

Utilidad del NT-proBNP en la evaluación pronóstica de pacientes con estenosis aórtica grave asintomáticos, con fracción de eyección ventricular izquierda preservada

Prognostic Value of NT-proBNP in Asymptomatic Patients with Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction

CINTIA S. LAURENZANO^{MTSAC, 1}, DANIEL A. CHIRINO NAVARTA^{MTSAC, 1}, MARÍA F. CERDA JORGI¹, ALEJANDRA DÍAZ CASALE¹

RESUMEN

Introducción: La indicación de reemplazo valvular aórtico (RVA) en pacientes con estenosis aórtica (EA) grave asintomáticos con función conservada es motivo de creciente debate.

Objetivos: Evaluar si la elevación de la fracción aminoterminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) predice la aparición de síntomas y la indicación de reemplazo valvular en pacientes inicialmente asintomáticos, con EA grave y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) conservada.

Material y métodos: Se incluyeron en forma prospectiva pacientes con EA grave, FEVI conservada ($\geq 55\%$) que fueron considerados asintomáticos, sin indicación inicial de RVA. A todos se les realizó laboratorio con medición de NT-proBNP en forma basal y ecocardiograma con Doppler tisular consignando la onda S de la pared lateral (S lat) y la relación E/e'. Se consideró como punto final el requerimiento de reemplazo valvular durante el seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 133 pacientes con una edad de 69 ± 8 años, 49% mujeres. Luego de un seguimiento de 570 (rango intercuartilo 380-680) días, el 23,3% (n = 31) de los pacientes presentaron requerimiento de reemplazo valvular. En el análisis multivariado, el NT-proBNP y la relación E/e' fueron predictores independientes de requerimiento de cirugía (HR 1,02, IC95% 1,001-1,03, $p < 0,001$; y HR 1,42, IC95% 1,21-2,45, $p < 0,001$, respectivamente). El NT-proBNP presentó un Área Bajo la Curva (ABC) mayor que la relación E/e' (0,88 versus 0,64, $p = 0,02$). Se estableció como mejor punto de corte de NT-proBNP un valor > 350 pg./mL (HR ajustado 1,55, IC95% 1,38-2,01, $p < 0,001$).

Conclusiones: El NT-proBNP y la relación E/e' fueron predictores independientes de requerimiento de cirugía. El NT-proBNP presentó una muy buena capacidad de discriminación, mayor que la relación E/e'.

Palabras clave: Estenosis de la válvula aórtica - Biomarcadores - Péptido Natriurético Encefálico

ABSTRACT

Background: The aortic valve replacement (AVR) indication in asymptomatic patients with severe aortic stenosis (AS) and preserved function is being increasingly discussed.

Objective: The aim of this study was to evaluate whether the elevation of the N-terminal fraction of the pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) predicts the occurrence of symptoms and the AVR indication in patients with severe AS and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF), initially asymptomatic.

Methods: Asymptomatic patients with severe AS, preserved EF ($\geq 55\%$) and no initial AVR indication were prospectively included. All patients underwent laboratory tests measuring NT-proBNP at baseline and an echocardiogram with tissue Doppler recording the lateral wall S wave (lat. S) and the E/e' ratio. The endpoint was the aortic valve replacement indication at follow-up.

Results: We included 133 patients aged 69 ± 8 years, 49% of which were women. After a follow-up of 570 (interquartile range 380-680) days, 23.3% (n=31) of them required aortic valve replacement. In the multivariate analysis, NT-proBNP value and the E/e' ratio were 2 independent predictors of surgery (HR 1.02, 95% CI 1.001-1.03] $p < 0.001$ and HR 1.42, 95% CI 1.21-2.45, $p < 0.001$, respectively). NT-proBNP presented an area under the curve (AUC) greater than the E/e' ratio (0.88 versus 0.64, $p = 0.02$). The best NT-proBNP cut-off point was determined > 350 pg/mL (adjusted HR 1.55, 95% CI 1.38-2.01, $p < 0.001$).

Conclusion: NT-proBNP value and the E/e' ratio were independent predictors of the AVR requirement. NT-proBNP had a very good discrimination capacity, greater than the E/e' ratio.

Key words: Aortic Valve Stenosis- Biomarkers - Natriuretic Peptide, Brain

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:27-33. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20596>

Recibido: 22/09/2022 - Aceptado: 02/11/2022

Dirección para separatas: Cintia S. Laurenzano - Tte Gral Juan Domingo Perón 2354, CABA. Tel: 011-52764100 - E-mail: cintia_cda@hotmail.com

¹ Centro Ambulatorio Jonas Salk OSEAC, Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica (EA) es la enfermedad valvular más frecuente en países occidentales. Su prevalencia aumenta con la edad, llegando a ser de entre 4 y 7% en mayores de 65 años. (1) El único tratamiento efectivo es el reemplazo valvular aórtico (RVA) ya sea por cirugía convencional o por vía percutánea. La indicación de RVA es clara y recomendada en los pacientes con EA grave que presentan síntomas y en aquellos que, aun asintomáticos, presentan deterioro de la función ventricular. (2-4)

Si bien es sabido que el desarrollo de síntomas es uno de los principales marcadores pronósticos en la EA grave, (5,6) algunas series muestran que la evolución natural de los pacientes asintomáticos no está exenta de complicaciones. (7,8) Además, la mortalidad quirúrgica se ha reducido con los años, (9) a lo que se suma el creciente desarrollo del reemplazo aórtico percutáneo. (10) Esto hace que la ecuación riesgo/beneficio de la intervención temprana sea cada vez más favorable a la intervención. Además, es importante considerar que los síntomas, tal como especifica su definición, son elementos subjetivos que varían mucho con cada paciente. Ello hace que muchas veces sea difícil identificarlos, más aún en pacientes añosos.

Por todo esto, ha tomado un creciente interés el uso de biomarcadores para la estratificación del riesgo de los pacientes con EA grave. La fracción aminoterminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) es uno de los biomarcadores más utilizados y su elevación se asocia a pronóstico adverso y mayor mortalidad. (11,12)

El objetivo del presente trabajo es evaluar si la elevación del NT-proBNP predice la aparición de síntomas y la indicación de RVA en pacientes con EA grave inicialmente asintomáticos, con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) conservada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo en un solo centro, donde se incluyeron pacientes con EA grave y FEVI conservada, que se encontraban en seguimiento en forma ambulatoria en el servicio de Valvulopatías de la institución y que fueron considerados asintomáticos, sin indicación inicial de reemplazo valvular aórtico. La inclusión de pacientes se realizó entre julio de 2017 y julio de 2021.

A todos se les realizó ecocardiograma con equipo Esaote MyLab Seven (Florenzia, Italia) con sonda multi-frecuencial (1,5 MHz a 2,6 MHz), y se evaluaron los siguientes parámetros: velocidad pico de la válvula aórtica (Vel Max), gradiente medio (GM), el área valvular aórtica por ecuación de continuidad (AVA), los diámetros diastólico y sistólico del VI (DDVI y DSVI, respectivamente), el índice de masa ventricular izquierda (IMVI), la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y la FEVI mediante el método de Simpson biplano. Además, se consignó la onda S tisular de la pared lateral (S lat) y la relación E/e´.

Se definió EA grave a la presencia de Vel Max ≥ 4 m/seg., un GM ≥ 40 mmHg y un AVA ≤ 1 cm². Se consideró función ventricular conservada a una FEVI $\geq 55\%$.

Criterios de exclusión: pacientes considerados sintomáticos en el interrogatorio o que en el examen físico presentaron signos clínicos de insuficiencia cardíaca. Los pacientes con síntomas dudosos fueron sometidos a ergometría bajo protocolo de Naughton. En el caso de presentar síntomas o curva plana de presión sistólica durante el ejercicio, fueron considerados sintomáticos y por lo tanto excluidos. También se excluyó a los pacientes con deterioro de la función ventricular (FEVI $\leq 55\%$) y con dilatación del ventrículo izquierdo (diámetro diastólico > 60 mm).

Se solicitó la medición de NT-proBNP a todos los pacientes en el laboratorio de la institución, utilizando un equipo Vitros 5600 luego de la primera consulta.

El seguimiento se realizó mediante entrevista médica. Se consideró como punto final primario el requerimiento de RVA.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartilo (RIC) según que la distribución sea normal o no normal; y las categóricas como porcentajes. Las comparaciones entre los grupos que requirieron y los que no requirieron RVA, en el caso de las variables continuas se realizaron con el empleo de la prueba t de Student si la distribución era normal, y la de Mann-Whitney cuando la distribución no era normal. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi cuadrado o el test exacto de Fisher, si alguna variable presentaba frecuencia absoluta < 5 .

Se realizó el análisis univariado mediante regresión de Cox, con el requerimiento de RVA como variable dependiente y el NT-proBNP y diferentes parámetros ecocardiográficos como variables predictoras. Aquellas variables que resultaron significativas en el análisis univariado (considerando un valor de $p < 0,05$), fueron analizadas en un modelo multivariado mediante el método de *proportional hazards regression*, para evaluar las variables que se asocian en forma independiente al requerimiento de RVA.

Posteriormente se confeccionaron curvas Receiver Operating Characteristic (ROC), con la correspondiente área bajo la curva (ABC) y se estableció el mejor punto de corte para las variables que resultaran significativas en el análisis multivariado.

Finalmente se realizó análisis de sobrevida libre de eventos mediante el método de Kaplan-Meier.

Para el análisis se utilizó el software Statistix 7 y Epidat 3.1

Consideraciones éticas

Este estudio observacional fue aprobado por el comité de ética de la institución y todos los pacientes incluidos, firmaron el consentimiento informado.

RESULTADOS

Se evaluaron 175 pacientes, de los cuales 27 fueron excluidos por ser considerados sintomáticos (19 en la entrevista inicial y 8 luego de una prueba de esfuerzo); 13 pacientes presentaban deterioro de la función ventricular y en 2 no pudo realizarse medición de NT-proBNP. Por esto fueron incluidos finalmente 133 pacientes, con edad de 69 ± 8 años, el 49% mujeres ($n = 65$). La causa más frecuente de EA fue la esclerodegenerativa (70%, $n = 93$), seguida de la válvula aórtica bicúspide (25,5%, $n = 34$) y la reumática (4,5%, $n = 6$). En la Tabla 1, se muestran las características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes.

Tabla 1. Características basales de la población

	Total (n = 133)	Con Requerimiento RVA (n = 31)	Sin requerimiento de RVA (n = 102)	p
Edad	69 ± 8	69 ± 5	69 ± 8	0,45
Sexo Femenino	65 (49,1)	15 (48,3)	50 (49)	0,31
TAS (mmHg)	130 ± 28	128 ± 32	130 ± 27	0,32
Antecedentes				
Hipertensión	95 (71,4)	22 (70,9)	73 (71,5)	0,72
Diabetes	29 (21,8)	7 (22,5)	22 (21,5)	0,89
Fibrilación Auricular	13 (9,7)	3 (9,6)	10 (9,8)	0,77
Ecocardiograma				
FEVI (%)	64 ± 4	65 ± 3	64 ± 3	0,23
DDVI (mm)	49 ± 5	49 ± 8	49 ± 7	0,83
SIV (mm)	12 ± 3	13 ± 3	12 ± 4	0,12
IMVI (gr/m ²)	98 ± 38	99 ± 41	97 ± 39	0,42
AAI (cm ²)	26,9 ± 6,7	27,2 ± 6,9	26,5 ± 6,5	0,11
Doppler				
Vel Max (m/seg)	4,2 ± 0,4	4,5 ± 0,8	4,2 ± 0,5	0,11
AVA index (cm ² /m ²)	0,58 ± 0,09	0,57 ± 0,1	0,58 ± 0,09	0,62
GM (mmHg)	45 ± 5	46 ± 4	45 ± 4	0,32
Tisular				
Onda S lateral (m/seg)	0,08 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,07
Relación E/e'	7,3 ± 1,5	8,6 ± 2	7,1 ± 1,3	0,04
NT-proBNP (pg./mL)	110 (62,3-310)	290 (75-450)	85 (55-180)	0,01

Las variables categóricas se presentan como n (%). Las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartilo). AAI: área de la aurícula izquierda; AVA index: área valvular aórtica indexada por superficie corporal; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GM: gradiente medio; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo; RVA: reemplazo valvular aórtico; SIV: septum interventricular; TAS: tensión arterial sistólica; Vel Max: velocidad máxima válvula aórtica

La mediana de seguimiento fue de 570 días (RIC 380-680); el 23,3% (n = 31) de los pacientes requirió RVA. Como se observa en la Tabla 1, el grupo que requirió RVA presentó mayor NT-proBNP basal: 290 (RIC 75-450) vs. 85 (RIC 55-180) pg./mL, p = 0,01; y mayor relación E/e' (8.6 ± 2 vs. 7,1 ± 1.3, p = 0,04) con una tendencia a menor onda S tisular (0,07 ± 0,01 m/seg vs. 0,08 ± 0,01 m/seg, p = 0,07); sin diferencias en el resto de los parámetros.

En la Tabla 2 se muestra el análisis univariado y multivariado. En el análisis univariado el NT-proBNP, la relación E/e' y la S lat fueron predictores de requerimiento de RVA. En el análisis multivariado, el NT-proBNP y la relación E/e' fueron predictores independientes de requerimiento de cirugía: HR 1,02 (IC95% 1,001-1,03), p < 0,001 y HR 1,42 (IC95% 1,21-2,45), p < 0,001; respectivamente.

El ABC para el NT-ProBNP fue 0,88 (IC95% 0,81-0,91), y el mejor punto de corte 350 pg/mL; mientras que el ABC de la Relación E/e' fue 0,64 (IC95% 0,52-0,68), significativamente menor que la del NT-proBNP (p = 0,02). Ver Figura 1.

El NT-proBNP > 350 pg./mL presentó un HR ajustado de 1,55 (IC95% 1,38-2,01), p < 0,001. En la Figura 2 se muestra la curva de Kaplan-Meier correspondiente.

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo encontramos que el NT-proBNP elevado se asoció al requerimiento de RVA en pacientes asintomáticos con EA grave y función ventricular conservada, en un seguimiento de 1 año y medio. La capacidad de discriminación del biomarcador fue muy buena (ABC 0,88) y un valor mayor de 350 pg./mL se asoció a un aumento del requerimiento de RVA superior al 50% (HR: 1,55). Como es sabido, el NT-proBNP y la hormona activa BNP, se liberan en respuesta al estiramiento de los cardiomiocitos ventriculares y/o auriculares, producto principalmente del aumento de las presiones de llenado. (13). Varios estudios han evaluado previamente el valor pronóstico de los péptidos natriuréticos en la EA. Recientemente, White et al., (12) publicaron un metaanálisis en que analizaron el rol pronóstico de varios biomarcadores en la EA. Inclu-

Tabla 2. Análisis univariado y multivariado

	Análisis Univariado		Análisis Multivariado	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
TAS	1,00 (0,96-1,04)	0,33	–	
FEVI	0,98 (0,97-1,12)	0,56	–	
IMVI	1,01 (0,93-1,05)	0,22	–	
Vel Max	1,03 (0,99- 1,12)	0,11	–	
GM	1,02 (0,89-1,23)	0,23	–	
AAI	1,32 (0,99- 1,98)	0,09	–	
Onda S lateral	1,21 (1,115-1,88)	0,01	1,18 (0,97-1,72)	0,09
Relación e/e´	1,52 (1,22-2,63)	<0,001	1,42 (1,21-2,45)	<0,001
NT-proBNP	1,04 (1,01-1,04)	<0,001	1,02 (1,001-1,03)	<0,001

AAI: área de la aurícula izquierda; FEVI: fracción de Eyección del ventrículo izquierdo; GM: gradiente medio; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo; TAS: tensión arterial sistólica; Vel Max: velocidad máxima válvula aórtica

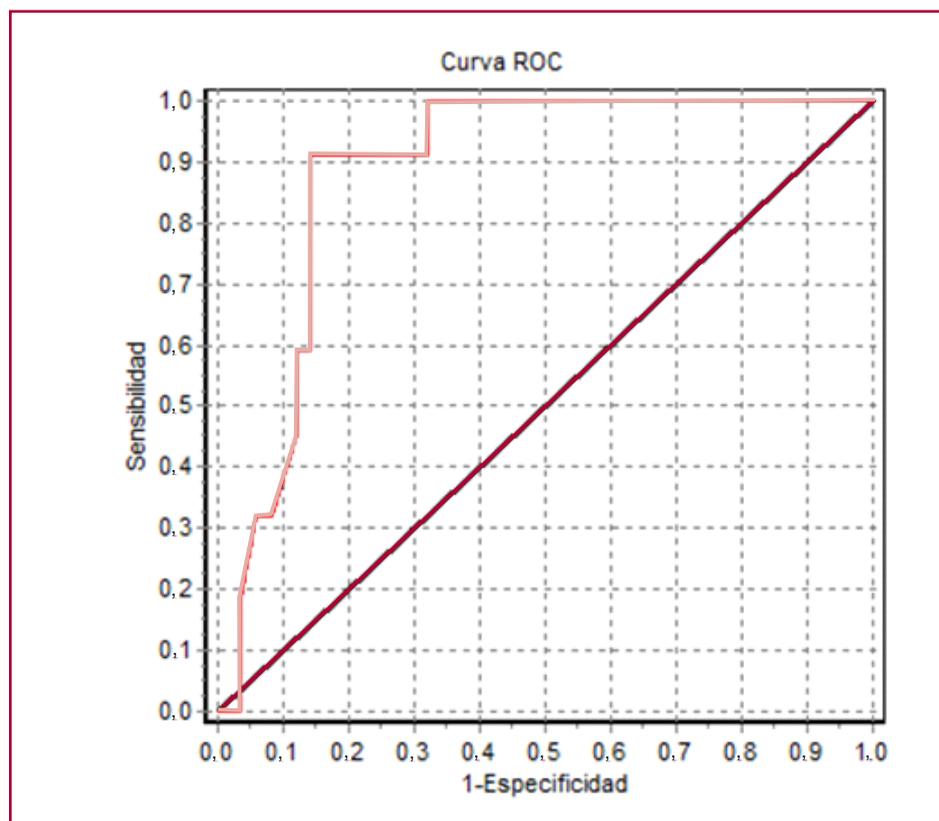


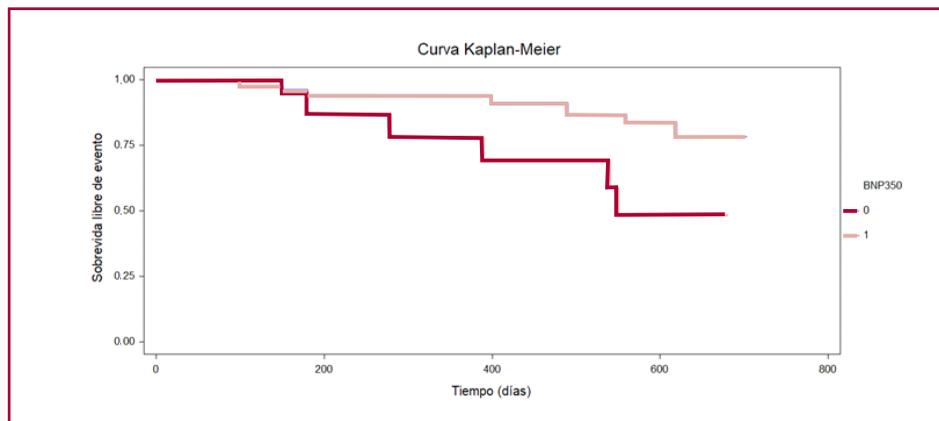
Fig. 1. Curva ROC para el NT-proBNP y predicción de necesidad de reemplazo valvular aórtico

yeron 33 estudios que evaluaron el NT-proBNP en 8597 pacientes. En el análisis combinado, niveles elevados de NT-proBNP fueron predictores de mortalidad en el seguimiento (HR 1,73). Todos los estudios incluyeron pacientes tanto asintomáticos como sintomáticos, y pacientes intervenidos y sin RVA.

Además, varios estudios previamente han mostrado que niveles elevados de BNP y NT-proBNP se asocian a la presencia de síntomas y a una mayor Vel Max en pacientes con EA grave y función conservada. (14-16)

Respecto a la EA en período asintomático, Clavel et al (11) en 2014 publicaron un estudio observacional

Fig. 2. Predicción de RVA según el valor de NT-proBNP



RVA: reemplazo valvular aórtico; BNP350: 0: ≤ 350 pg/mL; 1: > 350 pg/mL

con casi 2000 pacientes con EA moderada o grave, de los cuales 560 estaban basalmente asintomáticos. En este subgrupo, el aumento de BNP fue predictor independiente de mortalidad en el seguimiento. Valores de BNP ≥ 3 veces el de referencia, presentaron un riesgo de eventos ajustado de casi 4 veces mayor respecto a BNP normal. En este sentido, un estudio español que incluyó 237 pacientes asintomáticos con EA moderada y grave evidenció que el aumento de NT-proBNP fue predictor independiente de eventos (requerimiento de RVA, mortalidad) en el seguimiento. (17) A diferencia de nuestro trabajo, encontraron una modesta capacidad de discriminación (ABC 0,62). Más recientemente, Henri et al. evaluaron la utilidad de la medición seriada de BNP para predecir eventos en pacientes asintomáticos con EA grave. (18) El incremento anual de 20 pg/mL de BNP se asoció en forma independiente con un aumento de eventos en el seguimiento de 3 años. Un estudio retrospectivo de 74 pacientes encontró que el NT-proBNP y el grosor del septum interventricular fueron predictores independientes de eventos (mortalidad y requerimiento de RVA) a 4 años de seguimiento. (19) Previamente, Monin et al. (20) encontraron que el BNP se asociaba a incremento de eventos y mortalidad en pacientes con EA grave asintomáticos, con un ABC 0,74. Propusieron un *score* de riesgo que tiene en cuenta el BNP, la velocidad pico y el sexo femenino, con lo que mejoró la predicción de eventos. Este *score* fue posteriormente validado por Farre et al., (17) con la utilización de NT-proBNP en lugar del BNP. Basadas en estas observaciones, las últimas guías proponen como indicación clase IIA el RVA en pacientes con elevación de los péptidos natriuréticos. (3)

En nuestra población el 23% de los pacientes desarrollaron síntomas y requirieron RVA durante el seguimiento. Esa tasa de eventos es más baja que la reportada en estudios previos, donde aproximadamente la mitad de los pacientes requirieron RVA. El grupo español (17) reportó que 110 de los 237 pacientes requirieron RVA en un seguimiento similar al nuestro.

Además, registraron un 12% de mortalidad. Esto es llamativo, debido a que incluyeron un grupo con EA moderada. Nuestra población fue algo más joven (69 años versus 74 años) y además presentó un nivel basal de NT-proBNP menor (110 versus 490 pg/mL). Esto puede explicar en parte la diferencia de eventos. Probablemente nuestros pacientes se encontraban en un estadio más precoz de la EA.

También encontramos que la relación E/e' se comportó como predictor independiente de RVA, con una modesta capacidad predictiva (ABC 0,64). Esto coincide con estudios previos que han evaluado parámetros de disfunción diastólica en la EA. Principalmente el área de la aurícula izquierda (AAI) y la relación E/e' han sido encontrados como marcadores independientes de eventos en la EA grave asintomática. (21,22) En nuestro trabajo, los pacientes que requirieron RVA presentaron AAI mayor que los que no; sin embargo, en el análisis multivariado quedó anulado por la relación E/e' y el NT-proBNP. Algo similar sucedió con la onda S tisular, que fue significativa en el univariado y no en el multivariado. La Vel Max es otro parámetro asociado a peor evolución en la EA. Una Vel Max > 5 m/seg señala una EA muy grave, y se recomienda realizar RVA aún en ausencia de síntomas. (2,3) Nosotros no encontramos asociación con el punto final primario, probablemente se deba a que el promedio de Vel Max fue de 4,2 m/seg y muy pocos pacientes tenían una Vel Max > 5 m/seg.

La evolución natural de la EA grave y el tiempo en que debe indicarse el RVA en el período asintomático de la enfermedad, es motivo de creciente debate. La recomendación en ausencia de características de pronóstico adverso es la vigilancia estrecha y la pronta intervención en cuanto aparezcan síntomas. (2-4) El fundamento de este consenso es que el beneficio de evitar la muerte súbita (1% por año, en la EA asintomática) puede no ser mayor que la mortalidad del RVA. Sin embargo, un estudio reciente retrospectivo comparó la evolución de pacientes con EA asintomática

ticos en quienes se realizó tratamiento conservador con un grupo de pacientes que recibieron RVA. Los pacientes asintomáticos que no fueron sometidos a RVA al inicio, presentaron mayor mortalidad en el seguimiento a 5 años que aquellos sometidos a RVA. (23) Recientemente se publicaron los resultados del estudio RECOVERY, (24) que asignó aleatoriamente 145 pacientes con EA grave asintomáticos, a recibir RVA temprano versus tratamiento conservador. El grupo de RVA temprano presentó una reducción de eventos (muerte intraoperatoria o en los primeros 30 días tras la cirugía o muerte cardiovascular durante el seguimiento) respecto del tratamiento conservador (1% versus 15%, HR 0,09 y un IC95% amplio entre 0,01-0,67). No obstante, se trató de una población bastante seleccionada, relativamente joven (edad 64 años) con predominio de etiología bicúspide y con una Vel Max promedio de 5.1 m/seg. Actualmente se encuentran en desarrollo varios estudios aleatorizados que estudian la estrategia de RVA temprano en EA asintomática: EARLY TAVR (NCT03042104), EASY-AS (NCT04204915), EVOLVED (NCT03094143). (*clinicaltrials.gov*)

El valor de los péptidos natriuréticos, como hemos mencionado, se incrementa con el aumento de las presiones de llenado. El aumento de estos y otros biomarcadores puede identificar un subgrupo de pacientes que, aun asintomáticos, presentan una peor adaptación al aumento de la poscarga que genera la EA, con la consiguiente peor evolución. Este subgrupo, se podría beneficiar con una intervención precoz. (25,26) En este sentido, el estudio de Nakatsuma et al (27) incluyó 380 pacientes con EA grave asintomáticos con función ventricular conservada, que fueron divididos en niveles de BNP basal. La tasa de eventos en el grupo con BNP < 100 pg./mL fue baja, tanto al año, como a los 3 años (2,1% y 6,2%, respectivamente), mientras que el grupo con BNP > 300 pg./mL, la tasa de eventos fue considerablemente mayor (22 y 42%, al año y 3 años respectivamente). Los resultados de nuestro trabajo aportan a la hipótesis de que los péptidos natriuréticos pueden ser un elemento importante para la toma de decisiones en pacientes con EA grave, asintomáticos con función conservada.

Limitaciones

Nuestro trabajo presenta varias limitaciones. Por un lado, se trata de un estudio de un solo centro, por lo que es difícil extrapolar resultados a otras poblaciones. El seguimiento fue relativamente corto, por lo que no permite evaluar el impacto del NT-proBNP basal a largo plazo, por lo que la capacidad de discriminación de eventos podría estar sobreestimada. Sin embargo, uno de los objetivos fue evaluar factores que ayuden a identificar pacientes con mayor riesgo que podrían beneficiarse de una intervención temprana, por lo que creemos que el seguimiento de un año y medio alcanza para los objetivos del estudio. Por último, al ser un estudio observacional, prospectivo, el valor de NT-

proBNP puede haber influenciado en el equipo médico tratante la toma de decisión de realizar RVA, lo que también puede contribuir a sobreestimar la capacidad de discriminación de eventos del biomarcador.

CONCLUSIONES

En el seguimiento más del 20% de los pacientes desarrollaron síntomas y requirieron reemplazo valvular. El NT-proBNP y la relación E/e' fueron predictores independientes de requerimiento de cirugía. El NT-proBNP presentó una muy buena capacidad de discriminación, mayor que la relación E/e'.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses (Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

BIBLIOGRAFIA

1. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1854-63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.093>.
2. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143:e72-e227. <https://doi.org/10.1016/j.cir.0000000000000923>.
3. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561-632. <https://doi.org/10.1016/j.eurheartj.2021.10.093>.
4. Stutzbach P, Lax J, Ciancuilli T, Granceli H, Piñeiro D, Prezioso D y cols. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Valvulopatías. *Rev Argent Cardiol*. 2015;83(supl 2). Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2015/06/consenso-valvulopatias-suplemento-2-2015.pdf>
5. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38(1 Suppl):61-7. <https://doi.org/10.1016/10.1161/01.cir.38.1s5.v-61>.
6. Bach DS, Cimino N, Deeb GM. Unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2018-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.011>.
7. Kitai T, Honda S, Okada Y, Tani T, Kim K, Kaji S et al. Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis. *Heart*. 2011;97:2029-32. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300137>.
8. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121(1):151-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894170.
9. Malaisrie SC, McCarthy PM, McGee EC, Lee R, Rigolin VH, Davidson CJ et al. Contemporary perioperative results of isolated aortic valve replacement for aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(3):751-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.11.024.
10. Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, et al. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J* 2018;39:2635-42. <https://doi.org/10.1016/j.eurheartj.2017.08.011>
11. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):2016-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.581>.
12. White M, Baral R, Ryding A, Tsampasian V, Ravindrarajah T, Garg

- P et al. Biomarkers Associated with Mortality in Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci (Basel)* 2021;9:29. <https://doi.org/10.1016/10.3390/medsci9020029>.
13. Steadman CD, Ray S, Ng LL, McCann GP. Natriuretic peptides in common valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2034-48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.021>.
14. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation*. 2003;107:1884-90. <https://doi.org/10.1016/10.1161/01.CIR.0000060533.79248.0C>.
15. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 2004;109:2302-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000126825.50903.18>.
16. Nessmith MG, Fukuta H, Brucks S, Little WC. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with aortic stenosis treated without surgery. *Am J Cardiol*. 2005;96:1445-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.092>.
17. Farré N, Gómez M, Molina L, Cladellas M, Blé M, Roqueta C, et al. Prognostic value of NT-proBNP and an adapted monin score in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:52-7. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.06.020>.
18. Henri C, Dulgheru R, Magne J, Caballero L, Laaraibi S, Davin L, et al. Impact of Serial B-Type Natriuretic Peptide Changes for Predicting Outcome in Asymptomatic Patients With Aortic Stenosis. *Can J Cardiol*. 2016;32:183-9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.06.007>.
19. Campos I, Pereira J, Salome N, Pereira VH, Oliveira C, Marques Pires C, et al. Asymptomatic severe aortic stenosis: what is the current role of exercise stress test and NT-proBNP in patient risk stratification. *Eur Heart J Cardiovasc Imag* 2021;22(Supplement 1) <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa356.053>
20. Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Piérard L, et al. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120:69-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808857>
21. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, O'Connor K, Cosyns B, Atena E, et al. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2010;105:383-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.09.043>
22. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert JC, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart* 2010;96:1364-71. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.190942>
23. Kvaslerud AB, Santic K, Hussain AI, Auensen A, Fiane A, Skulstad H, et al. Outcomes in asymptomatic, severe aortic stenosis. *PLoS One* 2021;16:e0249610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249610>
24. Kang DH, Park SJ, Lee SA, Lee S, Kim DH, Kim HK, et al. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2020;382:111-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912846>.
25. Lindman BR, Dweck MR, Lancellotti P, Généreux P, Piérard LA, O'Gara PT, et al. Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Evolving Concepts in Timing of Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13(2 Pt 1):481-93. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.01.036>.
26. Généreux P, Stone GW, O'Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, et al. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2263-88. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.057>.
27. Nakatsuma K, Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, et al. CURRENT AS Registry Investigators. B-type natriuretic peptide in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2019;105:384-90. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313746>