), menor velocidad Em ( $5,2 \pm 1,5$  frente a  $6,5 \pm 1,5$  cm/s;  $p = 0,001$ ), mayor cociente E/Em ( $17,9 \pm 8,5$  frente a  $13 \pm 4,2$ ;  $p = 0,001$ ), mayor VAI ( $30,2 \pm 10,4$  frente a  $27,9 \pm 7,7$  ml/ $m^2$ ;  $p = 0,014$ ), mayor VTD ( $57,1 \pm 15,2$  frente a  $56,2 \pm$

**TABLA 1. Características basales en los 2 grupos**

|   | Sin remodelado (n = 128) | Remodelado (n = 31) | p      |
|---|--------------------------|---------------------|--------|
| Edad (años)   | 58,7 ± 10,7              | 61,9 ± 11,8         | 0,8    |
| Mujeres   | 21 (16)                  | 4 (13)              | 0,63   |
| Hipertensión arterial   | 49 (39)                  | 16 (53)             | 0,14   |
| Diabetes mellitus   | 31 (24)                  | 5 (17)              | 0,38   |
| Tabaquismo  | 80 (63)                  | 10 (32)             | 0,003  |
| Enfermedad coronaria previa (infarto previo, estenosis > 50%) | 10 (8)                   | 2 (7)               | 0,82   |
| Infarto previo  | 8 (6)                    | 1 (3)               | 0,53   |
| Enfermedad de al menos dos vasos                              | 53 (41)                  | 16 (52)             | 0,3    |
| Vaso causal   |                          |                     |        |
| ADA   | 38 (30)                  | 19 (63)             | 0,001* |
| ACX   | 19 (15)                  | 2 (6)               |        |
| ACD   | 70 (55)                  | 11 (35)             |        |
| Tiempo síntomas-balón (min)                                   | 186,2 ± 109,3            | 264,6 ± 172,2       | 0,08   |
| TnT máxima (ng/ml)  | 4,11 ± 3,57              | 9,9 ± 7,23          | 0,001  |
| IECA o ARA-II al alta   | 117 (92)                 | 30 (97)             | 0,37   |
| Bloqueador beta al alta                                       | 122 (95)                 | 29 (90)             | 0,27   |
| Estatina al alta  | 125 (98)                 | 31 (100)            | 0,39   |

ACD: arteria coronaria derecha; ACX: arteria circunfleja; ADA: arteria descendente anterior; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina.

\*ADA frente a otro vaso.

Las variables cualitativas se expresan como n (%) y las cuantitativas, como media ± desviación estándar.

**TABLA 2. Diferencias entre las variables ecocardiográficas al alta y los valores de NT-proBNP al ingreso y al alta entre los pacientes que no sufrieron remodelado ventricular izquierdo y los que sí**

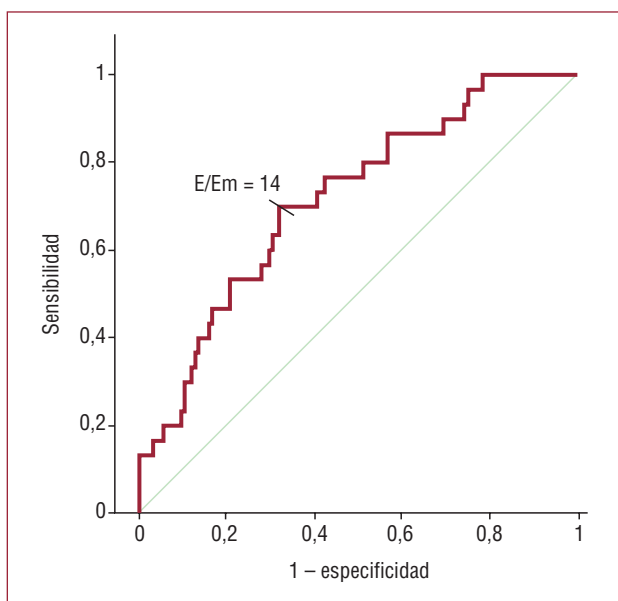
|                                     | Sin remodelado (n = 128) | Remodelado (n = 31) | p     |
|-------------------------------------|--------------------------|---------------------|-------|
| E mitral (cm/s)                     | 80 ± 17                  | 84 ± 21             | 0,58  |
| A mitral (cm/s)                     | 77 ± 22                  | 79 ± 27             | 0,11  |
| E/A                                 | 1,1 ± 0,4                | 1,2 ± 0,8           | 0,005 |
| TDE (ms)                            | 195 ± 50                 | 181 ± 59            | 0,32  |
| TRIVI                               | 106 ± 22                 | 108 ± 28            | 0,26  |
| Vp (cm/s)                           | 46 ± 17                  | 51 ± 25             | 0,14  |
| E/Vp                                | 2 ± 0,8                  | 1,9 ± 0,9           | 0,77  |
| Sm (cm/s)                           | 7,1 ± 1,3                | 6,4 ± 1,7           | 0,043 |
| Em (cm/s)                           | 6,5 ± 1,5                | 5,2 ± 1,5           | 0,001 |
| Am (cm/s)                           | 77 ± 22                  | 79 ± 27             | 0,61  |
| E/Em                                | 13 ± 4,2                 | 17,9 ± 8,5          | 0,001 |
| VAI indexado (ml/m <sup>2</sup> )   | 28 ± 8                   | 30 ± 10             | 0,014 |
| VTDVI indexado (ml/m <sup>2</sup> ) | 56 ± 11                  | 57 ± 15             | 0,019 |
| VTSVI indexado (ml/m <sup>2</sup> ) | 23 ± 10                  | 28 ± 13             | 0,027 |
| FE (%)                              | 60 ± 11                  | 53 ± 13             | 0,14  |
| Insuficiencia mitral                |                          |                     |       |
| No                                  | 111 (87)                 | 24 (77)             | 0,364 |
| ORE < 0,2 cm <sup>2</sup>           | 13 (10)                  | 6 (19)              |       |
| ORE ≥ 0,2 cm <sup>2</sup>           | 4 (3)                    | 1 (3)               |       |
| NT-proBNP ingreso (pg/ml)           | 374 ± 799                | 460 ± 941           | 0,66  |
| NT-proBNP alta (pg/ml)              | 945 ± 1.630              | 1.957 ± 2.000       | 0,016 |

Am: velocidad A del anillo mitral septal; E/A: cociente entre velocidades E y A del llenado mitral; Em: velocidad E del anillo mitral septal; FE: fracción de eyección; ORE: orificio regurgitante efectivo; Sm: velocidad S del anillo mitral septal; TDE: tiempo de desaceleración onda E mitral; TRIVI: tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo; VAI: volumen auricular izquierdo; Vp: velocidad de propagación del llenado mitral precoz con M-color; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

11,3 ml/m<sup>2</sup>; p = 0,019) y mayor VTS (27,6 ± 13,4 frente a 22,8 ± 9,9 ml/m<sup>2</sup>; p = 0,027). Los pacientes con RVI también mostraron valores más altos de NT-proBNP al alta (1.957 ± 2.000 frente a 945 ± 1.630 pg/ml; p = 0,016). Esta diferencia no se apreció en el NT-proBNP medido antes de la ACP.

Introduciendo las variables ecocardiográficas asociadas con remodelado y el NT-proBNP al alta en un análisis de regresión logística, el único parámetro que conservó valor predictivo independiente fue el cociente E/Em (*odds ratio* [OR] = 1,143; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,039-1,258;



**Fig. 1.** Curva ROC para valores de E/Em al alta respecto al desarrollo de remodelado de ventrículo izquierdo. Área bajo la curva, 0,72 (intervalo de confianza del 95%, 0,62-0,82;  $p = 0,001$ ).

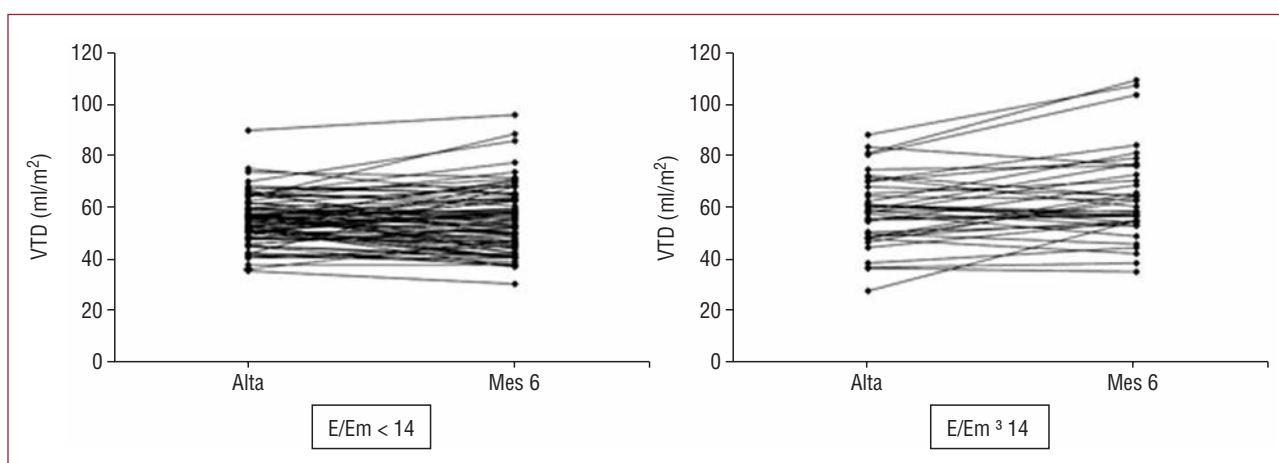
$p = 0,006$ ). Se calculó la curva de características operador-receptor (ROC) para estimar el mejor punto de corte del cociente E/Em para predecir RVI (fig. 1). El área bajo la curva fue de 0,72 (IC del 95%, 0,62-0,82;  $p = 0,001$ ) y el valor E/Em con mayor exactitud para predecir RVI resultó ser 14, con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 68%. En la figura 2 puede apreciarse que entre los pacientes con un E/Em  $\geq 14$  había más casos de aumento del VTD, mientras que en la mayoría de los pacientes con cociente E/Em  $< 14$ , el VTD se mantuvo estable en la evolución.

La tabla 3 recoge las variables ecocardiográficas y el NT-proBNP medidos al sexto mes. Los pacientes que sufrieron RVI no sólo mostraron un mayor VTD del ventrículo izquierdo (54 frente a 75 ml/m<sup>2</sup>;  $p = 0,001$ ), sino que el VTS también fue mayor, el doble ( $21 \pm 11$  frente a  $40 \pm 18$  ml/m<sup>2</sup>), y la FE se redujo (el 63 frente al 49%;  $p = 0,001$ ). Los pacientes con RVI presentaron también en el control al sexto mes un cociente E/Em mayor, un mayor VAI y cifras de NT-proBNP muy superiores que los pacientes sin remodelado.

**TABLA 3. Valores de las variables ecocardiográficas y NT-proBNP medidos al sexto mes**

|                                     | Sin remodelado (n = 128) | Remodelado (n = 31) | p     |
|-------------------------------------|--------------------------|---------------------|-------|
| VTDVI indexado (ml/m <sup>2</sup> ) | 54 $\pm$ 13              | 75 $\pm$ 18         | 0,001 |
| VTSVI indexado (ml/m <sup>2</sup> ) | 21 $\pm$ 11              | 40 $\pm$ 18         | 0,001 |
| FE (%)                              | 63 $\pm$ 11              | 49 $\pm$ 12         | 0,001 |
| E/Em                                | 13 $\pm$ 5,3             | 17,6 $\pm$ 8,5      | 0,024 |
| VAI indexado (ml/m <sup>2</sup> )   | 31 $\pm$ 9               | 38 $\pm$ 13         | 0,034 |
| NT-proBNP sexto mes (pg/ml)         | 393 $\pm$ 622            | 1.409 $\pm$ 1.967   | 0,012 |

Em: velocidad E del anillo mitral septal; FE: fracción de eyección; VAI: volumen auricular izquierdo; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.



**Fig. 2.** Cambios en el volumen telediastólico (VTD) en pacientes con cociente E/Em  $< 14$  y  $\geq 14$ .

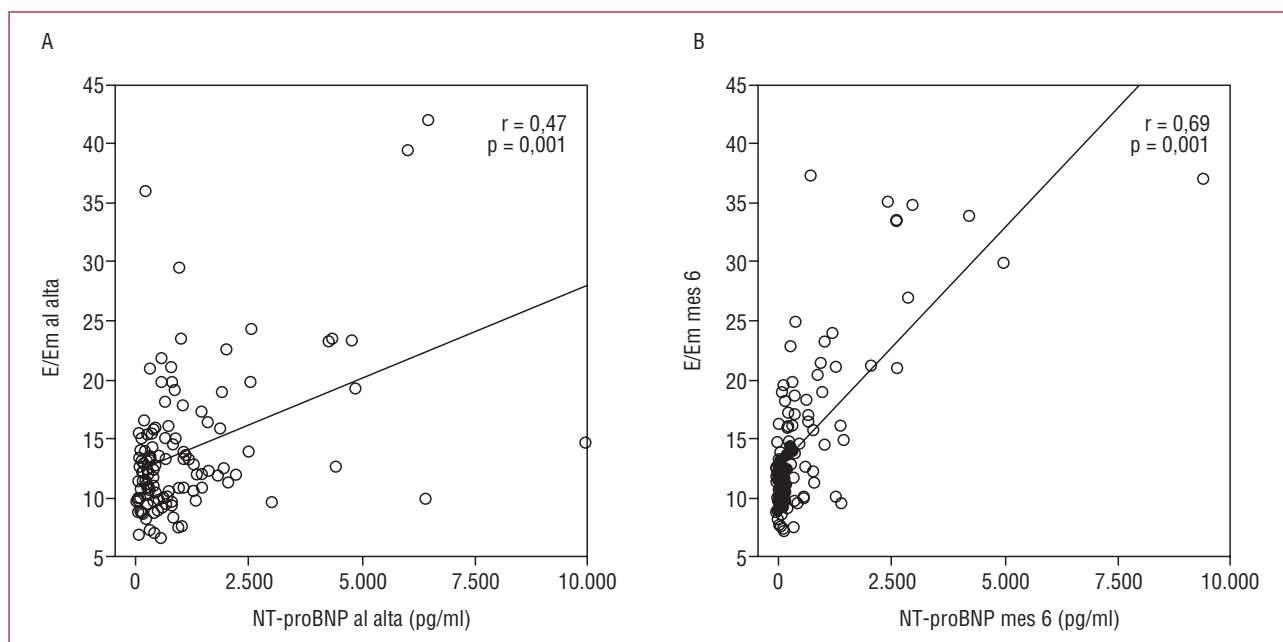


Fig. 3. Correlación entre el cociente E/Em y el NT-proBNP. A: en el momento al alta. B: al sexto mes.

**TABLA 4. Coeficiente de correlación de Pearson entre variables ecocardiográficas y NT-proBNP al alta y al sexto mes**

|                | NT-proBNP al alta |       | NT-proBNP al sexto mes |       |
|----------------|-------------------|-------|------------------------|-------|
|                | r                 | p     | r                      | p     |
| VTDVI indexado | 0,49              | 0,001 | 0,47                   | 0,001 |
| VTSVI indexado | 0,61              | 0,001 | 0,64                   | 0,001 |
| FE             | -0,41             | 0,001 | -0,49                  | 0,001 |
| E/A            | 0,33              | 0,001 | 0,55                   | 0,001 |
| TDE            | -0,11             | NS    | -0,23                  | 0,043 |
| E/Em           | 0,47              | 0,001 | 0,69                   | 0,001 |
| VAI indexado   | 0,17              | 0,09  | 0,43                   | 0,001 |

E/A: cociente entre velocidades E y A del llenado mitral; Em: velocidad E del anillo mitral septal; FE: fracción de eyección; NS: sin significación estadística; TDE: tiempo de desaceleración onda E mitral; VAI: volumen auricular izquierdo; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

### Correlación entre NT-proBNP y las variables ecocardiográficas

Estudiamos la correlación entre el NT-proBNP y las variables ecocardiográficas en dos momentos tras el IAMCEST: al alta (fase subaguda) y al sexto mes (fase crónica). La tabla 4 recoge los valores obtenidos de las distintas correlaciones, cuantificadas mediante el coeficiente r de Pearson. Tanto en la fase subaguda como en la crónica tras el IAMCEST, hubo una correlación similar del NT-proBNP con los volúmenes y la FE del ventrículo izquierdo, que resultó más intensa en el VTS ( $r = 0,61$  y  $r = 0,64$  al

alta y al sexto mes respectivamente). Cuando se analizó la correlación del NT-proBNP con los parámetros ecocardiográficos que estiman la presión de llenado izquierda, se apreció ausencia de correlación con el VAI en la ecografía al alta, mientras que en la fase crónica sí hubo correlación, aunque no intensa ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,001$ ). El cociente E/Em presentó correlación con el NT-proBNP tanto al alta como al sexto mes, y destaca una correlación más intensa en la fase crónica respecto al alta ( $r = 0,69$  y  $r = 0,47$  respectivamente) (fig. 3).

### Variabilidad en el observador

Para analizar la variabilidad del observador se consideró a los primeros 15 pacientes, a quienes el ecocardiografista realizó en dos días distintos cuantificación del VTD y VTS del ventrículo izquierdo, así como del cociente E/Em. La segunda medida de cada variable fue ciega respecto a la primera. La variabilidad entre observadores para el VTD fue del 5%; para el VTS, del 4%, y para el cociente E/Em, del 4%.

## DISCUSIÓN

### Utilidad de las variables ecocardiográficas y NT-proBNP como predictores de remodelado

En nuestra cohorte, al considerar las mediciones realizadas en el ecocardiograma al alta junto con los valores de NT-proBNP al ingreso y al alta, el único predictor independiente de remodelado fue el

cociente E/Em. Es conocido que entre los mecanismos fisiopatológicos por los que se produce remodelado tras infarto, la alteración en las propiedades diastólicas del ventrículo es fundamental<sup>14</sup>. La ecocardiografía es una técnica ampliamente disponible que permite valorar de una manera no invasiva la función diastólica. Antes del advenimiento del Doppler tisular ya se sabía que un tiempo de desaceleración del llenado mitral precoz acortado era predictor de remodelado<sup>15</sup>. Posteriormente, la aparición del Doppler tisular, y en concreto de la medida del cociente E/Em, nos ha permitido estimar con menor dependencia de las condiciones de carga la presión de llenado ventricular. Un cociente E/Em > 15 parece identificar a pacientes con presión de llenado izquierda elevada<sup>16</sup>. Sin embargo, la utilidad del cociente E/Em para estimar la presión de llenado ventricular adolece de limitaciones. Existe también una «zona de grises» cuando la razón E/Em se sitúa entre 8 y 15<sup>16</sup>. También se ha descrito menor exactitud en los pacientes con FE conservada (> 50%)<sup>17</sup>. El objetivo de nuestro estudio no era valorar la correlación E/Em con la presión de llenado ventricular, sino estudiar la utilidad de este cociente en la predicción de RVI tras IAMCEST. Observamos que el cociente E/Em fue un predictor independiente de RVI. El valor E/Em con la mayor exactitud pronóstica para RVI fue 14. Hillis et al<sup>18</sup> apreciaron en una serie de 47 pacientes con infarto que el cociente E/Em septal fue el principal predictor de remodelado, y 15 fue el mejor punto de corte, cifra cercana al valor obtenido en nuestro estudio. Para este valor E/Em de 14 obtenido por nosotros, la sensibilidad y la especificidad fueron del 70 y el 68% respectivamente, cifras no óptimas. Esto indica que, al igual que para la determinación de la presión de llenado izquierda, existiría una «zona de grises» para el uso del cociente E/Em para predecir RVI.

Al igual que en otros trabajos<sup>19</sup>, en nuestra serie los pacientes que sufrieron RVI presentaban valores más elevados de NT-proBNP al alta hospitalaria. Sin embargo, no hubo tal asociación entre RVI y el NT-proBNP medido al ingreso. Esta diferencia se ha observado en estudios que demuestran que el momento óptimo para obtener el valor de NT-proBNP con mejor poder predictivo de muerte o disfunción ventricular tras un infarto no es al ingreso, sino entre el tercero y el quinto día tras el infarto<sup>20</sup>.

Pocos estudios han analizado el valor predictor en el desarrollo de remodelado tras IAMCEST que el NT-proBNP posee cuando se analiza junto con las variables ecocardiográficas. Cerisano et al<sup>7</sup> encontraron que el tiempo de desaceleración de la onda E mitral es mejor que el BNP para predecir remodelado tras infarto. Por el contrario, esta superioridad del Doppler frente al BNP no se ha docu-

mentado en otros trabajos<sup>21</sup>. Nuestro trabajo es el primero en comparar el cociente E/Em con el NT-proBNP para predecir remodelado tras IAMCEST, y se observa que el cociente E/Em es mejor predictor. Una explicación para ello podría ser que el NT-proBNP tras infarto no sólo se eleva por el estiramiento de los miocitos producido por unas presiones de llenado elevadas, sino que también lo hace por la isquemia<sup>4</sup>.

La insuficiencia mitral isquémica tras infarto ha sido señalada como una variable pronóstica de remodelado<sup>22</sup>. Sin embargo, en nuestra serie la presencia de insuficiencia mitral al alta no predijo RVI. Ennezat et al<sup>23</sup> apreciaron que tras un infarto la insuficiencia mitral en el ecocardiograma al alta no se asociaba a remodelado, mientras que sí había asociación cuando se cuantificaba la insuficiencia mitral a los 3 meses del infarto<sup>23</sup>.

### **Correlación NT-proBNP y variables ecocardiográficas antes del alta y en fase crónica tras IAMCEST**

Nuestro estudio es el primero en comparar la correlación entre los péptidos natriuréticos y las variables ecocardiográficas que cuantifican la función ventricular en distintos momentos tras un infarto. En nuestra serie, la correlación del NT-proBNP con la FE y los volúmenes del ventrículo izquierdo fue similar al alta y en fase crónica. De entre estas variables, la correlación más intensa resultó, tanto en la fase subaguda como en la crónica, para el VTS. Esta mejor correlación entre BNP y VTS ha sido descrita en otros estudios<sup>24</sup>. La correlación del NT-proBNP con las variables ecocardiográficas que cuantifican la presión de llenado izquierda, fundamentalmente el cociente E/Em y el VAI, fue mejor en la fase crónica que en la fase subaguda tras el infarto. El VAI no presentó correlación con el NT-proBNP en fase subaguda, mientras que sí lo hizo en fase crónica, aunque no de una manera intensa. Esta diferencia posiblemente se deba a que en la fase subaguda no haya transcurrido suficiente tiempo para que la elevación de presión de llenado dilate la aurícula. El cociente E/Em, que refleja la presión de llenado izquierda en el momento del estudio, mostró correlación con el NT-proBNP tanto en fase subaguda como en la crónica. Aun así, esta correlación fue más intensa en la fase crónica ( $r = 0,69$ ) que al alta ( $r = 0,47$ ). La posible explicación a esta observación puede ser que el NT-proBNP en fase subaguda no sólo esté influido por la presión de llenado ventricular, sino también por la isquemia. Es decir, a diferencia del cociente E/Em, el NT-proBNP es más un marcador de enfermedad cardíaca que de aumento de presión de llenado izquierda<sup>25</sup>.

Es de destacar que entre los pacientes que no sufrieron RVI había un menor porcentaje de fumadores. Es evidente que los fumadores están expuestos a mayor riesgo de infarto y muerte cardiovascular. Sin embargo, diversos estudios han apreciado que los fumadores tienen menor mortalidad cuando sufren IAMCEST, especialmente si se someten a terapia de reperfusión<sup>26,27</sup>. Este hecho, descrito como «paradoja del tabaco», se ha explicado generalmente porque la variable tabaco actuaría como «factor de confusión», de manera que los fumadores suelen ser más jóvenes y tener asociados menos factores de riesgo<sup>27</sup>. Sin embargo, algunos autores apuntan la posibilidad de un menor daño microvascular en los fumadores<sup>28</sup>.

### Limitaciones

Este estudio se basa en un objetivo subrogado como es el RVI, en lugar de utilizar objetivos clínicos como muerte o insuficiencia cardiaca, para lo que se habría necesitado una población mayor y un seguimiento más largo para obtener resultados.

Los pacientes de nuestra serie presentaron una FE media normal antes del alta (58%), aunque la cuarta parte mostró una FE reducida (< 50%). El uso de ACP primaria como terapia de reperfusión probablemente contribuyó a que la FE al alta fuese buena. Además, al ser el objetivo el RVI a los 6 meses, se excluyó a los pacientes que fallecieron en ese tiempo, así como los que sufrieron reinfarcto o reestenosis. También es posible que no todos los casos con IAMCEST que acudieron al hospital fueran considerados para ACP primaria por los médicos de urgencias, y se podría haber desestimado esta terapia para pacientes de mayor riesgo, como los ancianos. Todo ello limita la extrapolación de los resultados obtenidos en nuestra serie a la población general con IAMCEST.

El número de pacientes que sufrieron RVI no fue elevado, y ello pudo limitar el poder estadístico para encontrar predictores de remodelado.

Sólo a los pacientes que presentaron recurrencia clínica de isquemia se les repitió el cateterismo. No se protocolizó un cateterismo de control al sexto mes a todos los pacientes para asegurar que, pese a la ausencia de síntomas, el remodelado no se debiera en parte a reestenosis o progresión de enfermedad coronaria.

### CONCLUSIONES

En pacientes con IAMCEST tratados con ACP primaria y que cursan sin complicaciones durante su hospitalización, de entre las variables en el ecocardiograma al alta, la medida del cociente E/Em es el mejor predictor de RVI. El NT-proBNP al alta,

aunque se relaciona con el desarrollo de remodelado, no añade valor predictivo independiente cuando se considera junto con el ecocardiograma. El NT-proBNP se correlaciona con los volúmenes y la FE del ventrículo izquierdo, de manera similar en las fases subaguda y crónica. Sin embargo, la correlación del NT-proBNP con las variables que cuantifican la presión de llenado izquierda, como el cociente E/Em y el VAI, es más relevante en la fase crónica que en la subaguda tras el infarto.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:569-82.
2. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, et al; CORE Study Investigators. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:30-6.
3. Hillis GS, Ujino K, Mulvagh SL, Hagen ME, Oh JK. Echocardiographic indices of increased left ventricular filling pressure and dilation after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:450-6.
4. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Circulation.* 1994;90:195-203.
5. Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6 Suppl F:15-26.
6. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al; Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;110:128-34.
7. Cerisano G, Pucci PD, Valenti R, Boddi V, Migliorini A, Tommasi MS, et al. Comparison of the usefulness of Doppler-derived deceleration time versus plasma brain natriuretic peptide to predict left ventricular remodeling after mechanical revascularization in patients with ST-elevation acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 2005;95:930-4.
8. Enriquez-Sarano M, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Effective regurgitant orifice area: a noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:443-51.
9. Bolognese L, Neskovic A, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation.* 2002;106:2351-7.
10. Mannaerts HF, Van der Heide JA, Kamp O, Stoel MG, Twisk J, Visser CA. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J.* 2004;25:680-7.
11. Nayyar S, Magalski A, Khumri TM, Idupulapati M, Stoner CN, Kusnetzky LL, et al. Contrast administration reduces



- interobserver variability in determination of left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular dysfunction and good baseline endocardial border delineation. *Am J Cardiol.* 2006;98:1110-4.
12. Hexafluoruro sulfúrico (SonoVue®): ficha técnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (Oct 2004). Disponible en: [http://www.aemps.es/fr/actividad/alertas/docs/sonoVue\\_ft.pdf](http://www.aemps.es/fr/actividad/alertas/docs/sonoVue_ft.pdf)
  13. Galema TW, Geleijnse ML, Yap SC, Van Domburg RT, Biagini E, Vletter WB, et al. Assessment of left ventricular ejection fraction after myocardial infarction using contrast echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9:250-4.
  14. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet.* 2006;367:356-67.
  15. Cerisano G, Bolognese L, Carrabba N, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D, et al. Doppler-derived mitral deceleration time. An early strong predictor of left ventricular remodeling after reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circulation.* 1999;99:230-6.
  16. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102:1788-94.
  17. Kidawa M, Coignard L, Drobinski G, Krzeminska-Pakula M, Thomas D, Komajda M, et al. Comparative value of tissue Doppler imaging and m-mode color Doppler mitral flow propagation velocity for the evaluation of left ventricular filling pressure. *Chest.* 2005;128:2544-50.
  18. Hillis GS, Ujino K, Mulvagh SL, Hagen ME, Oh JK. Echocardiographic indices of increased left ventricular filling pressure and dilation after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:450-6.
  19. Nilsson JC, Groenning BA, Nielsen G, Fritz-Hansen T, Trawinski J, Hildebrandt PR, et al. Left ventricular remodeling in the first year after acute myocardial infarction and the predictive value of N-terminal pro brain natriuretic peptide. *Am Heart J.* 2002;143:696-702.
  20. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, Davies JE, et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2000;21:1514-21.
  21. García-Álvarez A, Sitges M, Delgado V, Ortiz J, Vidal B, Poyatos S, et al. 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.
  22. Amigoni M, Meris A, Thune JJ, Mangalat D, Skali H, Bourgoun M, et al. Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function. *Eur Heart J.* 2007;28:326-33.
  23. Ennezat PV, Darchis J, Lamblin N, Tricot O, Elkohen M, Aumégeat V, et al; REVE Investigators. Left ventricular remodeling is associated with the severity of mitral regurgitation after inaugural anterior myocardial infarction —optimal timing for echocardiographic imaging. *Am Heart J.* 2008;155:959-65.
  24. Hirayama A, Yamamoto H, Sakata Y, Asakura M, Sakata Y, Fuji H, et al. Usefulness of plasma brain natriuretic peptide after acute myocardial infarction in predicting left ventricular dilatation six months later. *Am J Cardiol.* 2001;88:890-3.
  25. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Ambriz E, Patel R, Quinones MA, et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1223-6.
  26. Grines CL, Topol EJ, O'Neill WW, George BS, Kereiakes D, Phillips HR, et al. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation.* 1995;91:298-303.
  27. Weisz G, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, et al. Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction—the smoker's paradox revisited. *Am Heart J.* 2005;150:358-64.
  28. Albertal M, Cura F, Escudero AG, Thierer J, Trivi M, Padilla LT, et al; PREMIAR investigators. Mechanism involved in the paradoxical effects of active smoking following primary angioplasty: a subanalysis of the protection of distal embolization in high-risk patients with acute myocardial infarction trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008;9:810-2.