

NT-ProBNP: marcador biológico útil para monitorización del estado clínico y como factor pronóstico en pacientes ambulatorios portadores de insuficiencia cardíaca sistólica

Marcelo Valverde¹, Santiago Aclé², Gabriela Ormaechea³, Pablo Alvarez⁴,
Grupo Colaborativo UMIC

Resumen

Introducción. Los péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP) representan una herramienta de notable valor en el contexto de la insuficiencia cardíaca. El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad del NT-proBNP para la monitorización del estado clínico y como marcador pronóstico en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca sistólica (ICS), estableciendo un valor de corte de dicho marcador que permitiese predecir el riesgo de presentar eventos adversos.

Material y métodos. Se realizó un estudio longitudinal prospectivo y analítico, de una cohorte de 74 pacientes con ICS (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FEVI <40%) pertenecientes a la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). El estudio constó de dos etapas analíticas separadas por un período de seguimiento de 18 meses. En cada consulta un médico del área asistencial consignó el estado clínico del paciente, la determinación de los valores de NT-proBNP y el cálculo de la FEVI por ecocardiografía en la primera consulta (t0) y en la evolución (t1). Se analizaron las variables: clase funcional (CF), FEVI y concentración de NT-proBNP al inicio del estudio (t0) y en la evolución (t1), así como la relación entre las mismas, y el desarrollo de eventos adversos durante el seguimiento. Para la determinación del punto de corte se calcularon medidas de sensibilidad y especificidad mediante la utilización de curvas ROC.

Resultados. Se objetivó una relación entre los valores de NT-proBNP y la CF con valores progresivamente mayores de NT-proBNP en pacientes con peor CF. La media de NT-proBNP (pg/ml) para los pacientes con FEVI <35% fue de $1700,8 \pm 168,2$ (t0) y $1313,0 \pm 169,0$ (t1), mientras que para el grupo de FEVI >35% fue de $492,6 \pm 105,7$ (t0) y $607,4 \pm 107,9$ (t1), con valores de $p=0,000$ y $0,001$, respectivamente. El 50% de los pacientes presentó un evento adverso durante la evolución. Para la ausencia de eventos adversos la media de NT-proBNP fue de $411,6 \pm 89,6$ (t0) y $368,6 \pm 59,2$ (t1), mientras que para la presencia de eventos adversos fue de $1716,6 \pm 62,0$ (t0) y $1382,1 \pm 152,3$ (t1), con valores de $p=0,000$. Respecto al punto de corte de NT-proBNP, se evidenció que el valor de 1000 pg/ml es estadísticamente significativo como predictor de eventos adversos en pacientes con similar CF y FEVI, con una sensibilidad del 91,9% y una especificidad del 78,4%, un coeficiente falso negativo del 8,1% y un coeficiente falso positivo del 21,6%.

Conclusión. Este análisis confirma la evidencia de la eficacia del NT-proBNP como parámetro para la monitorización del estado clínico en pacientes con ICS, destacando el hallazgo de un valor de corte (1000 pg/ml) como predictor de eventos adversos con sensibilidad y especificidad aceptables.

Insuf Card 2013;(Vol 8) 2: 59-69

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Péptidos natriuréticos - NT-proBNP - Monitorización - Predictor de eventos adversos

¹ Profesor Adjunto de Clínica Médica A. Médico Asistencial Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). Departamento Clínico de Medicina. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República (U de la R). Montevideo. República Oriental del Uruguay.

² Especialista en Medicina Interna. Médico Asistencial Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). Departamento Clínico de Medicina. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República (U de la R). Montevideo. República Oriental del Uruguay.

³ Profesora médica de Clínica Médica A. Directora de la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). Departamento Clínico de Medicina. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República (U de la R). Montevideo. República Oriental del Uruguay.

⁴ Profesor Adjunto del Servicio de Cardiología. Director de la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). Departamento Clínico de Medicina. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República (U de la R). Montevideo. República Oriental del Uruguay.

Correspondencia: Dr. Santiago Aclé.

Rambla O'Higgins 5057. Apartamento 112. Malvín. CP: 11400. Montevideo. República Oriental del Uruguay.

E-mail: santiagocle@gmail.com Teléfono: 0059826138056 – 0059899929346

Recibido: 10/01/2013

Aceptado: 17/06/2013

Insuf Card 2013; (Vol 8) 2:59-69

Disponible en <http://www.insuficienciacardiaca.org>

Summary

NT-Pro BNP: biomarker for monitoring of clinical status and as a prognostic marker in ambulatory patients with systolic heart failure

Introduction. The natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) represent a tool of considerable value in the context of heart failure (HF). The aim of this study was to evaluate the utility of NT-proBNP for monitoring of clinical status and as a prognostic biomarker in ambulatory patients with systolic heart failure (SHF) setting a cutoff value that enable us to predict the risk of adverse events.

Methods. An analytic and prospective longitudinal study of a cohort of 74 patients with SHF (left ventricular ejection fraction, LVEF <40%) from the Multidisciplinary Heart Failure Unit was performed. The study was carried out in two different analytic stages separated by a 18 month-follow-up period. At each visit a doctor's care area appropriated the patient's clinical status, the determination of NT-proBNP blood values and the calculation of LVEF by echocardiography at the first visit (t0) and evolution (t1). Variables were analyzed: functional class (FC), LVEF and concentration of NT-proBNP at baseline (t0) and evolution (t1), and the relationship between them, and the development of adverse events during the follow-up. To determine the cutoff point were calculated measures of sensitivity and specificity by using ROC curves.

Results. A relationship between progressively higher NT-proBNP values and the degree CF was observed. The mean value of NT-proBNP (pg/ml) for patients with LVEF <35% was 1700.8 ± 168.2 pg/ml (t0) and 1313.0 ± 169.0 pg/ml (t1), while for the group LVEF >35% was 492.6 ± 105.7 pg/ml (t0) and 607.4 ± 107.9 pg/ml (t1), with value of $p=0.000$ and 0.001 , respectively. The 50% of patients presented an adverse event during the follow-up. To the absence of adverse events mean NT-proBNP was 411.6 ± 89.6 pg/ml (t0) and 368.6 ± 59.2 pg/ml (t1), whereas the presence of adverse events was 1716.6 ± 62.0 (t0) and 1382.1 ± 152.3 (t1), with values of $p = 0.000$. Regarding the cutoff of NT-proBNP, it was shown that the value of 1000 pg/ml is statistically significant as a predictor of adverse events in patients with similar degree of HF and LVEF, with a sensibility of 91.9%, specificity of 78.4%, and false negative rate of 8.1% and false positive rate of 21.6%.

Conclusion. This study confirms the evidence of the efficacy of NT-proBNP as a parameter for monitoring of clinical status in patients with SHF, highlighting the finding of a cut-off value of 1000 pg/ml as a predictor of adverse events with an acceptable sensibility and specificity.

Keywords: Heart failure - Natriuretic peptides - NT-proBNP - Monitoring - Predictor of adverse events

Resumo

NT-proBNP: biomarcador útil para monitorização do estado clínico e como um fator de prognóstico em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca sistólica

Introdução. Os peptídeos natriuréticos (BNP e NT-proBNP) representam uma ferramenta de valor considerável no quadro de insuficiência cardíaca. O objetivo deste estudo foi avaliar a utilidade de NT-proBNP para monitorização do estado clínico e como um biomarcador de prognóstico em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca sistólica (ICS), estabelecendo um valor de corte deste marcador, que permitiria prever o risco de eventos efeitos.

Material e métodos. Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo e analítico de uma coorte de 74 pacientes com ICS (fração de ejeção do ventrículo esquerdo, FEVE <40%), pertencentes à Unidade Multidisciplinar de Insuficiência Cardíaca (UMIC). O estudo consistiu em duas etapas analíticas separadas por um período de seguimento de 18 meses. Em cada visita, um médico da área de assistência corroborou o estado clínico do paciente, a determinação dos valores de NT-proBNP e o cálculo da FEVE pela ecocardiografia na primeira visita (t0) e evolução (t1). Foram analisadas as variáveis: classe funcional (CF), FEVE e concentração de NT-proBNP no início do estudo (t0) e evolução (t1), e a relação entre eles, e no desenvolvimento de eventos adversos durante o seguimento. Para determinar o ponto de corte foram calculadas as medidas de sensibilidade e especificidade, utilizando curvas ROC.

Resultados. Observou-se uma relação entre os valores de NT-proBNP e CF com valores progressivamente mais elevados de NT-proBNP em pacientes com uma pior CF. O valor médio de NT-proBNP (pg/ml) para os pacientes com FEVE <35% foi de $1700,8 \pm 168,2$ pg/ml (t0) e $1313,0 \pm 169,0$ pg/ml (t1), enquanto que para o grupo FEVE >35% foi $492,6 \pm 105,7$ pg/ml (t0) e $607,4 \pm 107,9$ pg/ml (t1), com valores de $p=0,000$ e $0,001$, respectivamente.

O 50% dos pacientes apresentou um evento adverso durante a evolução. O valor médio de NT-proBNP (pg/ml) para a ausência de eventos adversos foi de $411,6 \pm 89,6$ pg/ml (t0) e $368,6 \pm 59,2$ pg/ml (t1), enquanto a presença de eventos adversos foi de $1716,6 \pm 62,0$ (t0) e $1382,1 \pm 152,3$ (t1), com valores de $p=0,000$. Em relação ao ponto de corte de NT-proBNP, demonstrou-se que o valor de 1000 pg/ml é estatisticamente significativa como um preditor de eventos adversos em pacientes com grau semelhante de CF e FEVE, com uma sensibilidade do 91,9% e especificidade do 78,4%, taxa de falso negativo do 8,1% e taxa de falso positivo do 21,6%.

Conclusão. Este estudo confirma a evidência da eficácia de NT-proBNP como parâmetro para a monitorização do estado clínico em pacientes com ICS, destacando um valor de corte de 1000 pg/ml como preditor de eventos adversos com uma sensibilidade e especificidade aceitável.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca - Peptídeos natriuréticos - NT-proBNP - Monitorização - Preditor de eventos adversos

Introducción

La elevada incidencia y prevalencia, la morbi-mortalidad vinculada a la misma, así como los elevados costos en salud que determina, hacen que la insuficiencia cardíaca (IC) represente una verdadera epidemia del siglo XXI. A pesar de los notables avances acerca del conocimiento de la misma, esta enfermedad sigue representando un importante desafío clínico, tanto en lo que se refiere a su diagnóstico correcto y oportuno, como en lo que respecta al control evolutivo, pronóstico y de respuesta terapéutica¹.

De acuerdo a los conocimientos incorporados en las últimas décadas en cuanto a las características etiopatogénicas y fisiopatológicas de la IC, la misma ha evolucionado desde los clásicos prototipos cardio-renal y hemodinámico, a los actualmente aceptados modelos neurohumoral y biomolecular. De todas formas, los diferentes mecanismos planteados para intentar definir la IC, más que excluyentes, deberían ser considerados complementarios. El modelo neurohumoral o neuroendocrino es el que ha logrado mayores avances en cuanto a la interpretación fisiopatológica de la IC¹.

Sobre la base del mismo se han identificado varios marcadores humorales vinculados estrechamente con la enfermedad (noradrenalina, vasopresina, péptidos natriuréticos, renina, endotelina). Dichos mediadores se activan en un intento inicial de compensar el deterioro hemodinámico de la IC, pero su persistencia resulta deletérea y se asocia a mala evolución, complicaciones y muerte. Por lo tanto, su presencia es de gran valor tanto para el diagnóstico como para el seguimiento evolutivo y pronóstico de esta enfermedad. Dentro de los factores neurohumorales, los péptidos natriuréticos (PN) se han perfilado como los mejores candidatos para establecer el perfil neuroendocrino de la IC. Por dicha razón, resultarían útiles como marcadores diagnósticos para la monitorización, seguimiento y valoración de la respuesta al tratamiento en estos pacientes. El rol de los PN, fundamentalmente del péptido natriurético cerebral (BNP: *Brain Natriuretic Peptide*), y sus sub-unidades han sido profundamente estudiados en la

última década por diversos investigadores, con resultados por demás alentadores².

Diferentes ensayos avalan el papel del BNP y del NT-proBNP en el seguimiento de pacientes con IC, atribuyéndoles un rol incluso superior al de otras variables clásicas como la clase funcional (CF), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el test de consumo de oxígeno. Estos PN se agregan a los factores pronósticos estándar y proveen una medida no invasiva para identificar una población con alto riesgo de eventos adversos y mortalidad. Por tanto, sus valores plasmáticos podrían identificar -dentro de un grupo relativamente homogéneo en cuanto a la severidad de su enfermedad- a aquellos que presentan una mayor probabilidad de presentar mala evolución, complicaciones o muerte por IC^{2,4}.

Diversos ensayos clínicos^{2,16} demostraron que la concentración plasmática de BNP y/o de NT-proBNP como parámetros de control del estado clínico en pacientes ambulatorios portadores de IC predicen una mala evolución y, por ende, un pronóstico adverso con mayor sensibilidad respecto a la percepción clínica por parte de los pacientes evaluada mediante la CF^{3,4}.

Múltiples autores en diferentes estudios evidenciaron que en pacientes con IC, concentraciones iniciales elevadas o variaciones plasmáticas (con incremento de los valores) tanto de BNP como de NT-proBNP por encima de los puntos de corte considerados normales, fueron predictores independientes de mala evolución^{5,6}. Este grupo de pacientes presentó una mayor tasa de ingresos y reingresos hospitalarios, eventos adversos y muerte de causa cardiovascular o de otra causa, tanto a corto como a mediano plazo^{7,8}. Masson y colaboradores⁹ concluyeron que valores elevados de NT-proBNP se asociaron a un incremento en la morbi-mortalidad y en el número de eventos adversos (descompensación, hospitalizaciones y muerte), por lo cual aconsejan su determinación seriada durante el seguimiento ambulatorio de este grupo de pacientes. Por su parte, otros ensayos^{10,11} evidenciaron que los valores plasmáticos de PN son predictores significativos de eventos adversos, incluyendo la muerte por dicha causa, con

puntos de corte discutidos, pero que podrían ubicarse en torno a 1500 pg/ml para el NT-proBNP y de 50 pmol/l para el BNP. Sobre la base de estos hallazgos, parecería evidente que los valores plasmáticos de BNP y NT-proBNP cumplen un importante rol pronóstico^{12,13}, tanto en sus determinaciones aisladas, como en las variaciones de las mismas durante el seguimiento evolutivo¹⁴⁻¹⁶.

Materiales y métodos

El objetivo general del estudio fue evaluar la utilidad del NT-proBNP como biomarcador para la monitorización del estado clínico y como marcador pronóstico en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca sistólica (ICS) en seguimiento ambulatorio. Particularmente, consideramos de relevancia establecer un valor de corte de concentraciones plasmáticas de dicho marcador biológico que permitiese predecir el riesgo de presentar eventos adversos (mala evolución, complicaciones, necesidad de hospitalización y/o adopción de estrategias terapéuticas no farmacológicas y muerte), con la finalidad de establecer la estrategia a adoptar en dicho grupo de pacientes. Dicho objetivo sería de fundamental valor en aquellos pacientes que se encuentren en la misma CF y/o con valores similares de FEVI, ya que en un grupo en similar condición clínica podría identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar eventos adversos durante la evolución.

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo y analítico, de una cohorte de pacientes ambulatorios portadores de IC avanzada pertenecientes a la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC) del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” (Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, República Oriental del Uruguay).

Se establecieron como criterios de inclusión para el estudio, pacientes pertenecientes a la cohorte de la UMIC con las siguientes características:

- Mayores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Portadores de ICS definida por ecocardiografía (FEVI <40%).
- De cualquier etiología.
- Independientemente del tratamiento instituido.

Se consideraron criterios de exclusión aquellas patologías capaces de alterar los valores plasmáticos de NT-proBNP:

- Miocarditis o pericarditis activa.
- Enfermedad hepática o pulmonar severa.
- Nefropatía crónica con concentraciones de creatinina plasmática >2,5 mg/dL.
- Infarto agudo de miocardio en los 3 meses previos.

Desde el punto de vista ético se requirió que los pacientes firmaran un formulario de consentimiento informado, tras explicación de las características del estudio.

Los pacientes fueron clasificados según su condición basal en los siguientes 2 grupos:

- Grupo 1 (“estables”): pacientes que cumplían los si-

guientes criterios:

En seguimientos de larga data.

Bajo tratamiento óptimo para su situación clínica.

Asintomáticos o sintomáticos en CF I de la NYHA (*New York Heart Association*).

Sin progresión de la CF.

En control periódico en la UMIC.

- Grupo 2 (“inestables”): que incluyó:

Ingresos a la UMIC (casos nuevos vírgenes de tratamiento).

Pacientes en inicio reciente de su tratamiento para IC (tratamiento en dosis subóptimas).

Aquellos pacientes previamente estables que hubieran agravado su condición clínica al momento de la consulta (con elementos clínicos de descompensación).

El estudio constó de dos etapas analíticas, la correspondiente al ingreso y la del egreso de la cohorte, separadas por un período observacional de seguimiento clínico de 18 meses $\pm$ 15 días.

Se tomó como fecha de ingreso al estudio la consulta correspondiente al momento del reclutamiento, tras el período de seguimiento descrito el paciente era excluido de la participación en el estudio por haber completado el protocolo de seguimiento pautado.

El período de reclutamiento se desarrolló entre el 1º de Marzo y el 30 de Abril de 2010, y la etapa de finalización del estudio entre el 1º de Setiembre y el 30 de Octubre de 2011.

En cada consulta, un médico especializado en IC realizó la anamnesis y el examen físico pormenorizado, con el registro correspondiente en la historia clínica, de acuerdo al protocolo de seguimiento de la UMIC.

El médico del área asistencial consignó el estado clínico del paciente, y realizó la/s modificación/es terapéutica/s necesaria/s, siguiendo las pautas de tratamiento de la unidad.

Concomitantemente se realizó la determinación de valores plasmáticos de NT-proBNP mediante análisis por quimioluminiscencia en un analizador *Cardiac Pro-BNP Reader* (Roche Diagnostics®), y el cálculo de la FEVI por ecocardiografía transtorácica en la primera consulta o tiempo 0 (t0) y en la evolución o tiempo 1 (t1).

El analizador *Cardiac Pro-BNP Reader* realiza la determinación de las concentraciones plasmáticas del NT-proBNP en 12 minutos, cuantificando valores entre 60 y 3000 pg/ml. Cuando los valores son menores a 60 ó mayores a 3000, no establece el valor preciso, sino que expresa el mismo como <60 pg/ml ó >3000 pg/ml, respectivamente. Por el contrario, cuando los valores plasmáticos de NT-proBNP se encuentra entre dichos valores, el analizador expresa la concentración plasmática con su valor numérico exacto.

Cabe destacar que el médico asistencial desconocía los valores de NT-proBNP y que los profesionales encargados del área analítica no evaluaron la condición clínica del paciente ni tuvieron conocimiento acerca de la/s posible/s modificación/es realizadas en el tratamiento.

El cálculo de la FEVI por ecocardiografía transtorácica

se realizó de acuerdo al protocolo pautado por el Departamento de Ecocardiografía del Servicio de Cardiología del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”.

Durante la etapa de seguimiento se consignaron la presencia de eventos adversos, considerando como tales a los siguientes:

- Consulta precoz (consulta en la UMIC previo a la consulta pre-programada).
- Consulta en emergencia.
- Internación en sala.
- Internación en Unidad de Cuidados Intermedios/Intensivos.
- Necesidad de adopción de medidas terapéuticas no farmacológicas (p.ej. resincronización cardíaca).
- Muerte.

Análisis estadístico

Se analizaron las variables CF (según clasificación de la NYHA), FEVI (%) y concentración plasmática de NT-proBNP (pg/ml) tanto al inicio del estudio (t0) como en la evolución (t1), así como la relación entre las

mismas, y el desarrollo de eventos adversos durante el seguimiento.

Se presentaron medidas de resumen, intervalos de confianza al 95%, tablas y gráficos de frecuencias.

Para el caso de comparación de medias entre variables cuantitativas, se utilizó el *test* de T para muestras dependientes, en los casos de estudio de diferencias o asociación entre variables cualitativas o cuantitativas, se utilizó el *test* de Chi Cuadrado.

En todos los casos, se utilizó como umbral para la determinación de significación estadística un valor $\alpha=0,05$.

Para la determinación del punto de corte se calcularon medidas de sensibilidad y especificidad con sus correspondientes coeficientes falsos positivo y negativo, mediante la utilización de curvas ROC.

Resultados

En relación a la CF al inicio del estudio (t0) y durante el seguimiento (t1), se observaron las frecuencias absolutas y relativas expresadas en las Tablas 1 y 2 y Figuras 1 y 2.

Tabla 1. Clase funcional al inicio del estudio (t0)

CF (NYHA)	FA	FR(%)
I	22	29.7
II	38	51.4
III	11	14.9
IV	3	4.1
Total	74	100.0

FA: frecuencia absoluta. CF: clase funcional
FR (%): frecuencia relativa (porcentual)

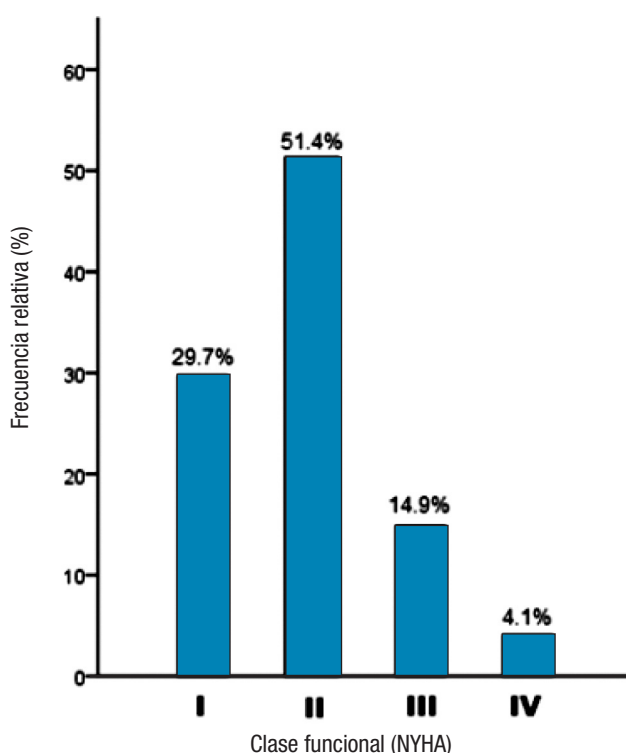


Figura 1. Diagrama de barras para la variable clase funcional (t0)

Tabla 2. Clase funcional en la evolución (t1)

CF (NYHA)	FA	FR(%)
I	22	30.1
II	42	57.5
III	8	11.0
IV	1	1.4
Total	74	100.0

FA: frecuencia absoluta. CF: clase funcional
FR (%): frecuencia relativa (porcentual)

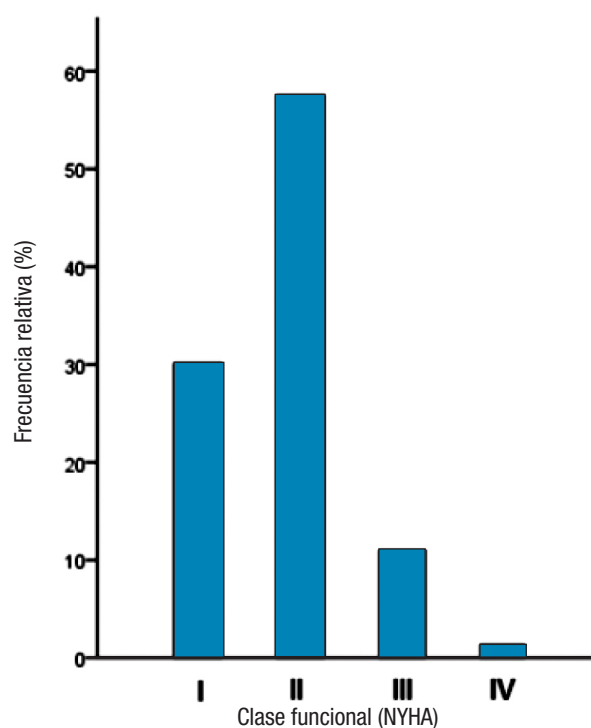


Figura 2. Diagrama de barras para la variable clase funcional (t1)

En ambos tiempos (t0 y t1) predominaron los pacientes en CF II (51,4%; 57,5%), seguidos por CF I (29,7%; 30,1%), III (14,9%; 11,0%) y IV (4,1%; 1,4%), respectivamente. Teniendo en cuenta las determinaciones plasmáticas de NT-proBNP y la CF al inicio (t0) y en la evolución (t1), la relación observada entre dichas variables (NT-proBNP y CF) se describe en las Tablas 3 y 4 y Figuras 3 y 4.

Se objetiva una relación directamente proporcional entre la CF y la concentración plasmática de NT-proBNP, con valores progresivamente mayores de dicho biomarcador en pacientes con peor CF.

Para la CF I la media de NT-proBNP (pg/ml) fue de $330,9 \pm 94,0$ al inicio del estudio (t0) y de $349,9 \pm 68,0$ en la evolución (t1), para la CF II de $1215,1 \pm 167,0$ y $1226,1 \pm 163,0$; para la CF III de $1480,7 \pm 269,5$ y $1497,7 \pm 271,4$; y para la CF IV de >3000 en ambas determinaciones.

En relación a la FEVI (%) en el primer momento (t0), el valor promedio correspondió a $32,14 \pm 0,87$; con un mínimo y un máximo en 15 y 40, respectivamente. En la evolución (t1), el valor promedio correspondió a $33,60 \pm 0,73$; con un mínimo y un máximo en 20 y 45, respectivamente.

La relación entre las variables FEVI y CF al inicio (t0), y

Tabla 3. Relación CF/NT-proBNP al inicio del estudio (t0)

CF (NYHA)	NT-proBNP (pg/ml) (media $\pm$ EE)	IC 95%
I	$330,9 \pm 94,0$	(134,7; 527,2)
II	$1215,1 \pm 167,0$	(876,7; 1553,5)
III	$1480,7 \pm 269,5$	(880,3; 2081,1)
IV	3000,0	—

FA: frecuencia absoluta. CF: clase funcional
FR (%): frecuencia relativa (porcentual)

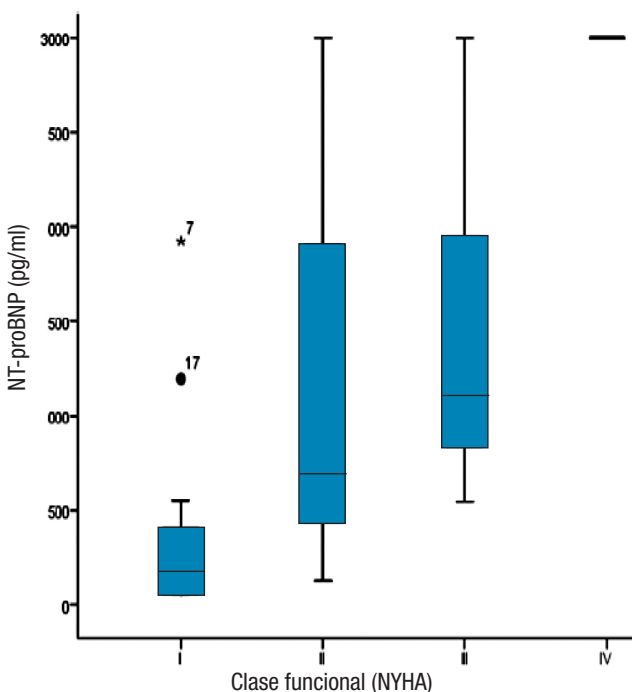


Figura 3. Boxplot para la determinación de NT-proBNP en relación con clase funcional (t0).

Tabla 4. Relación CF/NT-proBNP en la evolución (t1)

CF (NYHA)	NT-proBNP (pg/ml) (media $\pm$ EE)	IC 95%
I	$349,9 \pm 68,0$	(208,4; 491,4)
II	$1226,1 \pm 163,0$	(673,9; 1233,8)
III	$1497,7 \pm 271,4$	(803,4; 2307,8)
IV	3000,0	—

NT-proBNP media $\pm$ EE: media $\pm$ error estándar de NT-proBNP
IC 95%: intervalo de confianza 95%. CF: clase funcional

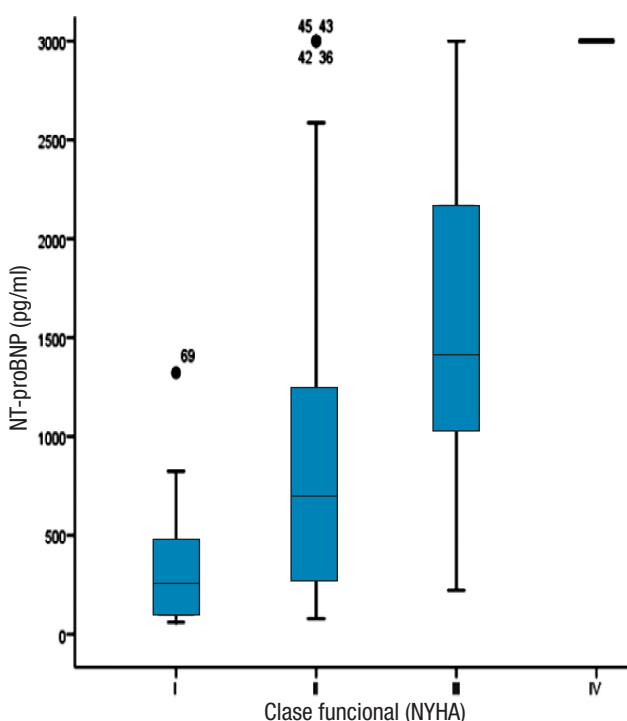


Figura 4. Boxplot para la determinación de NT-proBNP en relación con clase funcional (t1).

Tabla 5. Relación CF/FEVI al inicio del estudio (t1)

CF (NYHA)	FEVI (%) (media $\pm$ EE)	IC 95%
I	$37,1 \pm 1,3$	(34,3; 39,8)
II	$31,7 \pm 1,1$	(29,6; 33,9)
III	$26,6 \pm 2,0$	(22,2; 31,1)
IV	$21,7 \pm 1,7$	(14,5; 28,8)

FEVI media $\pm$ EE: media $\pm$ error estándar de FEVI.
IC 95%: intervalo de confianza 95%. CF: clase funcional

en la evolución (t1) se expresa en las Tablas 5 y 6 y Figuras 5 y 6, que evidencian cierta tendencia al incremento en los valores plasmáticos de NT-proBNP a medida que progresa la CF.

Para la CF I los valores de FEVI (%) fue de $37,1 \pm 1,3$ al inicio del estudio y de $38,4 \pm 0,9$ en la evolución, para la CF II de $31,7 \pm 1,1$ y $32,2 \pm 0,9$; para la CF III de $26,6 \pm$

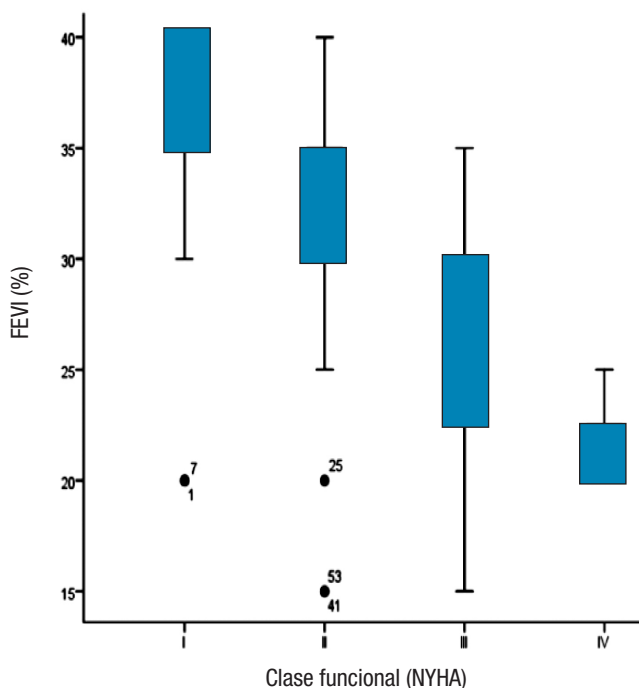


Figura 5. Boxplot para la determinación de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en relación con clase funcional (t0).

Tabla 6. Relación CF/FEVI en la evolución (t1)		
CF (NYHA)	FEVI (%) (media ± EE)	IC 95%
I	38.4 ± 0.9	(36.6; 40.3)
II	32.2 ± 0.9	(30.4; 34.0)
III	28.1 ± 1.9	(23.7; 32.6)
IV	30.0	—

FEVI media ± EE: media ± error estándar de FEVI
IC 95%: intervalo de confianza 95%. CF: clase funcional.

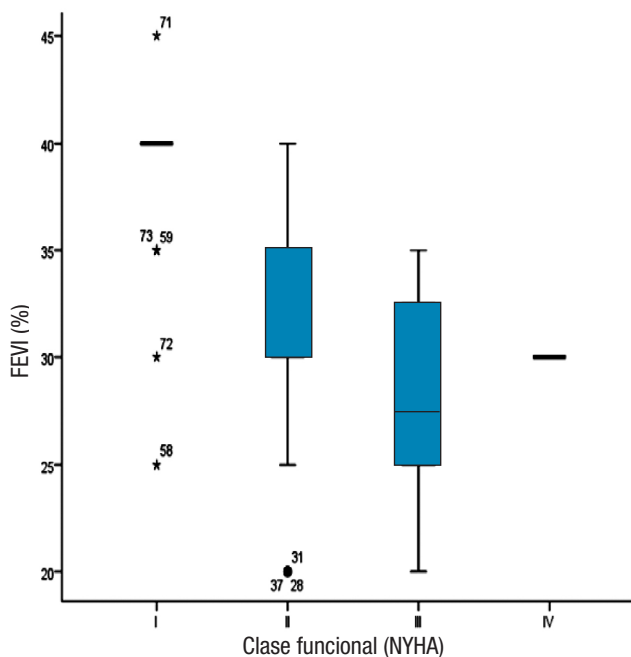


Figura 5. Boxplot para la determinación de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en relación con clase funcional (t1).

2,0 y $28,1 \pm 1,9$; y para la CF IV de $21,7 \pm 1,7$ y $30,0$. La correlación entre los valores plasmáticos de NT-proBNP en función de la FEVI, al inicio del estudio (t0) y durante la evolución (t1) se ilustra en las Tablas 7 y 8 y Figuras 7 y 8.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas para el valor observado tanto en la primera (t0) como en la segunda determinación plasmática de NT-proBNP (t1) en relación a los dos grupos ($> \text{ó} < 35\%$) en que fue clasificada la FEVI. Los valores de concentración plasmática de NT-proBNP (pg/ml) para los pacientes con FEVI $< 35\%$ fue de $1700,8 \pm 168,2$ (t0) y $1313,0 \pm 169,0$ (t1), mientras que para el grupo de FEVI $> 35\%$ fue de $492,6 \pm 105,7$ (t0) y $607,4 \pm 107,9$ (t1), con valores de $p=0,000$ y $0,001$; respectivamente.

En lo que respecta al desarrollo de complicaciones, los pacientes de la cohorte en estudio presentaron los eventos adversos analizados en la Tabla 9 y Figura 9.

Se destaca el hecho de que el 50% de la cohorte presentó eventos adversos durante la evolución, siendo los más

Tabla 7. Relación FEVI/NT-proBNP al inicio del estudio (t0)

FEVI	NT-proBNP (pg/ml) (media ± EE)	IC 95%
$< 35\%$	$1700,8 \pm 168,2$	(1358,9; 2042,7)
$> 35\%$	$492,6 \pm 105,7$	(278,6; 706,7)

NT-proBNP media ± EE: media ± error estándar de NT-proBNP
IC 95%: intervalo de confianza 95%

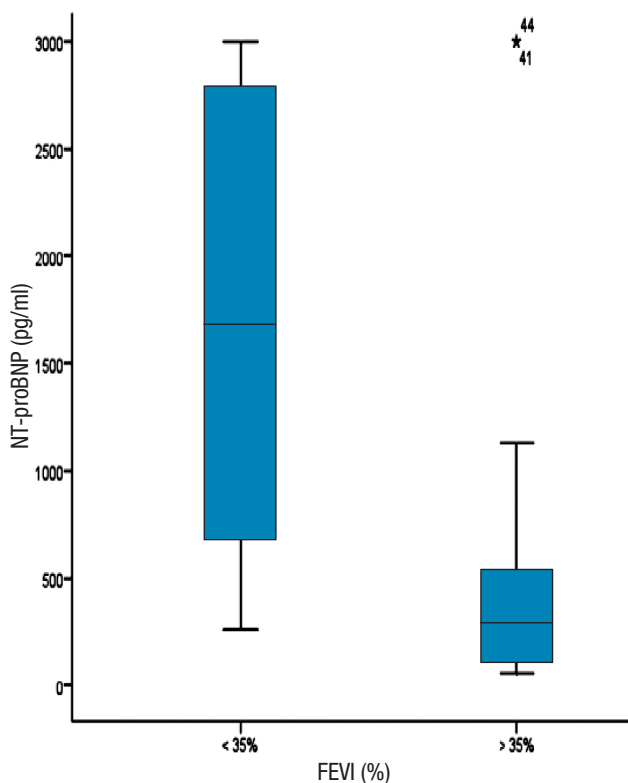


Figura 7. Boxplot para la determinación de NT-proBNP en relación con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (t0).

Tabla 8. Relación FEVI/NT-proBNP en la evolución (t1)

FEVI (%)	NT-proBNP (pg/ml) (media ± EE)	IC 95%
<35%	1313.0 ± 169.0	(965.3; 1660.7)
>35%	607.4 ± 107.9	(390.2; 824.6)

NT-proBNP media ± EE: media ± error estándar de NT-proBNP
IC 95%: intervalo de confianza 95%

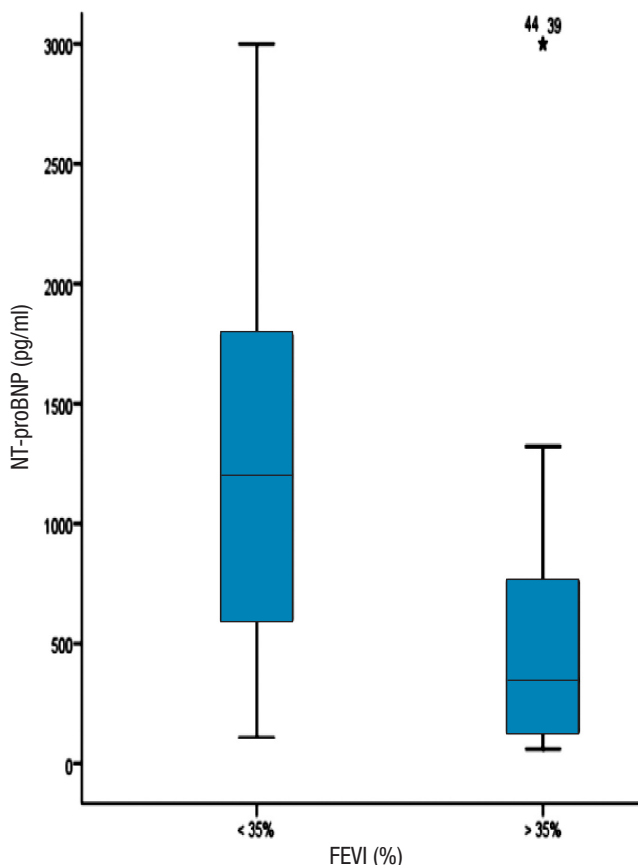


Figura 8. Boxplot para la determinación de NT-proBNP en relación con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (t1).

Tabla 9. Eventos adversos presentes durante el seguimiento

Eventos adversos	FA	FR (%)
No evento adverso	37	50.0
Consulta precoz	14	18.9
Internación en sala	14	18.9
Internación en UCI	5	6.8
Consulta en emergencia	2	2.7
Resincronización cardíaca	1	1.4
Fallecimiento	1	1.4
Total	74	100.0

FA: frecuencia absoluta
FR (%): frecuencia porcentual

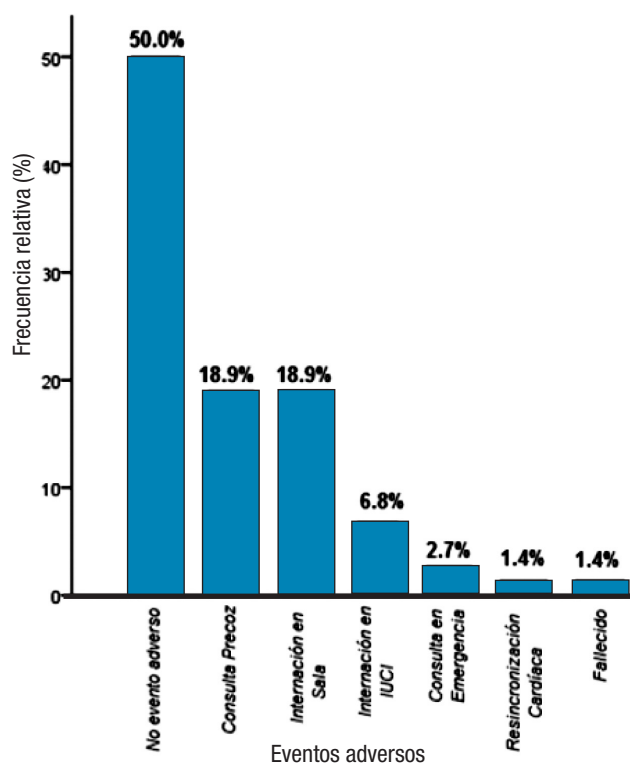


Figura 9. Diagrama de barras para la variable eventos adversos.

Tabla 10. Relación eventos adversos/NT-proBNP en el seguimiento

Eventos adversos	NT-proBNP (pg/ml) (media ± EE)	IC 95%	Valor p*
No evento adverso	411.6 ± 89.6	(229.8; 593.3)	—
Consulta precoz	968.3 ± 150.8	(642.5; 1294.1)	0.002
Internación en sala	2117.9 ± 269.6	(1535.5; 2700.3)	0.000
Internación en UCI	2628.8 ± 241.3	(1958.9; 3298.8)	0.000
Consulta en emergencia	1557.0 ± 142.0	(1273.0; 1841.0)	0.006
Resincronización cardíaca	1048.0	—	s/c
Fallecimiento	3000.0	—	s/c

NT-proBNP media ± EE: media ± EE: media ± error estándar de NT-proBNP

IC 95%: intervalo de confianza 95%

s/c: sin calcular (no es posible realizar el análisis estadístico debido al número de observaciones)

* valores p calculados entre no evento adverso vs. cada uno de los eventos desarrollados

(p < 0.05 indica que la diferencia para el valor de NT-proBNP entre la no presencia de evento adverso y cada uno de los eventos es estadísticamente significativo).

frecuentes la consulta precoz (18,9%) y la internación en sala (18,9%), seguidos de internación en UCI (6,8%), consulta en emergencia (2,7%), la necesidad de terapias no farmacológicas como la resincronización cardíaca (1,4%) y la muerte (1,4%).

Si se analiza el valor plasmático de NT-proBNP para cada evento adverso presentado durante el período de seguimiento, se observa la relación descripta en la Tabla 10 y Figura 10.

Para el grupo de pacientes que no presentaron eventos adversos el valor promedio de NT-proBNP (pg/ml) fue de $411,6 \pm 89,6$; para los que presentaron como evento adverso la necesidad de consulta precoz fue de $968,3 \pm 150,8$; para los que requirieron terapia de resincronización cardíaca fue de $1048,0$; para aquellos que debieron consultar en emergencia fue de $1557,0 \pm 142,0$; en los que ingresaron a sala fue de $2117,9 \pm 269,6$; en los que fueron internados en UCI fue de $2628,8 \pm 241,3$; mientras que en el caso de los pacientes fallecidos los valores fueron >3000 . Este hecho demuestra que la concentración plasmática de NT-proBNP es mayor cuanto más grave es el evento adverso presente.

En relación al tiempo transcurrido entre la fecha de inicio del estudio y la del primer evento adverso, se observaron los plazos analizados en la Tabla 11. Los plazos variaron entre $1,5 \pm 0,5$ (para la consulta en emergencia) y 5,0 meses (para el fallecimiento).

Con el objetivo de identificar un punto de corte de NT-proBNP como predictor del desarrollo de eventos adversos, en primer término se procedió a verificar que entre ambos momentos en que fue medida la concentración plasmática de NT-proBNP (t_0 y t_1) no existieran diferencias significativas en las variables CF y FEVI, tal como se analizan en las Tablas 12 y 13.

Puede observarse que para la CF I el número de pacientes se mantiene incambiado (n: 22), en el caso de CF II aumenta de 37 a 42, en el caso de la CF III disminuye de 11 a 8 y en el caso de la CF IV disminuye de 3 a 1.

Si bien en números absolutos existen las variaciones descriptas, éstas no alcanzan a ser significativas, con valor de $p=0,532$.

Respecto a la FEVI (%), se observó que para valores $<35\%$ hay una disminución en el número absoluto de pacientes de 35 a 27, mientras que para el grupo de pacientes con $FEVI >35\%$ existió un aumento del número de pacientes de 39 a 46, no presentándose diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los 2 grupos, con valores de $p=0,219$ y de $p=0,126$, respectivamente.

Estos hallazgos permiten descartar que la diferencia en

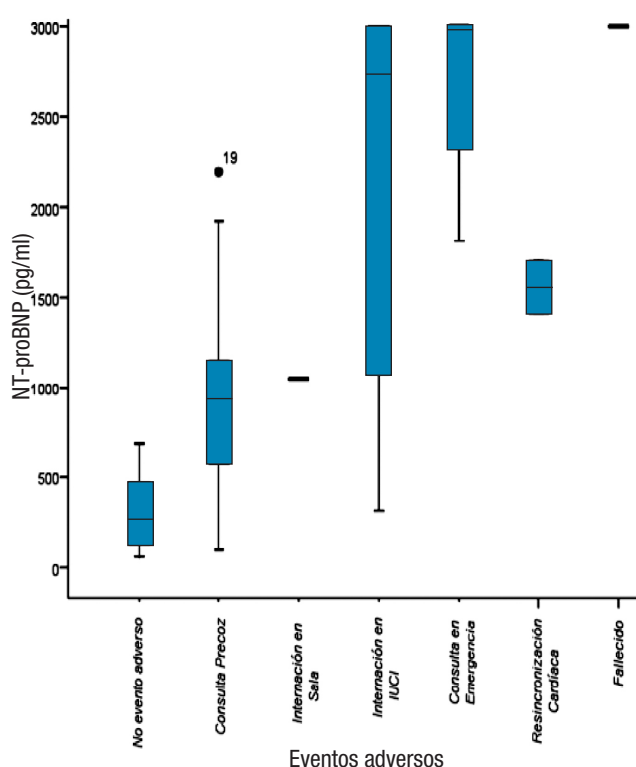


Figura 10. Boxplot para la variable eventos adversos en relación con el valor de NT-proBNP.

Tabla 11. Tiempo transcurrido entre el inicio del estudio (t_0) y el desarrollo de eventos adversos

Eventos adversos	Tiempo (m) (media $\pm$ EE)
Consulta precoz	3.6 ± 1.2
Internación en sala	3.4 ± 0.9
Internación en UCI	3.2 ± 1.7
Consulta en emergencia	1.5 ± 0.5
Resincronización cardíaca	s/d
Fallecimiento	5.0

Tiempo (m) media $\pm$ EE: media $\pm$ error estándar de tiempo (meses)
s/d: sin datos

los valores de NT-proBNP entre el inicio del estudio (t_0) y en la evolución (t_1) esté relacionada con cambios en la CF y en la FEVI.

En relación a la primera determinación de valores plasmáticos de NT-proBNP (t_0), se observó que la media $\pm$ error estándar (EE) correspondió a $1064,1 \pm 119,5$ pg/ml, con un mínimo y un máximo en <60 y >3000 pg/ml, respectivamente; mientras que al momento de la se-

Tabla 12. Relación clase funcional (CF) al inicio (t_0) y en la evolución (t_1)

	I	II	III	IV	Total
CF (t_0)	22	37	11	3	73
CF (t_1)					
I	17	5	0	0	22
II	5	28	7	2	42
III	0	4	3	1	8
IV	0	0	1	0	1
Total	22	37	11	3	73

gunda determinación plasmática de NT-proBNP (t1), la media $\pm$ EE correspondió a $868,4 \pm 100,1$ pg/ml, con un mínimo y un máximo en <60 y >3000 pg/ml, respectivamente.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas determinaciones de NT-proBNP, con valor de $p=0,11$.

En la Tabla 14 y Figura 11 puede observarse que existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia y la ausencia de eventos adversos en relación a los valores de NT-proBNP.

Para la ausencia de eventos adversos la media de NT-proBNP (pg/ml) fue de $411,6 \pm 89,6$ (t0) y $368,6 \pm 59,2$ (t1), mientras que para la presencia de eventos adversos fue de $1716,6 \pm 62,0$ y $1382,1 \pm 152,3$; con valores de $p=0,000$.

Respecto al punto de corte de NT-proBNP, se concluye que el valor de concentración plasmática de 1000 pg/ml es útil como predictor de eventos adversos (Tabla 15), con una sensibilidad de 91,9%, especificidad de 78,4%, coeficiente falso negativo de 8,1% y coeficiente falso positivo de 21,6%.

Tabla 13. Relación FEVI al inicio (t0) y en la evolución (t1)

		FEVI (%) (t0)		Total
		<35%	>35%	
FEVI (%) (t1)	<35%	26	1	27
	>35%	8	38	46
	Total	35	39	3

Tabla 15. Relación valor de NT-proBNP/eventos adversos en el seguimiento

NT-proBNP (pg/ml)	Presencia de evento adverso	Ausencia de evento adverso	Total
≥ 1000	34	8	42
< 1000	3	29	32
Total	37	37	74

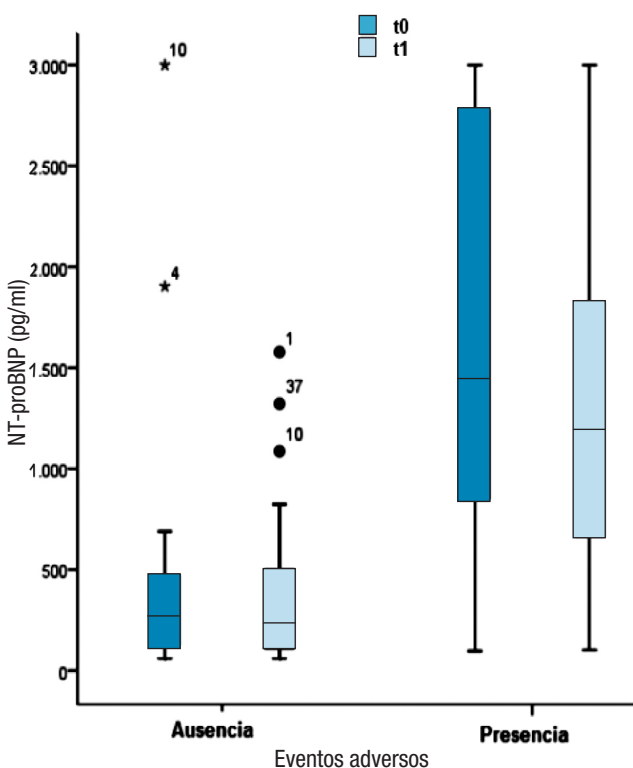


Figura 10. Boxplot para la variable eventos adversos en relación con el valor de NT-proBNP (t0 y t1).

Discusión

Desde el punto de vista práctico, la determinación de los valores plasmáticos de NT-proBNP es un *test* aplicable y factible, ya que se trata de una herramienta práctica, rápida y reproducible.

Los hallazgos analizados permiten plantear que los valores plasmáticos de NT-proBNP resultan de utilidad para reconocer dentro de una población portadora de ICS aquellos pacientes con elementos de inestabilidad clínica, en los cuales se requiere realizar un seguimiento más estricto y optimizar el tratamiento instituido, incluyendo la posibilidad de recurrir a medidas terapéuticas no farmacológicas.

Además, dicho método sería capaz de identificar pacientes que a pesar de presentarse en la misma CF y/o con valores similares de FEVI, aún sin evidencia de inestabilidad clínica, se encuentran en riesgo de sufrir eventos adversos, incluyendo mala evolución, complicaciones, hospitalización y muerte.

En dichos casos el aporte de este método analítico sería de fundamental valor dado que en este grupo (aparentemente en similar condición clínica) pueden existir pacientes con pronósticos diferentes, sobre los que habría que actuar en forma diferencial.

Tabla 14. Relación NT-proBNP/eventos adversos al inicio del estudio (t0) y en la evolución (t1)

		NT-proBNP (pg/ml) (media $\pm$ EE)	IC 95%	Valor p
t0	No evento adverso	$411,6 \pm 89,6$	(229,8; 593,3)	0,000
	evento adverso	$1716,6 \pm 162,0$	(1387,9; 2045,2)	0,000
t1	No evento adverso	$368,6 \pm 59,2$	(248,6; 488,5)	0,000
	evento adverso	$1382,1 \pm 152,3$	(1072,8; 1691,3)	0,000

Conclusión

Este análisis confirma la evidencia de la alta eficacia del NT-proBNP como parámetro útil para la monitorización del estado clínico en pacientes portadores de ICS en seguimiento ambulatorio, destacando el hallazgo de un valor de corte (1000 pg/ml) como predictor de eventos adversos con sensibilidad, especificidad, coeficiente falso positivo y falso negativo por demás aceptables.

Por tanto, y de acuerdo a la experiencia adquirida al respecto, en nuestra unidad hemos incorporado la determinación de los valores plasmáticos de NT-proBNP como una herramienta más en el manejo clínico del paciente portador de ICS.

Recursos financieros

Los autores no obtuvieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Shamsham MD et al. Essential of the diagnosis of Heart Failure. *Am Fam Physician* 2000; 61:1319.
2. Luther SA, McCullough PA, Havranek EP, Rumsfeld JS, Jones PG, Heidenreich PA et al. The Relationship between B-type Natriuretic Peptide and Health Status in Patients with Heart Failure. *J Card Fail* 2005; 11(6):414-21.
3. Schou M, Gustafsson F, Kjaer A, Hildebrandt PR. Long-term clinical variation of NT-proBNP in stable chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2007; 28(2):177-82.
4. Feola M, Aspromonte N, Canali C, Ceci V, Giovinazzo P, Milani L et al. Prognostic value of plasma brain natriuretic Peptide, urea nitrogen, and creatinine in outpatients >70 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96(5):705-9.
5. Gardner RS, Chong KS, Morton JJ, McDonagh TA. A change in N-terminal pro-brain natriuretic peptide is predictive of outcome in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9(3):266-71.
6. George J, Patal S, Wexler D, Abashidze A, Shmilovich H, Barak T et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Arch Intern Med* 2005; 165 (11):1304-9.
7. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005; 293 (13):1609-16.
8. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frieos F, Ferreira S, Ferreira A. N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in Heart Failure Patients. *Circulation* 2004; 110:2168-2174.
9. Masson S, Latini R. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 101 (3A):56-60.
10. Stanton E, Hansen M, Wijey Sundera HC, Kupchak P, Hall C, Rouleau JL, PRAISE - 2 Study investigators. A direct comparison of the natriuretic peptides and their relationship to survival in chronic heart failure of a presumed non ischaemic origin. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4):557-65.
11. Balion C, Santaquida PL, Hill S, Worster A, McQueen M, Oremus M, McKelvie R, Booker L, Fagbemi J, Reichert S, Raina P. Testing for BNP and NT-proBNP in the diagnosis and prognosis of heart failure. *Evid Rep Technol Assess* 2006; 142:1-147.
12. Laukkanen JA, Kurl S, Ala-Kopsala M, Vuolteenaho O, Ruskoaho H, Nyssönen K et al. Plasma N-terminal fragments of natriuretic propeptides predict the risk of cardiovascular events and mortality in middle-aged men. *Eur Heart J* 2006; 10: 1230-1237.
13. Barretto ACP, Oliveira MT Jr., Cassaro-Strunz CM, Del Carlo CH, Scipioni AR, Ramires JAF. NT-ProBNP serum levels are an excellent prognostic predictor in patients with advanced heart failure hospitalized for compensation. *J Card Fail* 2004; 10 (4),Suppl 1:S95.
14. Braunschweig F, Fahrleitner A, Ghio S, Manghiavacci M, Fotuhi P, Hoppe UC et al. Relationship between serial measurements of n-terminal pro-brain natriuretic peptide and ambulatory cardiac filling pressures in outpatients with heart failure. *J Am Coll Card* 2003; Suppl A:41:6: 1013-69.
15. Kragelund C, Gronning B, Kober L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352:666-675.
16. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351(20):2058-68.