



Artículo original

Valor pronóstico del descenso absoluto de la porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B en insuficiencia cardiaca descompensada: análisis secundario del estudio CLUSTER-HF

Cynthia Paredes-Paucar^{1,a*}, Leonardo Villa Medina^{1b,2,a}, Diego Araiza-Garaygordobil^{1b,3,a}, Rodrigo Gopar-Nieto^{1b,3,a}, Pablo Martínez-Amezcu^{1b,4,b}, Alejandro Cabello-Lopez^{1b,5,b}, Daniel Sierra-Lara^{3,a}, José Luis Briseño De La Cruz^{3,a}, Hector Gonzáles Pacheco^{1b,3,a}, Alexandra Arias Mendoza^{1b,3,a}

Recibido: 2 de enero de 2022
Aceptado: 29 de marzo de 2022

Filiación de los autores

- ¹ Instituto Nacional Cardiovascular. Lima, Perú.
 - ² Hospital Alberto Sabogal Sologuren. Callao, Perú.
 - ³ Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México, México.
 - ⁴ Johns Hopkins University. Baltimore, Estados Unidos.
 - ⁵ Centro Médico Nacional «Siglo XXI», Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.
- ^a Médico cardiólogo.
^b Médico epidemiólogo.

*Correspondencia

Cynthia Paredes-Paucar
Jirón coronel Zegarra 417,
Jesús María 15072

Correo

cpaola.paredes@gmail.com

Financiamiento

Autofinanciado.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Citar como: Paredes-Paucar C, Villa Medina L, Araiza-Garaygordobil D, Gopar-Nieto R, Martínez-Amezcu P, Cabello-Lopez A, et al. Valor pronóstico del descenso absoluto de la porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B en insuficiencia cardiaca descompensada: análisis secundario del estudio CLUSTER-HF. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2022;3(1):8-15. doi: 10.47487/apcyccv.v3i1.198.

RESUMEN

Objetivo. Determinar el valor pronóstico del descenso absoluto de la porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP) para prevenir menos eventos clínicos en la población del estudio CLUSTER-HF (eficacia del ultrasonido pulmonar para guiar la terapia y prevenir las rehospitalizaciones en insuficiencia cardiaca). **Materiales y métodos.** El presente estudio fue realizado en un subgrupo de 94 pacientes con información disponible de NT-proBNP al alta hospitalaria y previo a la aleatorización del estudio CLUSTER-HF. El objetivo primario del estudio fue determinar el valor pronóstico de descenso absoluto de NT - pro-BNP por debajo del cual se prediga menos eventos de muerte por todas las causas, visitas a urgencias y rehospitalización por insuficiencia cardiaca a 180 días. **Resultados.** El descenso absoluto de NT-proBNP por debajo de 3 350 pg/mL tiene una capacidad discriminativa moderada con un AUC= 0,602, con un valor pronóstico significativo en el evento combinado a 180 días (log rank test, p=0,01). Asimismo, de acuerdo al análisis multivariado es un marcador independiente de eventos clínicos a 180 días OR 0,319 (0,102-0,995, p=0,04) por encima de otras variables clínicas. **Conclusiones.** El tener un descenso absoluto menor a 3 350 pg/mL de NT - pro-BNP al alta de la hospitalización por insuficiencia cardiaca se asoció a menos eventos clínicos a 180 días.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca; Péptido natriurético encefálico; Hospitalización (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Prognostic value of the absolute decrease of the N-terminal portion of B-type natriuretic propeptide in decompensated heart failure: secondary analysis of the CLUSTER-HF study

Objective. The purpose of this study is to determine the prognostic value of the absolute decrease in the N-terminal portion of pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) to prevent fewer clinical events, in the population of CLUSTER-HF (efficacy of ultrasound lung to guide therapy and prevent readmissions in heart failure). **Materials and methods.** This study was conducted in a subgroup of ninety-four patients with available NT-proBNP information at hospital discharge and prior to randomization in the CLUSTER-HF study. The primary objective of the study was to determine the prognostic value of absolute NT-proBNP decline below which fewer events of all-cause death, emergency room visits, and rehospitalization for heart failure at 180 days. **Results.** The absolute decrease in NT-proBNP below 3,350 pg/mL has a moderate discriminative capacity with AUC= 0.602, with a prognostic value in the combined event at 180 days (log-rank test, p=0.01). Also, according to the multivariable analysis, it is an independent marker of clinical events at 180 days OR 0.319 (0.102-0.995, p=0.04) above other clinical variables. **Conclusions.** An absolute decrease to 3,350 pg/mL of NT-proBNP or less at discharge from the hospitalization due to heart failure, was associated with fewer clinical events at 180 days.

Keywords: Heart failure; Natriuretic peptide, brain; Hospitalization (source: MeSH NLM).

Introducción

La insuficiencia cardíaca descompensada (ICD) es el término actual que se ha incorporado en la definición universal de insuficiencia cardíaca (IC) y que incluye a todos los pacientes que requieren una intervención urgente por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (de presentación aguda o por deterioro crónico)⁽¹⁾. La ICD constituye la segunda causa de hospitalización en Estados Unidos⁽²⁾, con una tasa de rehospitalización y muerte al año que llega hasta el 40% en regiones como América Central y del Sur⁽³⁾.

De los factores que favorecen la readmisión hospitalaria, el principal de ellos es la congestión residual, la cual sigue presente en el alta hospitalaria hasta en un 50% de los pacientes^(4,5). Por este motivo, la valoración que se realiza previo al alta debe ser integral y ha de incluir la evaluación clínica, el uso de biomarcadores, imágenes y parámetros hemodinámicos que aseguren un alta hospitalaria segura del paciente^(4,6). Dentro del análisis de biomarcadores, el valor de los péptidos natriuréticos (PN) previo al alta hospitalaria, tiene un rol pronóstico superior al valor encontrado durante el ingreso hospitalario; este valor es consecuencia de la terapia médica instaurada, la patología de fondo, entre otras comorbilidades y anticipa un valor pronóstico superior a la valoración clínica en términos de mortalidad y rehospitalización a 6 meses posteriores al alta hospitalaria^(7,8).

La porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT - proBNP), por sus características biológicas, es el PN que más se usa para estratificar el riesgo en los pacientes con ICD. La meta por alcanzar al alta varía en términos del descenso absoluto (valor menor o mayor a 4000 pg/mL) o relativo (% de cambio con respecto al ingreso, descenso mayor o menor al >30%) con evidencia que apoya el uso de ambos conceptos como objetivo al alta, para lograr disminuir los eventos de muerte y rehospitalización en este grupo poblacional⁽⁹⁾. La validación de estos puntos de corte ha sido en base a estudios internacionales, donde el valor encontrado está en relación al grupo poblacional, étnico, grado de disfunción ventricular, manejo, comorbilidades prevalentes, entre otros⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Tomando en cuenta la premisa de cuanto más bajo mejor, el presente estudio usa los datos del estudio CLUSTER-HF⁽¹¹⁾ (eficacia del ultrasonido pulmonar para guiar la terapia y prevenir las rehospitalizaciones en insuficiencia cardíaca) con el objetivo de encontrar el punto de corte de NT - proBNP que asegure menos eventos de muerte, rehospitalizaciones y visitas a urgencias, en un grupo de pacientes mexicanos con ICD previo al alta hospitalaria.

Materiales y métodos

Diseño y población del estudio

El estudio CLUSTER-HF fue un estudio unicéntrico, aleatorizado y simple ciego que analiza la utilidad del tratamiento de IC guiado por ultrasonido pulmonar (USP) en un grupo de pacientes con ICD al alta hospitalaria, demostrando el beneficio de este en el evento primario de muerte, visitas a urgencia y rehospitalizaciones por IC. El diseño y el análisis completo de los resultados de este ensayo han sido reportados previamente⁽¹¹⁾.

El presente estudio es un subanálisis de la población con ICD previo a la aleatorización e intervención guiada por USP. Esta muestra incluye a todos los pacientes con diagnóstico de ICD (definido por signos y síntomas acompañado de mediciones objetivas de disfunción cardíaca) que ingresaron de manera consecutiva al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y fueron hospitalizados por más de 24 h. Estos pacientes recibieron una terapia estándar con diuréticos y otros medicamentos para el manejo de la ICD en base a la decisión del médico tratante.

Los criterios de exclusión del estudio CLUSTER-HF están en relación con todas las anomalías torácicas y sistémicas que compliquen la utilización de USP (drenaje pleural, trauma de la pared torácica reciente, neumonía recurrente, cáncer pulmonar), paciente con enfermedad renal en terapia de sustitución, aquellos que no completaron al menos 50% de las visitas al seguimiento a 6 meses del alta hospitalaria, causa quirúrgica corregible de la IC y, además, para fines del presente estudio, se agregó la exclusión de todos aquellos que al alta no tuvieran un control de NT - proBNP de las últimas 24 h.

Variables del estudio

Se tomaron en cuenta los datos epidemiológicos, clínicos, terapia instaurada del ingreso, manejo intrahospitalario y al alta hospitalaria. Asimismo, el número de eventos clínicos de muerte por todas las causas, rehospitalización y visitas a urgencias a 6 meses. El valor de NT - proBNP (en pg/mL) con mayor capacidad discriminadora a 6 meses para predecir eventos clínicos, constituyó la variable independiente. El tiempo a ocurrencia del primer evento del desenlace combinado de muerte, visita no planeada a urgencias (como estadía de menos de 24 h) y rehospitalizaciones (estancia hospitalaria mayor de 24 h) constituyó la variable dependiente.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como medianas y rango intercuartil (IQR). Las variables categóricas se presentan como frecuencias y porcentajes. Las comparaciones entre las variables continuas se analizaron mediante la prueba de Mann-Whitney,

y para las variables categóricas se usó la prueba chi cuadrado de Pearson. Cuando se encontró diferencias estadísticamente significativas, se evaluó el tamaño del efecto mediante las pruebas de rango de correlación biserial para las variables continuas y la h de Cohen para las variables categóricas.

El tiempo hasta la aparición del resultado primario se evaluó mediante estimaciones de Kaplan-Meier y la prueba Log-rank. Se construyó un modelo multivariante para el resultado primario y se probó con las variables que mostraron significación tras el análisis univariante. En todos los análisis se consideraron relevantes los niveles de significación de dos colas de 0,05. El análisis se realizó mediante el software SPSS (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Aspectos éticos

El diseño del protocolo del estudio original fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (registro PT-18-078) y está registrado en la plataforma ClinicalTrials.org (NCT 03613779). No se incluyó en la publicación datos que puedan identificar a los pacientes.

Resultados

Desde el 1 de abril de 2018 al 28 de junio de 2019, un total de 126 pacientes fueron incluidos y culminaron el seguimiento del estudio CLUSTER-HF. De ellos, 94 contaron con un resultado de NT – proBNP de menos de 24 h al alta hospitalaria y fueron incluidos en el análisis de este subestudio.

Análisis del punto de corte: identificación del valor meta al alta

Usando la curva ROC para buscar el valor de NT - proBNP, se encontró que el valor de 3350 pg/mL fue el punto de corte con la mayor capacidad discriminatoria, con un área bajo la curva (AUC) de 0,602. Este punto de corte tuvo una sensibilidad de 83,3%, especificidad de 46,8% para predecir el combinado de eventos adversos (visitas a urgencias, rehospitalización por IC y muerte por cualquier causa), con un VPN de 85,7% (Figura 1).

Características basales ligadas al punto de corte

Las características basales demográficas, el historial médico, la terapia médica, los signos y síntomas, el ultrasonido pulmonar y el valor de NT – proBNP según el punto de corte de 3350 pg/mL previo al alta, se ven reflejados en la **Tabla 1**.

Del total de la muestra, un porcentaje mayor de pacientes no lograron alcanzar el descenso absoluto de NT – proBNP a menos de 3350 pg/mL al alta hospitalaria (64,9 vs. 35,1%). Estos pacientes presentaron más ingresos por IC en los últimos 6 meses previos a la hospitalización actual (p=0,03) y un nivel de NT – proBNP mayor al ingreso hospitalario (10058 pg/mL vs. 5582 pg/mL, p=0,004); sin embargo, durante el ingreso a hospitalización, estos pacientes presentaron menor número de líneas B en el USP (2 vs. 7, p=0,03).

El grupo de pacientes que no logró alcanzar el valor absoluto de NT – proBNP menor de 3350 pg/mL presentó mayor número de líneas B al alta (2 vs. 0, p=0,02) y un mayor número de ellos tuvieron eventos cardíacos adversos mayores (MACE) en el combinado de visitas a urgencias, rehospitalización por IC y muerte por todas las causas (25 pacientes vs. 5, p=0,02).

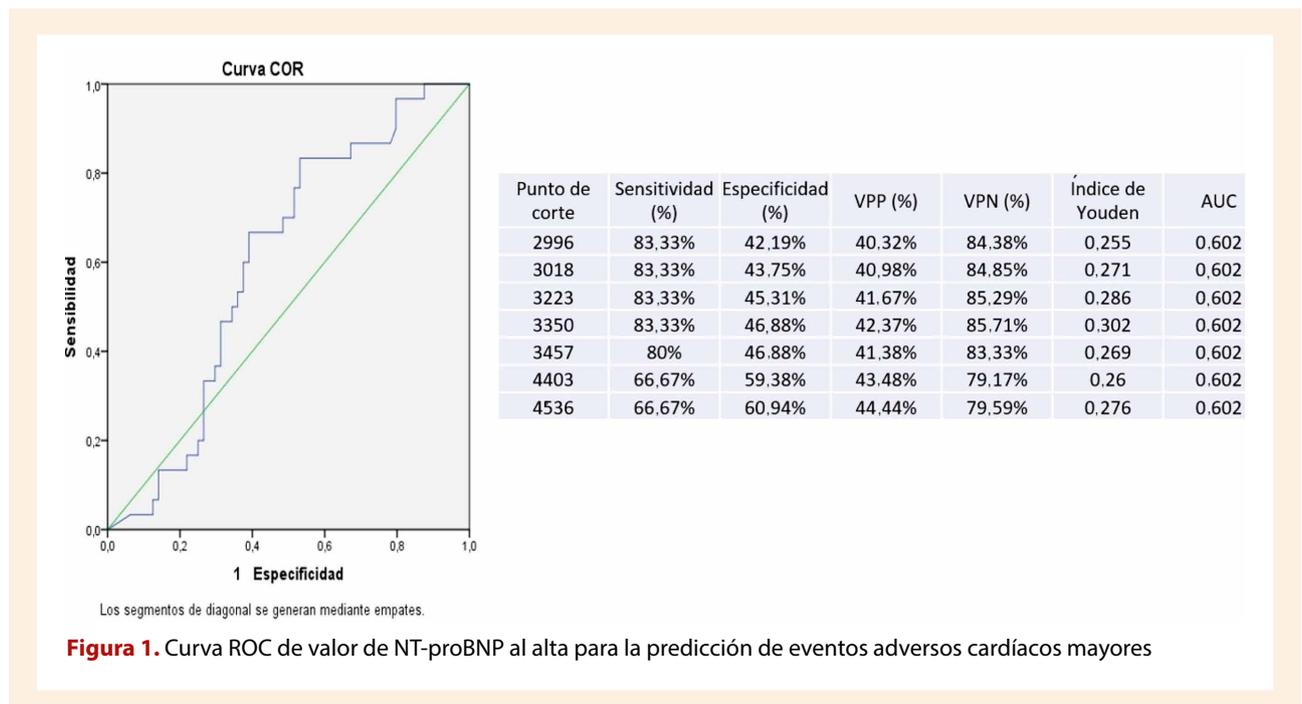


Figura 1. Curva ROC de valor de NT-proBNP al alta para la predicción de eventos adversos cardíacos mayores

Tabla 1. Características generales de los pacientes de acuerdo al descenso absoluto o no del NT – pro-BNP (mayor o menor a 3 350 pg/mL).

Variable	Caída del NT-ProBNP al alta a menos de 3350 pg/mL			P	
	No (n=61)	Sí (n=33)	Total (n=94)		
Sexo (n y %)	Femenino	20 (32,8)	9 (27,3)	29 (30,9)	0,750
	Masculino	41 (67,2)	24 (72,7)	65 (69,1)	
Edad (años)	Mediana (IQR)	64,0 (58,0 - 73,5)	60,0 (50,0 - 69,0)	63,0 (53,0 - 72,0)	0,071
Antecedentes					
Hipertensión arterial sistémica	n (%)	31 (50,8)	19 (57,6)	50 (53,2)	0,682
Diabetes mellitus	n (%)	21 (34,4)	14 (42,4)	35 (37,2)	0,588
Fibrilación auricular	n (%)	10 (16,4)	2 (6,1)	12 (12,8)	0,267
Fumador	n (%)	23 (37,7)	18 (54,5)	41 (43,6)	0,176
Intervención coronaria percutánea	n (%)	7 (11,5)	2 (6,1)	9 (9,6)	0,628
Infarto agudo de miocardio	n (%)	17 (27,9)	6 (18,2)	23 (24,5)	0,429
Hospitalizado por IC los últimos 6 meses	n (%)	13 (21,3)	1 (3,0)	14 (14,9)	0,038
Al ingreso					
FEVI(%)	Mediana (IQR)	30,0 (24,0 - 43,0)	32,0 (25,0 - 40,0)	30,5 (25,0 - 41,8)	0,731
# de Líneas B en la ecografía pulmonar	Mediana (IQR)	2,0 (0,0 - 14,5)	7,0 (5,0 - 30,0)	5,0 (0,0 - 16,0)	0,039
Estertores pulmonares	n (%)	43 (70,5)	25 (75,8)	68 (72,3)	0,762
Edema pretibial	n (%)	30 (49,2)	11 (33,3)	41 (43,6)	0,207
S3/S4	n (%)	10 (16,4)	11 (33,3)	21 (22,3)	0,105
Ingurgitación yugular	n (%)	32 (52,5)	19 (57,6)	51 (54,3)	0,796
NT – proBNP	Mediana (IQR)	10058,0 (4461,0 - 17579,0)	5582,0 (3680,0 - 7032,0)	7100,5 (3888,8 - 14787,8)	0,004
Tratamiento intrahospitalario					
Diuréticos	n (%)	57 (95,0)	29 (90,6)	86 (93,5)	0,714
Vasodilatadores	n (%)	20 (33,3)	11 (34,4)	31 (33,7)	1,000
Vasopresores	n (%)	11 (18,3)	4 (12,5)	15 (16,3)	0,671
Inotrópicos	n (%)	16 (26,7)	9 (28,1)	25 (27,2)	1,000
Al alta					
Estertores pulmonares	n (%)	17 (29,8)	3 (9,4)	20 (22,5)	0,051
Edema pretibial	n (%)	10 (17,5)	2 (6,2)	12 (13,5)	0,241
# de Líneas B en la ecografía pulmonar	Mediana (IQR)	2,0 (1,5 - 6,0)	0,0 (0,0 - 4,0)	2,0 (0,0 - 5,8)	0,027
NT – proBNP (pg/mL)	Mediana (IQR)	6998,0 (4403,0 - 9733,0)	2082,0 (1213,0 - 2469,0)	4383,0 (2441,8 - 7625,0)	0,001
Variación ingreso/alta (%)	Mediana (IQR)	16,5 (17,8 - 46,6)	62,6 (49,9 - 78,1)	41,1 (0,0 - 61,4)	0,001
IECA/ARA II	n (%)	41 (67,2)	29 (87,9)	70 (74,5)	0,052
Betabloqueadores	n (%)	42 (68,9)	27 (81,8)	69 (73,4)	0,266
Espironolactona	n (%)	34 (55,7)	21 (63,6)	55 (58,5)	0,601
Diuréticos de asa	n (%)	52 (85,2)	23 (69,7)	75 (79,8)	0,128
Presentó MACE	n (%)	25 (41,0)	5 (15,2)	30 (31,9)	0,020

FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo, S3/S4 = presencia de tercer o cuarto ruidos cardíacos.
 IECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
 ARA = antagonistas de los receptores de angiotensina.
 MACE= eventos cardíacos adversos mayores

NT – proBNP y eventos clínicos

La Figura 2 muestra la curva de Kaplan-Meier con los eventos clínicos a 6 meses, entre aquellos pacientes con IC al alta hospitalaria que lograron tener o no un valor absoluto por debajo de 3350 pg/mL de NT – proBNP. A los 6 meses hubo diferencia significativa en el evento combinado de visitas a urgencias, rehospitalización por IC y muerte por todas las causas (*log rank test*, p=0,01) entre ambos grupos; esta diferencia en las curvas se hace significativamente estadística a partir del día 90 y continúa hasta el final del estudio.

En la **Tabla 2** se muestra el análisis de regresión logística univariada y multivariada, tomando en cuenta variables clínicas que impactaron en el MACE a 6 meses. Los predictores independientes de MACE a 6 meses fueron la caída de NT – proBNP a menos de 3 350 pg/mL al alta hospitalaria (OR=0,319, IC 95%= 0,102-0,995), antecedente de infarto agudo de miocardio (OR=2,878, IC 95%=1,023-8,096) y el uso de IECAS/ARA II indicado al alta hospitalaria (OR=0,35, IC 95%=0,126-0,971).

Discusión

Los resultados del presente estudio sugieren que alcanzar un descenso absoluto del NT – proBNP al alta, por debajo de 3 350 pg/mL, es predictor de menor número de eventos clínicos de visitas a urgencias, rehospitalización por IC y muerte por todas las causas en este grupo de pacientes del estudio CLUSTER-HF.

Identificar al alta los parámetros que, más allá de los signos y síntomas, aseguren menos eventos clínicos, es parte de garantizar un alta segura hacia una potencial fase vulnerable del paciente con IC posterior a la hospitalización. Los péptidos natriuréticos son marcadores cuantitativos de congestión intravascular e intracardiaca, y sirven como subrogados de una descongestión efectiva en conjunto con otros parámetros clínicos, imagenológicos y hemodinámicos ^(12,13).

Los péptidos natriuréticos tienen un rol diagnóstico y pronóstico tanto en la fase aguda como crónica de la IC, siendo los valores más altos los que predicen peor pronóstico en términos de rehospitalizaciones y muerte ⁽¹²⁾. Desde los primeros estudios de Bettencourt *et al.* ⁽¹⁴⁾, se advirtió que aquellos pacientes que presentaban más eventos clínicos a los 6 meses tuvieron menor descenso en los niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) desde la admisión hospitalaria al alta; y si este valor, por el contrario, ascendía durante la hospitalización, se asociaba a 3,3 veces más riesgo de rehospitalización y muerte. Este y otros reportes ^(15,16) así como la Guía de American Heart Association (AHA 2017) sugieren su uso para establecer el pronóstico de estos pacientes al alta de los pacientes con IC ⁽¹⁷⁾.

La capacidad diagnóstica para nuestra población fue de 3350 pg/mL; para fines de este subanálisis es moderado (AUC =0.6) con un VPN de 85,7%, siendo este valor similar en relación con otros puntos de corte establecido en la literatura y en otros grupos poblacionales ⁽⁹⁾. Bajo la premisa que establece que, cuan más bajo el nivel de PNs mejor el pronóstico, también se reconoce que es menor el porcentaje de pacientes que logra llegar a este punto-meta. En el estudio de Stienen *et al.* ⁽⁹⁾, una reseña de siete estudios de cohortes de pacientes con ICD, solo 22 - 28% de los pacientes alcanzaron valores <1500 ng/L y una reducción relativa mayor de 70%, con lo cual logró una reducción de 60 - 80% de mortalidad a 6 meses; en nuestra cohorte, menos del 30% de la población alcanzó este descenso absoluto, posiblemente, entre otras causas, por las diferencias poblacionales, o que el valor de ingreso es más alto en nuestro estudio a diferencia del estudio previamente mencionado.

La diferencia entre decidir por un descenso relativo o absoluto al alta fue evaluado por Salah *et al.* ⁽¹⁸⁾, donde, al evaluar un score que prediga menos eventos al alta hospitalaria de ICD, se observó que el riesgo relativo de mortalidad a 180 días del descenso relativo menor a 30% es menor al descenso absoluto de esta al alta (HR 1,68, IC 95% 1,21 - 2,3 vs. 2,04, IC 95% 1,11 -3,76).

Tabla 2. Análisis univariado y multivariado de las variables significativas para el evento final: presentación de eventos cardiacos adversos mayores a 6 meses.

Variables	OR (univariable)	IC 95%	Valor p	OR (multivariable)	95% IC	Valor p
Edad	1,036	1,001 - 1,072	0,042			
Antecedentes de infarto agudo de miocardio	3,212	1,209 - 8,536	0,019	2,878	1,023 - 8,096	0,045
Hospitalizado por FC en los últimos 6 meses	3,515	1,095 - 11,289	0,035			
Estertores pulmonares al egreso	3,312	1,171 - 9,368	0,024			
Caída del NT -proBNP a menos de 3350 pg/dL	0,257	0,087 - 0,757	0,014	0,319	0,102 - 0,995	0,049
IECA/ARA II en la terapia de alta	0,271	0,103 - 0,717	0,008	0,35	0,126 - 0,971	0,044

FC=falla cardiaca; IECA=inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; ARA II=Antagonista de receptor de angiotensina II.

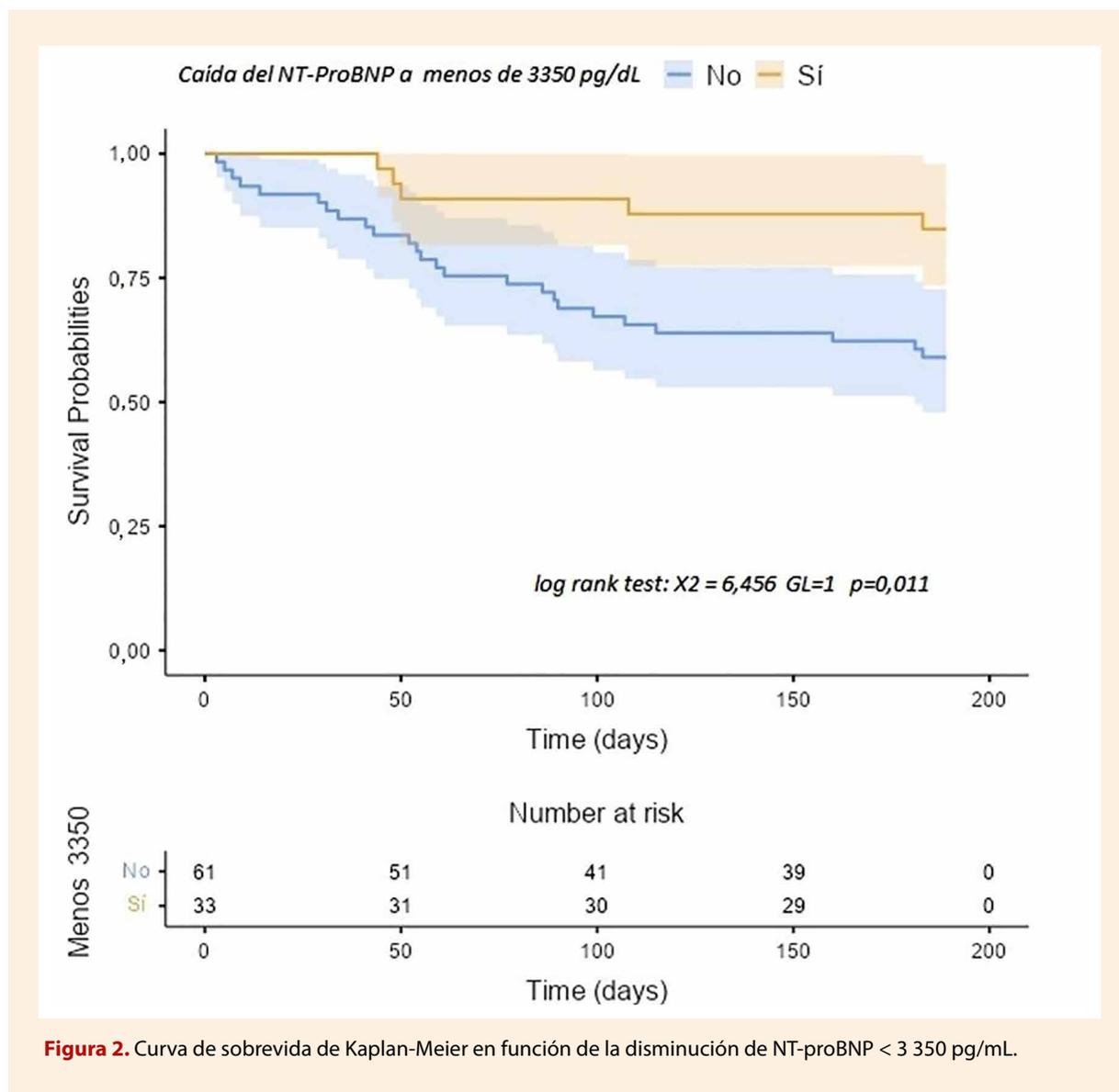


Figura 2. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier en función de la disminución de NT-proBNP < 3 350 pg/mL.

Por otro lado, en los estudios de Stienen *et al.*⁽⁹⁾ y Bettancourt *et al.*⁽⁷⁾ no se observaron diferencias entre estos dos conceptos en eventos clínicos a 180 días. Si bien alcanzar una meta estricta al alta (descenso absoluto) dependerá del valor de PNs al ingreso hospitalario, de la patología crónica basal y de la optimización de esta en el tratamiento agudo, esta meta sería el reflejo de mejor pronóstico y de estado de euolemia en los pacientes según reporta Braunwald, *et al.*⁽¹²⁾.

Por lo tanto, la Guía de Práctica Clínica del uso de PNs de la Heart Failure Association del 2019⁽¹⁹⁾ y estados del arte⁽¹²⁾ sugieren usar el descenso absoluto al alta (BNP <350 pg/mL o <4 000 pg/mL) como mejor predictor de muerte y rehospitalizaciones (superior al valor en admisión o al descenso relativo del admisión al alta) en pacientes egresados por ICD.

En nuestro estudio, el grupo de pacientes que logra tener un descenso absoluto de NT – proBNP menor de 3 350 pg/mL al alta, se caracteriza por ser un grupo «más sano» con valor de NT -

proBNP más bajo al ingreso hospitalario (5 582 vs. 10 058 pg/mL, $p<0,05$) que pudo haber hecho más fácil llegar a una meta más baja a su egreso hospitalario. El hecho que las líneas B al ingreso fueron inversamente proporcionales al número de NT – proBNP al ingreso, no pudo ser explicado, ya que en estudios como los de Miglioranza *et al.*⁽²⁰⁾ y Bitar *et al.*⁽²¹⁾ señalan una buena correlación positiva entre ambos parámetros.

Así, el NT – proBNP se convierte en un marcador independiente de eventos adversos cardiacos mayores en los pacientes con IC al alta hospitalaria, independiente de otros parámetros clínicos; predice un grupo de menor riesgo, por mejor respuesta a la terapia establecida, mejor condición clínica y tres veces menos eventos clínicos a 6 meses con respecto al grupo que tuvo valores superiores de NT – proBNP a 3 350 pg/mL.

La utilidad de guiar la terapia en ICD en base a los niveles de NT – proBNP es aún incierta, de acuerdo al estudio de Stienen *et al.*⁽²²⁾ no se encontraron diferencias entre la terapia guiada por

NT – proBNP hacia una reducción >30% del ingreso vs. la terapia convencional (HR 0,96, 95%CI 0,72-1,37, p=0,99) en muerte por todas las causas y rehospitalizaciones por IC; los mismos hallazgos se observaron en un contexto crónico de acuerdo al estudio GUIDE-IT⁽²³⁾, en ambos estudios el valor de NT – proBNP entre ambos grupos no difirió pese a las estrategia usada señalando que la terapia médica óptima usada en ambos grupos poblacionales impactó en el resultado clínico.

Queda pendiente realizar estudios para valorar si existe algún rol de la terapia guiada por PNs, en el grupo de pacientes con IC de muy alto riesgo que pese a la mejoría clínica (por signos y síntomas) aún no logra bajar este nivel meta de PNs.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Primero, este estudio es un subanálisis del estudio CLUSTER-HF; los resultados que se deriven de este análisis generan hipótesis y deberían ser confirmados en una investigación prospectiva. Segundo, la

población de estudio fue pequeña y los intervalos de confianza del análisis multivariado son amplios por lo cual estos datos deben ser interpretados con cuidado. Tercero, no se descarta la posibilidad que aquel grupo con valor absoluto más bajo de NT – proBNP al alta haya estado aleatorizado al grupo de terapia guiada por USP lo que condicionó un mejor resultado de eventos clínicos al seguimiento.

En conclusión, del análisis secundario de la población del estudio CLUSTER-HF se observa que alcanzar un descenso absoluto menor a 3 350 pg/mL de NT – proBNP permite identificar a un grupo de pacientes con IC que al alta hospitalaria tendrá menor riesgo de eventos clínicos a 180 días.

Contribución de los autores: Todos los autores participaron de igual manera en la realización del artículo.

Referencias bibliográficas

- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, *et al.* Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021 Mar 1;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
- Jackson SL, Tong X, King RJ, Loustalot F, Hong Y, Ritchey MD. National Burden of Heart Failure Events in the United States, 2006 to 2014. *Circ Heart Fail.* 2018;11(12):e004873. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004873.
- Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, Angermann CE, Dahlstrom U, Ouwerkerk W, *et al.* Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(3):e411-22. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30004-8.
- Girerd N, Seronde M-F, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, *et al.* Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart Fail.* 2018;6(4):273-85. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.023.
- Gheorghide M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):391-403. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.038.
- Cleland JGF, Hindricks G, Petrie M. The shocking lack of evidence for implantable cardioverter defibrillators for heart failure; with or without cardiac resynchronization. *Eur Heart J.* 2019;40(26):2128-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehz409.
- Bettencourt P, Januzzi JL Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for inpatient monitoring and treatment guidance of acute destabilized heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;101(3A):67-71. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.026.
- Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004;110(15):2168-74. doi: 10.1161/01.CIR.0000144310.04433.BE.
- Stienen S, Salah K, Eurlings LWM, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M, *et al.* Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels? *Eur J Heart Fail.* 2015;17(9):936-44. doi: 10.1002/ehfj.320.
- Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L *et al.* The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(8):776-86. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.05.007.
- Araiza-Garaygordobil D, Gopar-Nieto R, Martinez-Amezcuca P, Cabello-López A, Alanis-Estrada G, Luna-Herbert A, *et al.* A randomized controlled trial of lung ultrasound-guided therapy in heart failure (CLUSTER-HF study). *Am Heart J.* 2020;227:31-9. doi: 10.1016/j.ahj.2020.06.003.
- Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, *et al.* State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):824-39. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
- Wettersten N. Biomarkers in acute heart failure: Diagnosis, prognosis, and treatment. *Int J Heart Fail.* 2021;3(2):81. doi: 10.36628/ijhf.2020.0036.
- Bettencourt P, Ferreira S, Azevedo A, Ferreira A. Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure. *Am J Med.* 2002;113(3):215-9. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01184-1.
- Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, *et al.* A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):386-91. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01157-8.
- Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, *et al.* Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of readmission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2004 Feb 18;43(4):635-41. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.044.

17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
18. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M, *et al.* A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European coLLaboration on Acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score. *Heart.* 2014;100(2):115-25. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303632.
19. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, *et al.* Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019 Jun;21(6):715-31. doi: 10.1002/ejhf.1494.
20. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, *et al.* Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1141-51. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.08.004.
21. Bitar Z, Maadarani O, Almerri K. Sonographic chest B-lines anticipate elevated B-type natriuretic peptide level, irrespective of ejection fraction. *Ann Intensive Care.* 2015;5(1):56. doi: 10.1186/s13613-015-0100-x.
22. Stienen S, Salah K, Moons AH, Bakx AL, van Pol P, Kortz RAM, *et al.* NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation.* 2018;137(16):1671-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029882.
23. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, *et al.* Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(8):713-20. doi: 10.1001/jama.2017.10565.