

Artículo original

NT-proBNP en el ventrículo derecho sistémico, ¿un nuevo valor de corte para la estratificación del riesgo?



Fabian Tran^{a,◇}, Francisco Javier Ruperti-Repilado^{a,b,◇}, Philip Haaf^b, Pedro Lopez-Ayala^a, Matthias Greutmann^c, Markus Schwerzmann^{d,e}, Judith Bouchardy^{f,g}, Harald Gabriel^h, Dominik Stambachⁱ, Juerg Schwitler^{f,j,k}, Kerstin Wustmann^f, Michael Freese^a, Christian Mueller^{a,b,◇} y Daniel Tobler^{b,◇,*}

^a Cardiovascular Research Institute Basel, University Hospital Basel, Basel, Suiza

^b Division of Cardiology, University Hospital of Basel, University of Basel, Basel, Suiza

^c Department of cardiology University Heart Center, University of Zurich, Zurich, Suiza

^d University Clinic of Cardiology, Center for Congenital Heart Disease, Inselspital, University Hospital, University of Bern, Bern, Suiza

^e Division of Cardiology, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Canadá

^f Division of Cardiology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Suiza

^g Division of Cardiology, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Genève, Suiza

^h Medical University of Vienna, Department of Cardiology, Adult Congenital Heart Disease Program, Vienna, Austria

ⁱ Department of Cardiology, Kantonsspital St Gallen, St Gallen, Suiza

^j Director Cardiac MR Center of the University Hospital Lausanne, CHUV, Lausanne, Suiza

^k Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne, UniL, Lausanne, Suiza

Historia del artículo:

Recibido el 27 de febrero de 2024

Aceptado el 23 de mayo de 2024

On-line el 26 de julio de 2024

Palabras clave:

Cardiopatías congénitas del adulto
Transposición de las grandes arterias
Biomarcadores
Insuficiencia cardiaca

RESUMEN

Introducción y objetivos: El objetivo de este estudio es analizar el valor pronóstico de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) en pacientes con ventrículo derecho sistémico (VDs).

Métodos: El valor pronóstico del NT-proBNP se evaluó en 98 pacientes del ensayo clínico SERVE. Se empleó un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado, análisis de supervivencia y estadístico c. El onbjetivo primario compuesto fue la ocurrencia de arritmia clínicamente relevante, insuficiencia cardiaca o muerte. Como objetivos secundarios se evaluaron las correlaciones entre los valores basales de NT-proBNP y los volúmenes y la función biventriculares mediante modelos de regresión lineal ajustados.

Resultados: La mediana [intervalo intercuartílico] de edad al inicio fue de 39 [32-48] años y el 32% eran mujeres. La mediana de NT-proBNP fue de 238 [137-429] ng/l. Las cifras basales de NT-proBNP fueron significativamente más altas entre los 20 pacientes (20%) que cumplían el objetivo primario combinado (816 [194-1.094] frente a 205 [122-357]; p = 0,003). En pacientes con valores de NT-proBNP superiores al percentil 75 (> 429 ng/l), se halló un aumento exponencial en la razón de riesgos ajustada por sexo y edad para el resultado primario. El valor pronóstico del NT-proBNP fue comparable al de la fracción de eyección del ventrículo derecho y al del consumo máximo de oxígeno en la prueba de esfuerzo (estadístico c, 0,71, 0,72 y 0,71 respectivamente).

Conclusiones: En pacientes con VDs, los valores de NT-proBNP se correlacionan con los volúmenes y la función ventriculares y pueden ser un medio útil para la estratificación del riesgo.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

NT-proBNP in systemic right ventricles: a new cutoff level for risk stratification?

ABSTRACT

Introduction and objectives: The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in the risk prediction of patients with systemic right ventricles (sRV) is not well defined. The aim of this study was to analyze the prognostic value of NT-proBNP in patients with an sRV.

Methods: The prognostic value of NT-proBNP was assessed in 98 patients from the SERVE trial. We used an adjusted Cox proportional hazards model, survival analysis, and c-statistics. The composite primary outcome was the occurrence of clinically relevant arrhythmia, heart failure, or death. Correlations

Keywords:

Congenital heart disease
Transposition of the great arteries
Biomarkers
Heart Failure

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: daniel.tobler@usb.ch (D. Tobler).

✉ @DDaniel_Tobler

◇ Estos autores han contribuido por igual al diseño del estudio, la interpretación de los datos y la preparación del artículo.

between baseline NT-proBNP values and biventricular volumes and function were assessed by adjusted linear regression models.

Results: The median age [interquartile range] at baseline was 39 [32–48] years and 32% were women. The median NT-proBNP was 238 [137–429] ng/L. Baseline NT-proBNP concentrations were significantly higher among the 20 (20%) patients developing the combined primary outcome compared with those who did not (816 [194–1094] vs 205 [122–357]; $P = .003$). In patients with NT-proBNP concentrations > 75th percentile (> 429 ng/L), we found an exponential increase in the sex- and age-adjusted hazard ratio for the primary outcome. The prognostic value of NT-proBNP was comparable to right ventricular ejection fraction and peak oxygen uptake on exercise testing (c-statistic: 0.71, 0.72, and 0.71, respectively).

Conclusions: In patients with sRVs, NT-proBNP concentrations correlate with sRV volumes and function and may serve as a simple tool for predicting adverse outcomes.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abreviaturas

CCA: cardiopatía congénita del adulto
 NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral
 TGA-cc: transposición de las grandes arterias congénitamente corregida
 TnTc-us: troponina T cardíaca ultrasensible

INTRODUCCIÓN

La población adulta con cardiopatía congénita y ventrículo derecho sistémico (VDs) con circulación biventricular está compuesta por pacientes con transposición de las grandes arterias congénitamente corregida (TGA-cc) y pacientes con dextrotransposición de las grandes arterias (D-TGA) después de cirugía de intercambio auricular^{1,2}. Como consecuencia de sus características embriológicas, morfológicas e histológicas, el ventrículo derecho tiene un mayor riesgo de insuficiencia cuando se expone a presiones sistémicas. Por tanto, en adultos con VDs, la dilatación ventricular y la disfunción son frecuentes, y existe una estrecha relación entre la disfunción del VDs y las complicaciones cardíacas (p. ej., arritmias e insuficiencia cardíaca) y la muerte prematura^{3–5}.

Los péptidos natriuréticos como el péptido natriurético cerebral (BNP) y la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) son marcadores cuantitativos de estrés cardíaco hemodinámico e insuficiencia cardíaca (IC) que han ido ganando más importancia en el diagnóstico de la disfunción del ventrículo izquierdo y la IC en pacientes con enfermedades cardiovasculares adquiridas^{6,7}. Además, el papel pronóstico de estos biomarcadores en pacientes con fisiología biventricular normal está bien establecido^{8–10}. Los estudios piloto indican que la NT-proBNP también puede ser importante en la predicción del riesgo de pacientes con cardiopatía congénita (CPC)^{11,12}. Sin embargo, la mayoría de estos estudios incluyeron cohortes mixtas de pacientes con CPC^{11,12} o se centraron únicamente en aquellos con D-TGA después de cirugía de intercambio auricular¹³.

El SERVE es un ensayo clínico multicéntrico a doble ciego, aleatorizado y comparativo con placebo que tiene como objetivo evaluar los efectos del tadalafilo en el tamaño y la función del VDs, la capacidad de ejercicio y la activación neurohormonal a lo largo del tiempo^{14,15}. El presente es un subestudio del ensayo SERVE. Nuestro objetivo es evaluar los factores determinantes y el valor pronóstico de la NT-proBNP en pacientes del ensayo SERVE con un

MÉTODOS

Aprobación ética

Este estudio utilizó datos del ensayo SERVE. El investigador responsable de cada centro se aseguró de que se obtuviera la aprobación del estudio clínico de un comité de ética competente debidamente constituido. Todos los cambios en la actividad de investigación (incluido el caso de finalización prevista o prematura del estudio), todos los problemas imprevistos que implican riesgos para los seres humanos y el informe final se presentaron al comité de ética.

El estudio se llevó a cabo conforme al protocolo y según los principios descritos en la versión actual de la Declaración de Helsinki. El comité de ética y los organismos reguladores recibieron informes anuales de seguridad e intermedios y fueron informados sobre la interrupción/finalización del estudio de acuerdo con los requisitos locales.

Población del estudio

La población del estudio estaba compuesta por participantes en el ensayo SERVE con valores basales válidos de NT-proBNP. La metodología detallada del estudio ya se ha publicado^{14,15}. En resumen, el SERVE es un ensayo multicéntrico a doble ciego, aleatorizado, comparativo de tadalafilo con placebo en una proporción 1:1. Todos los participantes comenzaron con 20 mg de tadalafilo o placebo 1 o 2 veces al día. Al inicio del estudio, se realizó una exploración clínica, un electrocardiograma de 12 derivaciones y una ecocardiografía. La activación neurohormonal, la anatomía cardíaca detallada, los volúmenes y la función biventriculares y las capacidades de ejercicio y cardiopulmonar se evaluaron mediante análisis de sangre, resonancia magnética cardíaca (RMC) o coronariografía por tomografía computarizada con multidetectores (CGTCMD) si la RMC estaba contraindicada y una prueba de ejercicio cardiopulmonar respectivamente. Estas pruebas se repitieron 1 año después y al final del seguimiento del estudio 3 años después. A efectos del presente análisis, se analizaron los datos de 98 pacientes, de un total de 100, con valores disponibles de NT-proBNP al inicio del estudio.

Valoración de la activación neurohumoral

Las concentraciones de NT-proBNP (ng/l) se analizaron en un laboratorio central con experiencia en análisis de biomarcadores: el *Cardiovascular Research Institute Basel* (CRIB) de Basilea, Suiza. Se utilizó un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (ElecSys, Roche Diagnostics, Suiza). Se utilizaron conjuntos de pacientes específicos con tubos de plástico y códigos de barras que

correspondían a números de paciente y momentos determinados en el estudio. Las muestras se recolectaron a nivel local; a continuación, se centrifugaron, se dividieron en partes alícuotas y se almacenaron inicialmente a -80°C en los centros participantes. El laboratorio central proporcionó la recolección habitual de muestras en los sitios de estudio locales y el transporte refrigerado al biobanco específico del CRIB. Los datos obtenidos del análisis se introdujeron de manera centralizada en la base de datos electrónica del ensayo SERVE.

Objetivos primario y secundarios del estudio actual

El objetivo primario combinado del estudio actual (de ahora en adelante también denominado complicaciones cardíacas) se definió como la aparición de arritmias clínicamente relevantes (que requieren hospitalización o intervención terapéutica), hospitalización por IC o muerte por cualquier causa.

Los objetivos secundarios analizaron los factores determinantes fisiopatológicos de la NT-proBNP en pacientes con un VD evaluando las correlaciones de este biomarcador con los volúmenes telediastólico y telesistólico biventriculares iniciales, los volúmenes de ictus y la fracción de eyección evaluados por RMC/CGTCMD.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan en mediana [intervalo intercuartílico] y las variables categóricas, en cifras absolutas y porcentajes. Las características basales se estratificaron por cuartiles de NT-proBNP y se compararon con la prueba de Kruskal-Wallis en el caso de las variables continuas y con la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher en el caso de las variables cualitativas. Los intervalos de confianza se calcularon según lo recomendado¹⁶.

Se utilizó ANOVA bidireccional de Friedman para la comparación de muestras dependientes. Se ajustaron modelos de regresión lineal multivariante (adaptados por edad, sexo y creatinina) para cada variable de RMC/CGTCMD basal relacionada con los volúmenes y la función biventriculares. Para evitar la división en 2 partes de las variables continuas e imponer la linealidad, estas se modelaron utilizando *splines* cúbicos restringidos. Se colocaron 3 nudos *spline* en los percentiles 0,1, 0,5 y 0,9 de la distribución marginal de cada variable, siguiendo las recomendaciones de Harrell¹⁷. Los supuestos de regresión lineal se verificaron mediante gráficos de diagnóstico. Por consiguiente, la variable dependiente (NT-proBNP) en cada modelo se transformó logarítmicamente para satisfacer el supuesto de homocedasticidad. Para no dividir en 2 partes nuestra principal variable de interés (NT-proBNP), se ajustó otro modelo de riesgos proporcionales de Cox corregido por edad y sexo. A continuación, se modeló la NT-proBNP con una función de *spline* cúbico restringido (3 nudos) para tener en cuenta la posible no linealidad y tratar la variable principal de nuestro estudio de manera continua. Puesto que la NT-proBNP se modeló con un *spline* cúbico restringido, se expresó su *hazard ratio* (HR) utilizando el percentil 75 de nuestros valores de NT-proBNP (429 ng/l) como valor de referencia. Se calculó la HR de varios valores de NT-proBNP en comparación con este valor de referencia específico. El supuesto de riesgo proporcional se probó por medio de los residuos de Schoenfeld. No se incumplió el supuesto (p general = 0,73) (figura 1 del material adicional). Además, para analizar la asociación de parámetros clínicamente relevantes con la aparición del objetivo principal, se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox corregido por edad y sexo para cada una de las siguientes variables: clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) > I, NT-proBNP, consumo de oxígeno máximo

previsto (VO_2 máximo previsto [%]) y fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD), como porcentaje. Para probar el valor añadido de NT-proBNP sobre la FEVD y el VO_2 máximo, se realizó un enfoque de modelado secuencial que comenzaba con la FEVD, al cual se añadía el VO_2 máximo y terminaba con NT-proBNP. Debido al pequeño tamaño muestral, no se pudo ajustar el modelo base para más datos basales.

El análisis de supervivencia para la aparición del objetivo principal combinado de pacientes con valores de NT-proBNP inferiores o superiores al valor de corte (> 429 ng/l) se evaluó mediante el estimador de Kaplan-Meier. Si un paciente experimentaba múltiples eventos, el tiempo de supervivencia sin eventos se calculaba desde la fecha de inclusión hasta la aparición del primer evento. La significación estadística de la diferencia entre grupos se evaluó mediante *log-rank test*. La precisión pronóstica individual de NT-proBNP y otros marcadores establecidos para predecir el objetivo principal se evaluó mediante el estadístico de concordancia (estadístico c). Para comparar el valor pronóstico de NT-proBNP, se construyó un modelo adaptado por edad y sexo, y se comparó el estadístico c con modelos ajustados para FEVD y VO_2 máximo previsto.

Todas las comprobaciones de hipótesis fueron bilaterales y los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Hubo 1 valor ausente de la variable « VO_2 máximo previsto (%)». Este paciente fue excluido del correspondiente análisis. El análisis de datos se realizó en R, versión 4.1.3 (*R Foundation for Statistical Computing*, Austria).

RESULTADOS

Las características basales estratificadas por cuartiles de NT-proBNP se presentan en la tabla 1. La mediana de edad al inicio del estudio era 39 [32–48] años y el 32% de los pacientes eran mujeres. No hubo diferencias significativas en las cifras de NT-proBNP entre varones y mujeres (220 [125–426] y 259 [154–456]; $p = 0,504$). La mediana de NT-proBNP fue de 238 [137–429] ng/l. Los pacientes mayores tenían cifras más altas de NT-proBNP. En 24 pacientes (24%), la cifra de NT-proBNP estuvo por encima del valor de corte elegido > 429 ng/l (cuarto cuartil). Estaban en la clase funcional I de la NYHA 82 pacientes (84%) que tenían valores de NT-proBNP más bajos que los pacientes en NYHA II o III. Los 3 pacientes con fibrilación/aleteo auricular permanente se encontraban en el cuartil de NT-proBNP más alto.

Objetivos cardíacos y valor pronóstico de NT-proBNP

Se produjeron 24 eventos del objetivo primario en 20 pacientes (20%); específicamente, 2 muertes, 5 hospitalizaciones por IC y 17 arritmias clínicamente relevantes (15 arritmias supraventriculares y 2 arritmias ventriculares). La aparición del objetivo primario combinado aumentó de manera considerable en el cuarto cuartil en comparación con los cuartiles 1–3: 3 eventos (12%) en cada uno de los cuartiles 1–3, en comparación con 11 eventos en el cuartil 4 (46%); $p = 0,012$). Las cifras de NT-proBNP fueron significativamente más altas en los pacientes que alcanzaron el objetivo primario combinado (816 [194–1.094] frente a 205 [122–357]; $p = 0,003$). La mediana de valores de NT-proBNP en caso de arritmia e IC fueron 322 [190–1.095] y 1.202 [928–3.980]. Los 2 pacientes (varones) que murieron tenían la NT-proBNP en 773 y 932 ng/l. La aparición del objetivo primario no se diferenció mucho entre los grupos de anatomía cardíaca (TGA-cc, 6 [24%]; D-TGA tras operación de Mustard y tras operación de Senning, 5 [22%] y 9 [17%]; $p = 0,768$).

Tabla 1
Características basales de la población de estudio

Variable	NT-proBNP general	Cuartil 1 [56-136]	Cuartil 2 [137-237,5]	Cuartil 3 [237,6-429]	Cuartil 4 [430-5.778]	p
Pacientes, n	98	25	24	25	24	
Edad (años)	39 [32,48]	32 [30-40]	36 [31-38]	41 [37-49]	52 [41-54]	< 0,001
Mujeres	31 (32)	7 (28)	7 (29)	9 (36)	8 (33)	0,946
Tratamiento con tadalafilo	50 (51,0)	15 (60,0)	9 (37,5)	12 (48,0)	14 (58,3)	0,379
Peso (kg)	78,5 [70-86]	80 [72-88]	75 [70-86]	75 [63-85]	82 [72-85]	0,573
IMC	25,5 [23-28]	26 [25-28]	24 [22,0-26]	26 [23-28]	27 [25-28]	0,143
Implante de MP/CDI	20 (20)	2 (8)	4 (17)	7 (28)	7 (29)	0,189
Anatomía cardiaca						0,149
TGA-cc	25 (26)	7 (28)	3 (13)	6 (24)	9 (38)	
D-TGA y Mustard	21 (21)	3 (12)	4 (17)	9 (36)	5 (21)	
D-TGA y Senning	52 (53)	15 (60)	17 (71)	10 (40)	10 (42)	
Lesión adicional						0,334
Ninguna	58 (59)	15 (60)	15 (62)	16 (64)	12 (50)	
CIV	11 (11)	3 (12)	3 (13)	1 (4)	4 (17)	
Estenosis pulmonar	8 (8,2)	4 (16)	2 (8)	0	2 (8)	
CIV y estenosis pulmonar	10 (10)	1 (4)	1 (4)	3 (12)	5 (21)	
Otras	11 (11)	2 (8)	3 (13)	5 (20)	1 (4)	
Clase funcional de la NYHA						0,001
I	82 (84)	23 (92)	23 (96)	23 (92)	13 (54)	
II	13 (13)	1 (4)	1 (4)	2 (8)	9 (38)	
III	3 (3)	1 (4)	0	0	2 (8)	
Ritmo (ECG)						0,145
Nodular	12 (12,2)	1 (4,0)	2 (8,3)	6 (24,0)	3 (12,5)	
Ritmo sinusal	66 (67,3)	21 (84,0)	19 (79,2)	13 (52,0)	13 (54,2)	
Aleteo auricular	2 (2,0)	0	0	0	2 (8,3)	
Fibrilación auricular	1 (1,0)	0	0	0	1 (4,2)	
Marcapasos	15 (15,3)	2 (8,0)	3 (12,5)	5 (20,0)	5 (20,8)	
Otros	2 (2,0)	1 (4,0)	0	1 (4,0)	0	
Gravedad de la IT						0,584
Ninguna	8 (8,8)	3 (12,5)	1 (4,5)	2 (9,5)	2 (8,3)	
Leve	52 (57,1)	14 (58,3)	15 (68,2)	13 (61,9)	10 (41,7)	
Moderada	27 (29,7)	7 (29,2)	6 (27,3)	5 (23,8)	9 (37,5)	
Grave	4 (4,4)	0	0	1 (4,8)	3 (12,5)	
RMC/CGTCMD ^a						
VTSVD basal (ml)	63,9 [51,7-82,9]	60,2 [49,4-68,9]	61,9 [49,5-69,1]	70,1 [53,1-89,5]	84,5 [55,8-108,6]	0,012
VTDVD basal (ml)	121,4 [103,6-140,1]	110,7 [98,4-122,8]	117,9 [101,0-128,2]	128,8 [105,6-157,5]	128,2 [113,6-161,3]	0,022
VSVD (ml)	53,9 [47,7-62,1]	52,8 [46,9-56,0]	52,9 [48,5-58,3]	63,2 [51,8-69,6]	50,8 [43,6-61,7]	0,016
FEVD (%)	45,6 [39,5-50,5]	46,1 [43,1-50,6]	47,5 [44,9-50,6]	46,0 [41,4-52,8]	35,3 [30,3-46,9]	0,001
VTSVI basal (ml)	26,8 [21,3-38,2]	25,0 [20,9-33,5]	28,2 [20,8-33,8]	31,7 [23,4-41,6]	30,8 [22,2-39,4]	0,377
VTDVI (ml)	77,5 [62,8-88,5]	77,6 [62,4-84,7]	74,4 [64,6-84,5]	83,9 [72,2-97,8]	72,2 [62,5-90,7]	0,375
VSVI (ml)	48,1 [41,1-55,5]	50,2 [43,5-55,8]	45,8 [40,9-51,5]	51,9 [43,9-56,9]	42,5 [38,6-51,6]	0,185
FEVI (%)	63,5 [58,4-67,5]	66,3 [60,2-67,8]	64,2 [61,0-68,7]	63,0 [56,1-67,4]	62,2 [55,4-65,3]	0,353
Ergoespirometría ^b						
VO ₂ máximo (ml/min/kg)	25,3 [19,1-29,2]	29,1 [21,6-31,3]	27,0 [22,9-29,8]	25,1 [19,0-28,9]	18,3 [14,3-22,8]	< 0,001
VO ₂ máximo previsto (%)	76,0 [67,0-86,0]	81,0 [74,0-92,0]	77,0 [69,8-86,5]	82,0 [67,8-92,5]	67,0 [56,0-77,0]	0,006
Parámetros analíticos						
Creatinina (μmol/l)	82 [73-93]	86 [81-96]	79 [74-85]	75 [71-78]	90 [79-99]	0,007
TnTc-us (ng/l)	7 [4-11]	5 [3-7]	6 [4-9]	7 [5-9]	14 [9-17]	< 0,001

CDI: cardiodesfibrilador implantable; CGTCMD: coronariografía por tomografía computarizada con multidetectores; CIV: comunicación interventricular; CR: cociente respiratorio; D-TGA: dextrotransposición de las grandes arterias; ECG: electrocardiograma; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal; IT: insuficiencia tricuspídea; MP: marcapasos; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; RMC: resonancia magnética cardiaca; TGA-cc: transposición de las grandes arterias congénitamente corregida; TnTc-us: troponina T cardiaca ultrasensible; VO₂: consumo de oxígeno; VSVD: volumen sistólico del ventrículo derecho; VSVI: volumen sistólico del ventrículo izquierdo; VTSVD: volumen telesistólico del ventrículo derecho; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; VTDVD: volumen telediastólico del ventrículo derecho; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

^a 21 pacientes (21%) con CGTCMD.

^b 64 pacientes con CR ≥ 1,1.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 2

Hazard ratio de que se produzca el objetivo primario

Variable	HR*	IC95%	p
NYHA > I	3,098	1,109-8,651	0,031
NT-proBNP > 429 ng/l	2,740	0,998-7,523	0,051
FEVD (%)	0,895	0,848-0,946	< 0,001
VO ₂ máximo previsto (ml/min/kg)	0,967	0,940-0,995	0,021

FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; VO₂: consumo de oxígeno.

* Ajustada por edad (años) y sexo (masculino).

Las HR con intervalos de confianza del 95% (IC95%) de otros factores de riesgo establecidos para un mayor riesgo de eventos cardiovasculares durante el seguimiento de 36 meses se muestran en la **tabla 2**. La relación entre los valores de NT-proBNP y el riesgo de complicaciones a los 36 meses (objetivo primario) se representa en la **figura 1**. Se muestra una importante asociación no lineal entre dosis y respuesta. Las HR (IC95% en gris) del objetivo primario de NT-proBNP en comparación con el valor de corte de 429 ng/l también se resumen en la **figura 1**. La supervivencia sin eventos (mediana de seguimiento, 37 [36-37]) fue mucho mayor en pacientes con NT-proBNP por debajo del valor de corte (429 ng/l) que en aquellos por encima de este nivel (**figura 2**). El estadístico c no ajustado de la NT-proBNP y otros marcadores establecidos de mal pronóstico se presentan en la **tabla 3**. No hubo diferencias en el rendimiento pronóstico de NT-proBNP, FEVD, NYHA > I y VO₂ máximo (previsto) en la aparición del objetivo primario (**tabla 3**). Al comparar el modelo I con los modelos II y III (**tabla 4**), no hubo diferencias significativas en su valor pronóstico (p = 0,815 y 0,935 respectivamente). El modelo base con FEVD arrojó un estadístico c de 0,69 (IC95%, 0,56-0,82). La incorporación del VO₂ máximo en el modelo dio como resultado un estadístico c de 0,7 (IC95%, 0,56-0,84). Por último, la adición de NT-proBNP al modelo que

conforman FEVD y VO₂ máximo aumentó el estadístico c a 0,71 (IC95%, 0,57-0,85). Estos resultados se representan en la **tabla 5**.

En un análisis de sensibilidad que admite la linealidad de la asociación entre NT-proBNP y el objetivo y de la asociación entre NT-proBNP y los parámetros de la resonancia magnética, los resultados fueron comparables (**figura 2** y **figura 3 del material adicional**).

Factores determinantes de los valores de NT-proBNP

Las mediciones de los volúmenes y la función biventriculares se muestran en la **tabla 1**. Los volúmenes telesistólico y telediastólico del VD sistémico, la fracción de eyección y el volumen sistólico se asociaron significativamente con la NT-proBNP (p < 0,03 en todas las correlaciones).

Una representación gráfica de los modelos de regresión lineal multivariante para la correlación de los valores de NT-proBNP con los volúmenes y la función biventriculares basales derivados de RMC o CGTCMD se presentan en la **figura 3**. Se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre la NT-proBNP y los volúmenes basales telesistólico y telediastólico del ventrículo derecho (coeficientes de determinación, +0,481; p < 0,001; y +0,427; p < 0,001). Hubo una correlación negativa estadísticamente significativa entre los valores de NT-proBNP y la FEVD (coeficiente de determinación, -0,561; p < 0,001). Respecto a los parámetros restantes, no se observó ninguna correlación estadísticamente significativa con NT-proBNP.

DISCUSIÓN

Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio prospectivo que analiza el valor pronóstico y los factores determinantes de NT-proBNP en una población bien definida de pacientes con un VDs (ensayo SERVE). Los individuos que

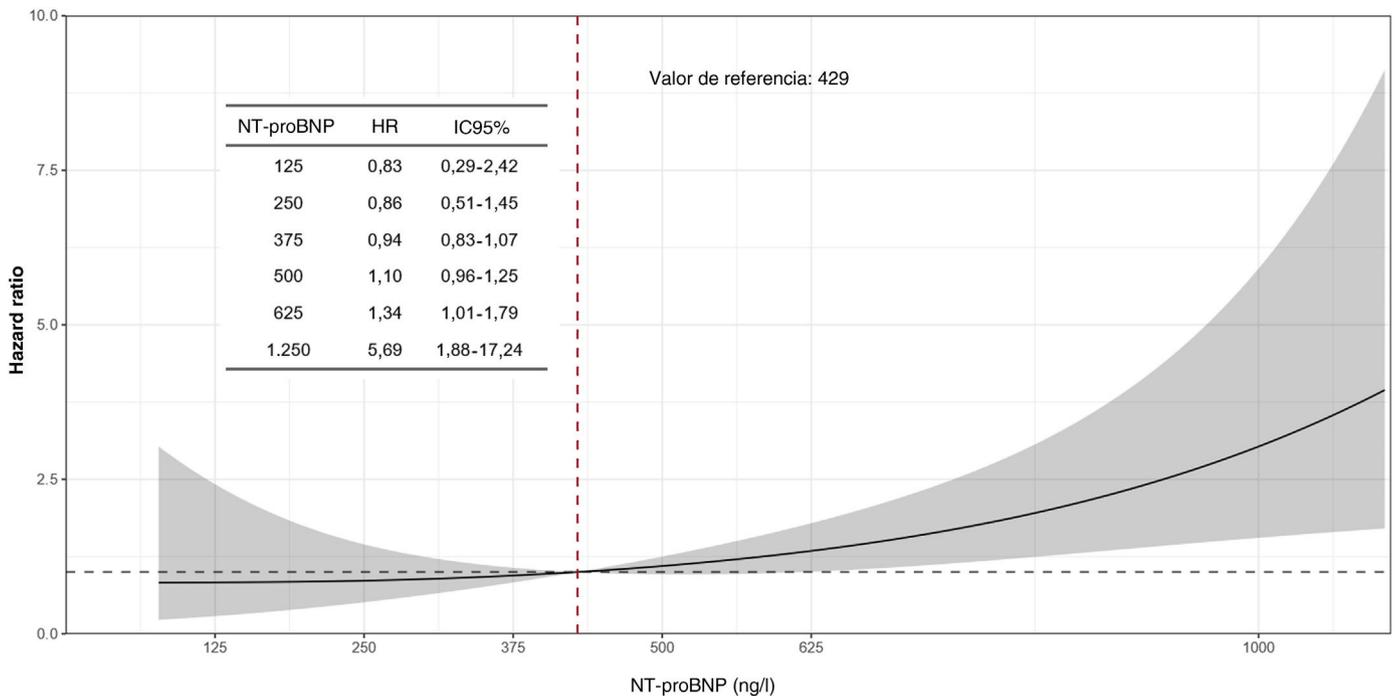


Figura 1. NT-proBNP y ocurrencia del objetivo primario. Este gráfico de dosis-respuesta muestra la asociación entre los valores de NT-proBNP al inicio del estudio y el riesgo de complicaciones a los 36 meses. Se calcularon las hazard ratio ajustadas por edad y sexo (IC95%) de varias cifras de NT-proBNP y se compararon con nuestro valor de referencia de 429 ng/l. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

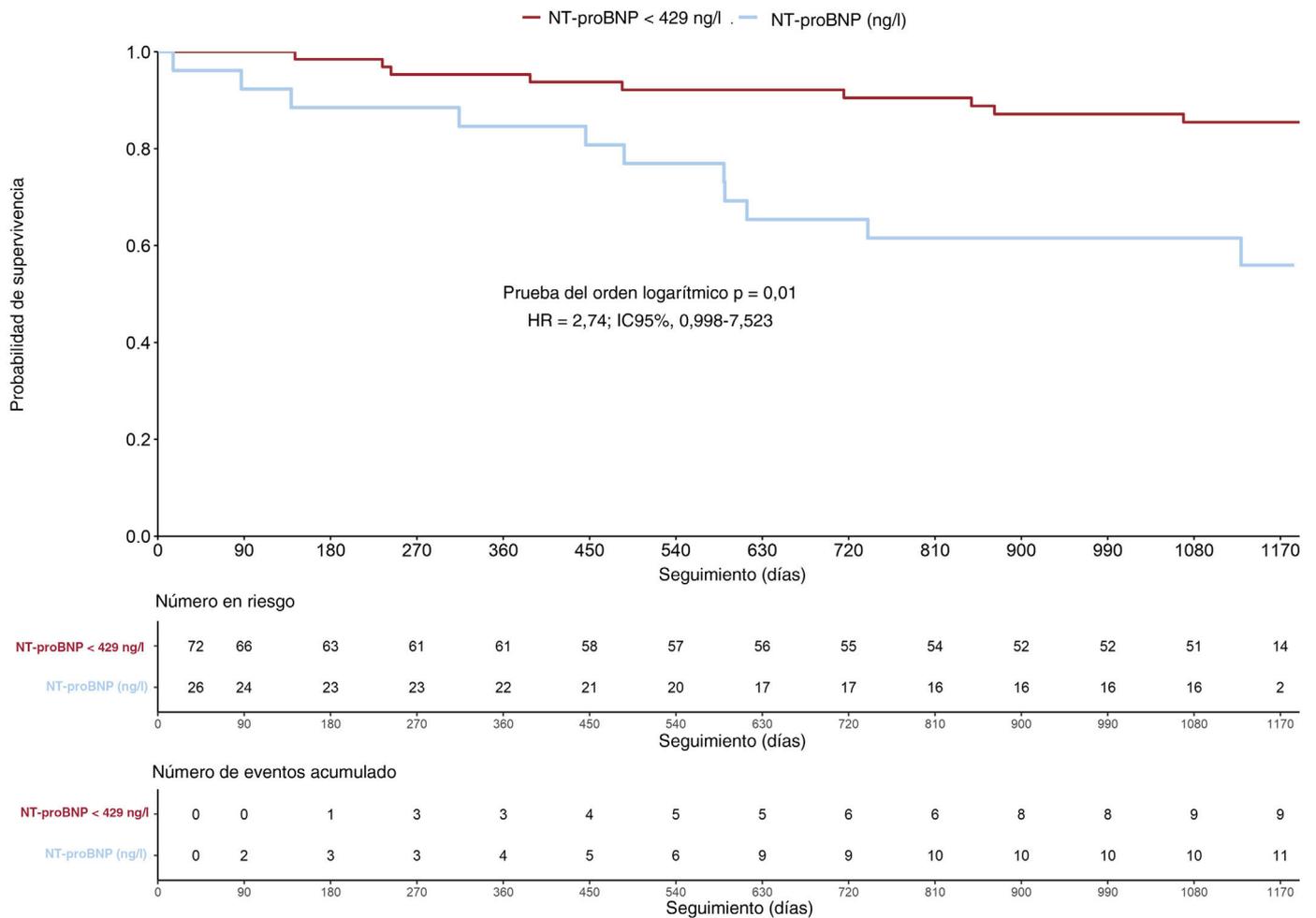


Figura 2. Análisis de supervivencia estratificado por el umbral de NT-proBNP de 429 ng/l. Curva de Kaplan-Meier que muestra la aparición del objetivo primario combinado en pacientes con valores de NT-proBNP por encima y por debajo de la mediana. La incidencia fue significativamente mayor en pacientes con valores \geq 429 ng/l. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

cumplieron el objetivo principal de eventos cardiovasculares adversos (un objetivo compuesto de muerte, hospitalización por IC o aparición de arritmia clínicamente relevante) presentaron valores basales de NT-proBNP considerablemente más altos que aquellos que se mantuvieron sin eventos durante el seguimiento. Al parecer, la NT-proBNP > 429 ng/l es un valor de corte práctico que indica un mayor riesgo de eventos adversos durante el seguimiento a medio plazo. La precisión pronóstica de NT-proBNP fue comparable a la de la FEVD y el VO₂ máximo predicho. Al comparar el valor pronóstico de NT-proBNP con FEVD y VO₂ máximo en modelos separados, el estudio tuvo como objetivo evaluar si NT-proBNP podría ofrecer un rendimiento pronóstico comparable al análisis de imágenes de resonancia magnética o de

Tabla 3
Rendimiento pronóstico de variables individuales

Variable	Estadístico c	IC95%
NYHA > I	0,64	0,53-0,74
NT-proBNP (ng/l)	0,70	0,57-0,83
FEVD (%)	0,69	0,56-0,82
VO ₂ máximo previsto (ml/min/kg)	0,65	0,53-0,77

FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; VO₂: consumo de oxígeno.

Tabla 4
Rendimiento pronóstico de diferentes variables ajustadas por edad y sexo

Modelo	Estadístico c	IC95%
Modelo I NT-proBNP ajustada por edad y sexo	0,71	0,58-0,83
Modelo II FEVD ajustada por edad y sexo	0,72	0,59-0,84
Modelo III VO ₂ máximo previsto ajustado por edad y sexo	0,71	0,59-0,83

FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; IC95%: intervalo de confianza del 95%; VO₂: consumo de oxígeno.

pruebas de esfuerzo, que requieren más recursos, no son de fácil acceso y requieren personal especializado. El rendimiento pronóstico similar pone de relieve el valor potencial de la NT-proBNP como un biomarcador pronóstico de fácil acceso. Aunque la adición

Tabla 5
Rendimiento pronóstico añadido de diferentes variables

Variabes	Estadístico c	IC95%
FEVD	0,69	0,56-0,82
FEVD + VO ₂ máximo previsto	0,70	0,56-0,84
FEVD + VO ₂ máximo previsto + NT-proBNP	0,71	0,57-0,85

FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; IC95%: intervalo de confianza del 95%; VO₂: consumo de oxígeno.

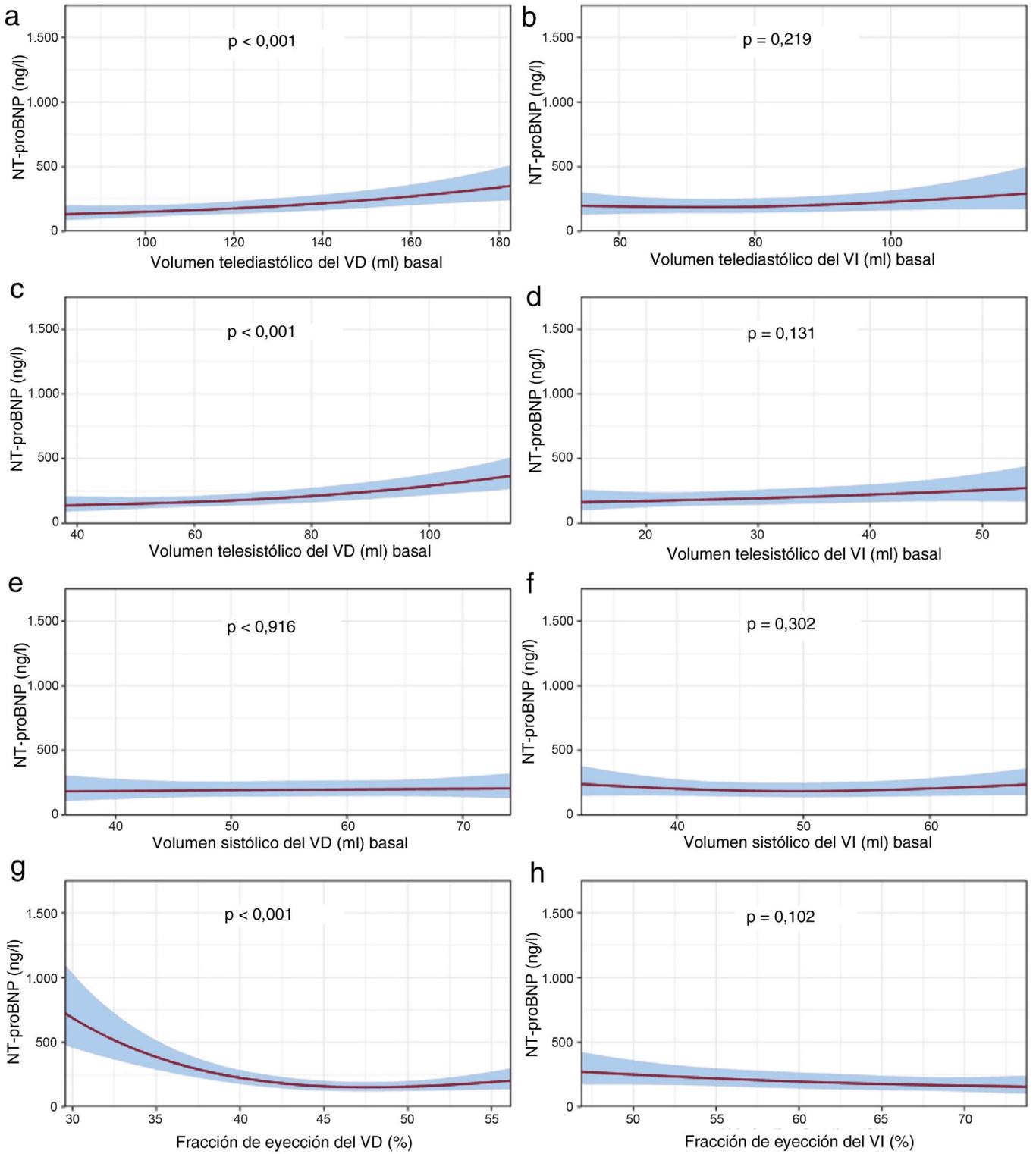


Figura 3. Correlación de los valores de NT-proBNP con variables relacionadas con el tamaño y la función del ventrículo derecho. Se ajustaron modelos de regresión lineal multivariante (adaptados por edad, sexo y creatinina) a los volúmenes telediastólico y telesistólico biventriculares basales, los volúmenes sistólicos y la fracción de eyección evaluados mediante resonancia magnética cardíaca o coronariografía por tomografía computarizada con multidetectores. Hubo una asociación importante entre la NT-proBNP y los volúmenes y la función del ventrículo derecho. NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

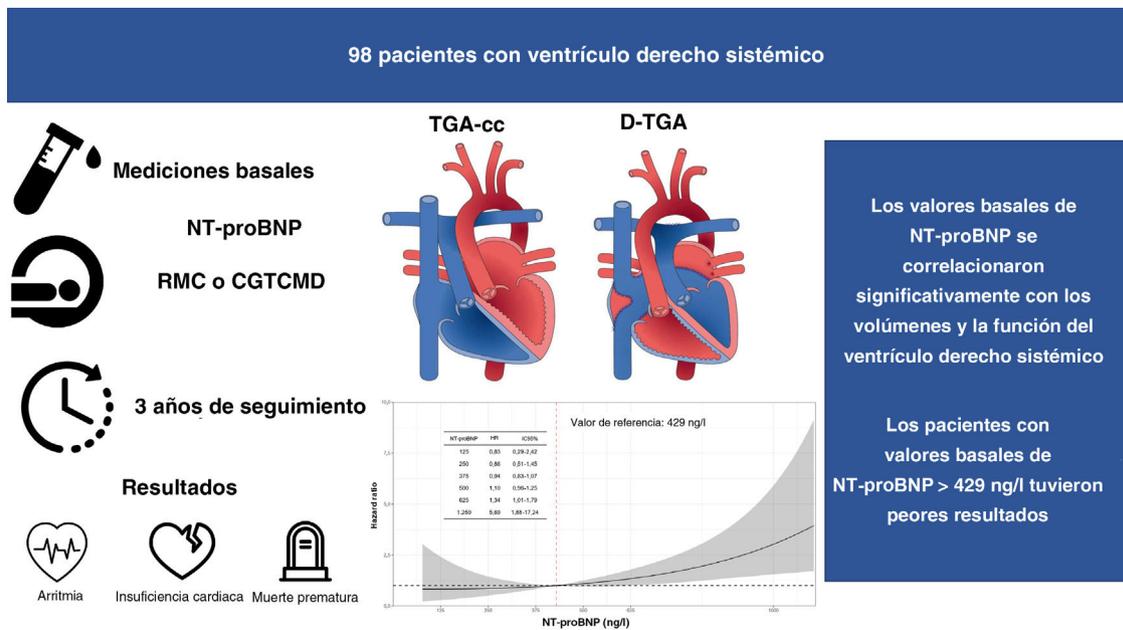


Figura 4. Figura central. Análisis de NT-proBNP en pacientes con ventrículo derecho sistémico. CGTCMD: coronariografía por tomografía computarizada con multidetectores; D-TGA: dextrorrotación de las grandes arterias; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; RMC: resonancia magnética cardíaca; TGA-cc: transposición de las grandes arterias congénitamente corregida.

de NT-proBNP a la FEVD y al VO_2 máximo aumentó la discriminación pronóstica, la mejora fue discreta. Sin embargo, es difícil extraer conclusiones de este enfoque secuencial a causa de los amplios intervalos de confianza (como consecuencia del pequeño tamaño de la muestra). Los valores de NT-proBNP más altos se asociaron con mayores volúmenes basales telesistólico y telediastólico del ventrículo derecho y una menor FEVD medida por RMC o CGTCMD. La figura 4 muestra las conclusiones como figura central.

Nuestras conclusiones comparadas con la bibliografía actual

Los estudios previos que han analizado el impacto pronóstico de la NT-proBNP se realizaron en cohortes heterogéneas de pacientes con cardiopatía congénita del adulto o tenían carácter retrospectivo.

Popelovà et al.¹¹ analizaron el valor pronóstico de NT-proBNP en 646 adultos con diversas lesiones cardíacas congénitas. Estos autores encontraron una correlación significativa entre NT-proBNP y la mortalidad por cualquier causa. De estos, 84 pacientes (13%) presentaron transposición de las grandes arterias tras operación de Mustard o de Senning y 22 (3%) tuvieron TGA-cc¹¹. Baggen et al.¹² también estudiaron el valor pronóstico de las mediciones en serie de NT-proBNP en 602 pacientes con CCA, incluidos 65 (11%) con D-TGA tras cirugía de intercambio auricular y 20 (3%) con TGA-cc. Encontraron una asociación entre las determinaciones de NT-proBNP elevadas y un objetivo combinado de muerte, IC, ingreso hospitalario, arritmia, evento tromboembólico e intervención cardíaca. Sin embargo, ninguno de los estudios informó de resultados específicos de la lesión. Un estudio retrospectivo de 87 pacientes después de cirugía de intercambio auricular encontró que la NT-proBNP era el marcador pronóstico de mortalidad más fiable¹⁸. Otro estudio de cohortes retrospectivo de 89 pacientes con TGA con cirugía de intercambio auricular previa mostró que el BNP tenía un alto valor predictivo para distinguir a los pacientes con y sin eventos cardíacos graves¹³.

Los puntos fuertes de este análisis son que las medidas de activación neurohormonal, volúmenes y función ventriculares

derivados de RMC y CGTCMD, así como los factores determinantes de la capacidad de ejercicio, se obtuvieron de laboratorios centrales especializados del ensayo SERVE^{14,15}. Si bien este análisis corrobora las conclusiones de estudios previos respecto al valor pronóstico de la NT-proBNP, el corte en NT-proBNP > 429 ng/l derivado de nuestros datos puede servir como marcador de riesgo clínico, aunque esto debe confirmarse en cohortes de pacientes más amplias. Además, estos datos respaldan firmemente la importancia pronóstica de la determinación de NT-proBNP, comparable a la FEVD y el consumo máximo de oxígeno en la prueba de esfuerzo, de modo que pueden servir para adaptar la frecuencia y el tipo de estudios de seguimiento de pacientes clínicamente estables.

Relevancia clínica de estas conclusiones

El papel de la NT-proBNP en pacientes con un ventrículo izquierdo sistémico se ha investigado a fondo y su importancia en la evaluación y el tratamiento de estos pacientes, por ejemplo, en el entorno del servicio de urgencias, es indiscutible¹⁹.

Si bien la importancia de la NT-proBNP en la predicción de eventos adversos en la CCA se indica en la guía de práctica clínica vigente, no existe ninguna recomendación específica en el caso de pacientes con un VD²⁰. Este estudio mostró que la NT-proBNP puede ayudar a distinguir a los pacientes que corren el riesgo de sufrir una arritmia clínicamente relevante, IC o muerte. Los valores de NT-proBNP > 429 ng/l pueden considerarse ahora como una herramienta de cribado en un seguimiento más estrecho o incluso como un punto de inflexión para considerar el inicio de la medicación para la IC en pacientes asintomáticos con un VD. Las correlaciones de NT-proBNP con los volúmenes y la función del VD apuntan hacia una vía fisiopatológica comparable a la observada en los ventrículos izquierdos subaórticos. Además, la precisión pronóstica de la NT-proBNP solo fue comparable a la de los modelos que utilizan FEVD o VO_2 máximo previsto. Por ello este biomarcador de fácil acceso y económico puede considerarse una alternativa a otras herramientas más costosas, lentas y generalmente de más difícil acceso.

Limitaciones

Solo se produjeron 24 eventos cardiacos durante el periodo de seguimiento de 3 años. De estos, solo 2 fueron muertes. Además, el número total de pacientes fue bajo. Dado el relativamente pequeño tamaño muestral de la cohorte, el punto de corte de NT-proBNP propuesto debe tomarse con cautela. Se necesitan estudios con seguimientos más largos y mayor número de pacientes para evaluar el valor pronóstico de NT-proBNP en relación con la mortalidad y para validar el punto de corte y evaluar su extrapolación y consistencia. Por la misma razón, solo se pudo adaptar algunas variables seleccionadas y aún se desconoce el efecto de otras variables en la concentración de NT-proBNP y su valor pronóstico. Además, las curvas de Kaplan-Meier deben interpretarse con cautela por posibles factores de confusión residuales.

CONCLUSIONES

Los pacientes con valores de NT-proBNP más elevados tenían un riesgo significativamente mayor de eventos adversos. La precisión de la NT-proBNP en la predicción de muerte, hospitalización por IC o arritmia clínicamente relevante fue comparable a la de la FEVD y el VO₂ máximo predicho. La NT-proBNP se correlacionó significativamente con los volúmenes y la función del ventrículo derecho medidos por RMC, y puede ser una herramienta de diagnóstico fiable y de fácil acceso para la estratificación del riesgo de pacientes con VDs. Estas conclusiones deben validarse con estudios adicionales que incluyan seguimientos más largos.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La NT-proBNP ha cobrado cada vez más importancia en el diagnóstico de la disfunción del ventrículo izquierdo y la IC en los pacientes con enfermedades cardiovasculares adquiridas.
- Sin embargo, hay poca evidencia sobre la importancia de la NT-proBNP en la predicción del riesgo de los pacientes con CPC y la mayoría de los estudios publicados incluyeron cohortes mixtas de pacientes con CPC o se centraron únicamente en pacientes con D-TGA tras cirugía de intercambio auricular.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio muestra que la NT-proBNP puede ayudar a distinguir a los pacientes en riesgo de sufrir una arritmia clínicamente relevante, IC o muerte.
- Los valores de NT-proBNP > 429 ng/l pueden considerarse ahora como una herramienta de cribado en un seguimiento más estrecho o incluso como un punto de inflexión para considerar el inicio de la medicación para la IC en pacientes asintomáticos con un VD.
- Además, la precisión pronóstica de la NT-proBNP sola fue comparable a la de modelos que utilizan FEVD o VO₂ máximo previsto.

FINANCIACIÓN

El ensayo SERVE está financiado por el Fondo Nacional Suizo de Fomento de la Investigación Científica (*Schweizerischer National-*

fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, 311C30_166855).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo se llevó a cabo de conformidad con el protocolo y los principios formulados en la versión actual de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron el consentimiento informado por escrito. No se han tenido en cuenta específicamente los posibles sesgos de sexo/género, ya que el efecto/nivel del biomarcador no debería verse influido por el sexo o el género.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial en la preparación de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores cumplen los criterios del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas relativos a la autoría de este artículo, asumen la responsabilidad de la integridad del trabajo en su conjunto, han participado en la redacción y la revisión crítica del original y han aprobado la versión final para su envío. Todos los autores aceptan ser responsables de todos los aspectos del trabajo y dan fe de la precisión y la integridad del trabajo. F. Tran y F.J. Ruperti-Repilado (primeros autores) han contribuido por igual al diseño del estudio, la interpretación de los datos y la preparación del artículo. C. Mueller y D. Tobler han contribuido a la redacción del original, la concepción del estudio y la revisión crítica del artículo. F.J. Ruperti-Repilado, F. Tran y P. López Ayala han contribuido al análisis estadístico. M. Freese y K. Wustmann son los responsables del análisis de biomarcadores y la RMC respectivamente. J. Bouchardy, M. Greutmann y M. Schwerzmann han contribuido al concepto y diseño del estudio. J. Schwitter y C. Mueller son los responsables de los laboratorios centrales de RMC y biomarcadores respectivamente.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Schwitter recibe una subvención sin restricciones de Bayer Healthcare Schweiz AG para las actividades de investigación del Cardiac MR Center del Hospital Universitario de Lausana (CHUV). C. Mueller comunica que ha recibido apoyo a la investigación del Fondo Nacional Suizo de Fomento de la Investigación Científica, la Fundación Suiza del Corazón, la KTI, el Hospital Universitario de Basilea, la Universidad de Basilea; Abbott, AstraZeneca, Beckman Coulter, Boehringer Ingelheim, Brahms, Idorsia, LSI Medience Corporation, Novartis, Ortho Diagnostics, Quidel, Roche, Siemens, SpinChip, Singulex, Sphingotec, fuera del trabajo presentado, así como honorarios como conferenciante/asesor de Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Idorsia, Novartis, Osler, Roche, SpinChip y Sanofi, todos pagados a la institución. Los demás autores no declaran ningún conflicto de intereses potencial.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.05.013>

BIBLIOGRAFÍA

1. Senning A. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery*. 1959;45:966–980.
2. Mustard WT. Successful two-stage correction of transposition of the great vessels. *Surgery*. 1964;55:469–472.
3. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, et al. Decline in ventricular function and clinical condition after Mustard repair for transposition of the great arteries (a prospective study of 22-29 years). *Eur Heart J*. 2004;25:1264–1270.
4. Graham Jr TP, Bernard YD, Mellen BC, et al. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:255–261.
5. Schwertmann M, Salehian O, Harris L, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in adults after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *Eur Heart J*. 2009;30:1873–1879.
6. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, 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;21:715–731.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975.
8. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2003;24:1735–1743.
9. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, 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;100:115–125.
10. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circulation Heart Fail*. 2011;4:628–636.
11. Popelová JR, Kotaška K, Tomková M, Tomek J. Usefulness of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide to Predict Mortality in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2015;116:1425–1430.
12. Baggen VJM, Baart SJ, van den Bosch AE, et al. Prognostic Value of Serial N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Measurements in Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;26:e008349.
13. Habberger S, Hauser M, Braun SL, et al. Prognostic Value of Plasma B-Type Natriuretic Peptide in the Long-Term Follow-up of Patients With Transposition of the Great Arteries With Morphologic Right Systemic Ventricle After Atrial Switch Operation. *Circulation J*. 2015;79:2677–2681.
14. Tobler D, Bouchardy J, Reto E, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition with Tadalafil on Systolic Right Ventricular size and function - A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial - SERVE trial - Rational and design. *Int J Cardiol*. 2017;243:354–359.
15. Greutmann M, Tobler D, Engel R, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on Systolic Right Ventricular size and function - a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial - SERVE. *Eur J Heart Fail*. 2023;25:1105–1114.
16. Austin PC. Using the Standardized Difference to Compare the Prevalence of a Binary Variable Between Two Groups in Observational Research. *Commun Stat Simul Comput*. 2009;38:1228–1234.
17. Harrell FEJ. *Regression modeling strategies*. Springer International Publishing AG Switzerland; 2015. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-19425-7>.
18. Popelova JR, Tomkova M, Tomek J. NT-proBNP predicts mortality in adults with transposition of the great arteries late after Mustard or Senning correction. *Congenit Heart Dis*. 2017;12:448–457.
19. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Evaluation and Management of Acute Dyspnea. *New Eng J Med*. 2004;350:647–654.
20. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Eur Heart J*. 2020;42:563–645.