



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

Utilidad del péptido natriurético cerebral en la evaluación de pacientes con falla cardíaca tratados con resincronización cardíaca y su correlación con la evolución clínica

Utility of brain natriuretic peptide in patients with heart failure treated with cardiac re-synchronization and its correlation with clinical evolution

Jorge E. Marín, MD.⁽¹⁾; Mauricio Duque, MD.⁽¹⁾; Luis E. Medina, MD.⁽¹⁾; William Uribe, MD.⁽¹⁾; Esteban Echavarría, MD.⁽²⁾; Gabriel J. Marín, MD.⁽³⁾; Yolanda Torres, MD.⁽⁴⁾

Medellín, Colombia.

La terapia de resincronización cardíaca es una herramienta novedosa y efectiva para el tratamiento de los pacientes con falla cardíaca que no han respondido a medidas farmacológicas óptimas y que además tienen deterioro en su clase funcional y disincronía ventricular. Se ha demostrado que el péptido natriurético cerebral (BNP) determina de manera cuantitativa la severidad de la falla cardíaca y que su concentración sanguínea guarda correlación directamente proporcional con el grado de falla cardíaca.

En este trabajo se hace una evaluación prospectiva de los niveles de BNP, función ventricular, clase funcional, evolución clínica, duración del QRS, caminata de seis minutos, hospitalización no programada y mortalidad en los pacientes, antes y a 3, 6 y 9 meses de seguimiento, luego del implante de la terapia de resincronización cardíaca.

Se incluyó un total de 34 pacientes quienes se siguieron durante un promedio de nueve meses. Se demostró una disminución en los niveles de BNP (645 pg/mL, 320 pg/mL y 147 pg/mL preimplante, a 6 y 9 meses; $p < 0,0001$); se observó mejoría en la función ventricular (fracción de eyección de 23% vs. 31% $p < 0,002$), en la clase funcional de la *New York Heart Association* (3,53 vs. 1,97 $p < 0,0001$), en la duración del QRS (142 mseg vs. 116 mseg $p < 0,0001$) y en la caminata de seis minutos (150 m vs. 328 m $p < 0,0001$). La tasa de hospitalización fue del 38% y la mortalidad fue de 8,8%.

CONCLUSIONES: los niveles de BNP en pacientes con terapia de resincronización cardíaca, disminuyen significativamente y guardan relación con la evolución clínica, electrocardiográfica y ecocardiográfica, lo que es útil como marcador pronóstico y de respuesta al tratamiento instaurado.

PALABRAS CLAVE: resincronización cardíaca, péptido natriurético cerebral, marcapasos tricameral, falla cardíaca.

(1) Clínica Medellín, Medellín, Colombia.

(2) Clínica Las Américas, Medellín, Colombia.

(3) Hospital General de Medellín, Medellín, Colombia.

(4) Universidad CES, Medellín, Colombia.

Departamento de electrofisiología y arritmias, Clínica Medellín, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Jorge E. Marín, MD. Departamento de electrofisiología y arritmias, Clínica Medellín, Calle 54 No. 46-27 Consultorio 1402. Teléfono: (574) 4137050, Medellín, Colombia. Correo electrónico: gualdo@une.net.co

Recibido: 09/03/06. Aprobado: 24/04/06.

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a novel and effective tool for the treatment of patients with severe heart failure (HF), left ventricular systolic dysfunction and desynchrony, that have not responded to the optimal pharmacological therapy. It has been demonstrated that brain natriuretic peptide (BNP) quantitative determines severity of the HF and their blood levels keep direct proportional correlation to the severity of HF.

We prospectively evaluated levels of brain natriuretic peptide (BNP), left ventricular function, New York Heart Association (NYHA) class, QRS duration, and 6-minute hall walk test in a group of patients before biventricular device implantation at 3-6 and 12 months of follow-up. Clinical evolution, not programmed hospitalization and mortality were also evaluated.

A total of 34 patients were enrolled and followed for a mean of nine months. A decrease in BNP levels (645 pg/ml, 320 pg/ml and 147 pg/ml pre-implant, 6 months and 9 months respectively. $p < 0.0001$) was demonstrated; improvement in ventricular function (LVEF 23% vs. 31% $p < 0.002$), NYHA class (3.53 vs. 1.97 $p < 0.0001$), QRS duration (142 msec. vs. 116 msec. $p < 0.0001$) and 6-minute hall walk test (150 meters vs. 328 meters $p < 0.0001$). Hospitalization rate was 38% and mortality rate was 8.8%.

CONCLUSIONS: levels of BNP in patients with CRT decrease significantly and keep relationship with the clinical, electrocardiographic and echocardiographic evolution of HF, being useful as prognostic marker and follow-up tool in these patients.

KEY WORDS: cardiac resynchronization therapy, brain natriuretic peptide, biventricular device, heart failure.

(Rev.Colomb.Cardiol. 2007; 14: 133-149)

Introducción

La inmensa cantidad de personas que cada día se ven sometidas a la dura prueba de vivir en medio de la disnea, que significa tener un corazón agotado y el no poder conseguir una cura satisfactoria, ha llevado a los médicos a buscar soluciones ingeniosas. En ese devenir de cosas e ideas, casi todas las que se han llevado a cabo son, o muy invasivas e incapacitantes (cirugías) o tratamientos médicos a largo plazo (una carga económica muy pesada y casi imposible de cumplir sin ayuda), con resultados generales poco satisfactorios y en realidad, distantes de la libertad que da la normal y auténtica calidad de vida. Todos estos tratamientos llevan finalmente a considerar el trasplante cardiaco como la alternativa terapéutica final, con las consecuencias económicas tanto para el individuo como para el sistema general de salud, y la pérdida de «libertad» por parte del enfermo (terapia inmunosupresora, infecciones, efectos secundarios indeseables, dependencia del grupo médico).

Por ello, en la búsqueda de una mejor alternativa, se ha ideado la terapia de resincronización cardiaca con el objetivo de mejorar el gasto cardiaco sin recurrir a otro procedimiento y con la esperanza de hacer de éste, un tratamiento definitivo en la mejoría de la sintomatología de la falla cardiaca asociada con el manejo farmacológico óptimo.

Es así como se ha llegado a concluir que todos los pacientes que alcanzan niveles claros de mejoría de la falla cardiaca, tienen una menor respuesta de toda la activación neurohormonal general. En ese orden de ideas, la disminución sostenida y en el tiempo del péptido natriurético cerebral tipo B (BNP), ha demostrado ser de los mejores predictores de disminución de morbilidad y mortalidad, como respuesta a un adecuado tratamiento para la falla cardiaca.

En la literatura mundial no se dispone en la actualidad de suficiente respaldo bibliográfico para determinar cuál es la utilidad de medir el BNP en pacientes con falla cardiaca tratados con terapia de resincronización cardiaca. Este trabajo se realizó con una cohorte de pacientes tratados con terapia de resincronización cardiaca en un servicio de electrofisiología, para determinar cuáles fueron los cambios en la concentración sérica de BNP y cuál fue su correlación con los cambios clínicos y ecocardiográficos observados durante el seguimiento, y evaluar su utilidad como herramienta pronóstica.

¿Es útil determinar los valores séricos de BNP como marcador de respuesta terapéutica y marcador pronóstico en los pacientes con falla cardiaca sintomática a pesar del tratamiento farmacológico óptimo, con disminución de la fracción de expulsión y tratados con terapia de resincronización cardiaca?

Marco teórico

La falla cardíaca es un padecimiento que tiene gran morbilidad a nivel mundial y local. Según las estadísticas norteamericanas, en el año 2001 esta enfermedad fue la responsable de al menos un millón de hospitalizaciones, lo que implicó un gasto de \$24.300 millones de dólares en costos directos e indirectos (1). La falla cardíaca es el diagnóstico cardiovascular de más rápido crecimiento en Norteamérica; la prevalencia en la comunidad se estima entre 0,4% a 2,4% en adultos (1-4), con una incidencia que se aproxima a 10 casos/1.000 en personas sobre los 65 años de edad (1). Así, el riesgo estimado de desarrollar falla cardíaca es aproximadamente del 20% (5). Aunque se han realizado muchos avances en el diagnóstico y la terapia en las dos décadas pasadas, la falla cardíaca aún tiene un pobre pronóstico (30% a 50% de mortalidad a un año), lo cual ha cambiado poco en este mismo espacio de tiempo. Los pacientes con falla cardíaca pueden clasificarse con base en su estado funcional usando la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA), así:

Clase I: pacientes con falla cardíaca sin limitaciones en la actividad física (el ejercicio físico ordinario no causa fatiga, palpitaciones, disnea o dolor torácico).

Clase II: pacientes con falla cardíaca que desarrollan fatiga, palpitaciones, disnea o dolor torácico con la actividad física ordinaria (caminar dos cuadras o subir dos pisos).

Clase III: pacientes con falla cardíaca asintomáticos en reposo, pero que desarrollan síntomas con la actividad normal diaria.

Clase IV: pacientes con falla cardíaca que tienen síntomas aún en reposo.

Los intentos para reducir la mortalidad en falla cardíaca se han dirigido contra las dos formas en las cuales la muerte sobreviene: muerte súbita cardíaca (falla eléctrica) y falla cardíaca progresiva (falla mecánica) (6). La muerte súbita cardíaca causa más muertes que la falla cardíaca progresiva en pacientes con clase I ó II de la NYHA, mientras que la «falla de bomba» tiene más mortalidad en pacientes con clase III ó IV de la NYHA (7) (Figura 1).

Es importante subrayar que no todas las terapias que mejoran el pronóstico funcional (síntomas, calidad de vida, fracción de expulsión y otras medidas hemodinámicas) en pacientes con falla cardíaca, confieren bene-

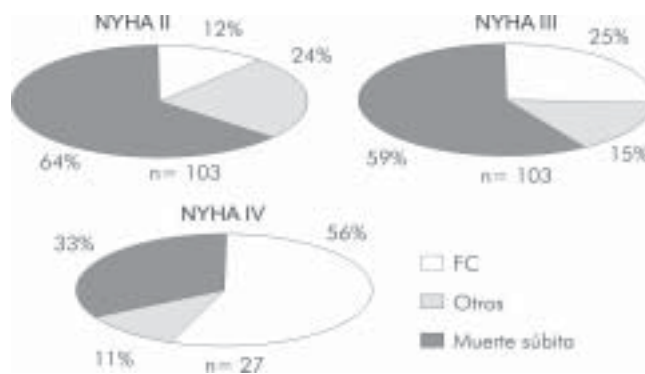


Figura 1. Causas de muerte según la clasificación de la NYHA.

ficios en términos de supervivencia. Así, es esencial que se evalúen todas las nuevas terapias en los pacientes con falla cardíaca por su impacto en medidas clínicamente importantes como muerte u hospitalización.

La falla cardíaca es un síndrome clínico que se caracteriza por síntomas específicos, y en muchos casos (pero no en todos), se acompaña de una disminución en la fracción de expulsión (8). La enfermedad arterial coronaria es la causa de falla cardíaca en dos tercios de los pacientes norteamericanos y europeos, siendo la hipertensión arterial, la disfunción valvular, la miocarditis viral, la cardiomiopatía dilatada idiopática y otras enfermedades, las causas restantes (9). La identificación de factores de riesgo modificables en falla cardíaca, ha llevado al desarrollo de opciones terapéuticas, incluyendo el manejo farmacológico estándar y el manejo no farmacológico, recomendadas en guías de consenso (10, 11).

Factores de riesgo actuales y marcadores en falla cardíaca

En falla cardíaca se han establecido muchos factores de riesgo que tienen que ver con el pronóstico de mortalidad (Tabla 1). De éstos, hay algunos bien validados a corto y largo término, e incluyen factores de riesgo demográficos (senectud, género masculino, raza negra) comorbilidades (diabetes mellitus, anemia, insuficiencia renal) y hallazgos al examen físico (tercer ruido, presión venosa yugular elevada). Los valores bioquímicos que predicen mortalidad incluyen hiponatremia, elevación en las cifras de aldosterona, angiotensina II, argirina vasopresina, péptido natriurético cerebral y otras neurohormonas, así como marcadores genéticos, ecocardiográficos y electrofisiológicos (12-14).

Tabla 1
FACTORES DE RIESGO PRONÓSTICOS EN FALLA CARDIACA

Demográficos	Hallazgos electrofisiológicos
- Senectud	- Arritmias ventriculares
- Género masculino	- Retardo en la conducción intraventricular
- Raza negra	- Fibrilación auricular
Comorbilidades	- Alternancia en la onda T
- Diabetes	Hallazgos de laboratorio
- Anemia	- ↑ Epinefrina/Norepinefrina
- Falla renal	- ↓ Sodio
Valoración clínica	- ↑ Creatinina
- Síntomas avanzados (clase III ó IV)	- ↑ Aldosterona
- Presión venosa yugular elevada	- ↑ Péptido natriurético cerebral
- Edema	- ↑ Factor de necrosis tumoral α
- Presencia de tercer ruido	- ↑ IL-6
Hemodinámicas	- ↑ Endotelina 1
- ↓ FEVI	- ↑ Angiotensina II
- ↓ FEVD	- ↑ Renina
- ↑ Presión capilar pulmonar	- ↑ Troponina I/T
- ↑ Resistencia vascular pulmonar	- ↑ Argirina vasopresina

Estrategias terapéuticas actuales para falla cardíaca

La terapia actual incorpora un número de estrategias para mejorar la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, y reducir la morbilidad. En las pasadas dos décadas, los avances en el manejo de la falla cardíaca surgieron de estudios aleatorizados controlados de medicaciones, intervenciones no farmacológicas, procedimientos electrofisiológicos, y dispositivos y cirugía incluyendo el trasplante cardíaco.

Manejo farmacológico

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, fueron las primeras medicaciones en mostrar una reducción en la mortalidad en pacientes con falla cardíaca avanzada (clase IV de la NYHA) (15). Desde entonces, otros 33 estudios aleatorizados controlados (16), de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, han confirmado beneficios sustanciales (reducción en mortalidad del 25% al 35% y reducción en hospitalizaciones del 27% al 33%) en pacientes con falla cardíaca en todas las clases de la NYHA. Por lo anterior, estos medicamentos son la piedra angular del tratamiento de la falla ventricular sistólica izquierda con o sin síntomas.

Los β -bloqueadores son la segunda elección en el manejo farmacológico de la falla ventricular sistólica. Veintidós estudios aleatorizados (17, 18) controlados han demostrado beneficios consistentes en cuanto a reducción de mortalidad (RR 35%) y morbilidad (RR 36%), así como mejoría en la clase funcional y en la calidad de vida.

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), actualmente tienen indicación como primera línea sólo en aquellos pacientes intolerantes a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, con resultados similares en cuanto a disminución de morbilidad comparados con aquellos (19).

Los bloqueadores de la aldosterona (espironolactona–eplerenona), se han asociado con disminución del 15% al 30% en la mortalidad en pacientes clase IV de la NYHA, una fracción de expulsión menor o igual al 35% y una disminución en la frecuencia de hospitalizaciones del 35% (20).

La digoxina también ha demostrado disminución en la tasa de hospitalizaciones pero sin impacto significativo en la mortalidad de los pacientes con falla cardíaca (21).

Manejo no farmacológico

La modificación en el estilo de vida es importante en el manejo sintomático de los pacientes con falla cardíaca. Es preciso evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos, ya que estos aumentan el riesgo de hospitalizaciones por descompensación de falla renal aguda en estos pacientes. La modificación dietaria (restricción en el consumo de sal y disminución de la ingestión líquida) puede llegar a disminuir el número de hospitalizaciones por año hasta en 22% (22). También es importante el ejercicio dirigido y estar inscrito en una «clínica de falla cardíaca» o en un equipo de manejo multidisciplinario y manejo de comorbilidades (por ejemplo: hiperglicemia, tabaquismo, dislipidemia, etc.).

Manejo quirúrgico

Hay algunas intervenciones quirúrgicas para falla cardíaca que pueden mejorar la sobrevida cuando estas se dirigen a pacientes apropiados. Los dispositivos de asistencia ventricular izquierda, pueden mejorar el desempeño cardíaco a corto plazo y proveen un puente para trasplante cardíaco en pacientes seleccionados con falla cardíaca clase IV de la NYHA. Por lo anterior, éstos fueron aprobados recientemente como una forma de terapia en pacientes con falla cardíaca terminal (23). El reemplazo y/o la reparación valvular, la revascularización del miocardio isquémico y otros enfoques quirúrgicos también se han utilizado en ciertos pacientes para mejorar su calidad de vida y supervivencia. Por último, aunque el trasplante cardíaco es efectivo, sólo se realiza en un bajo porcentaje de pacientes (2.500 individuos/año en los Estados Unidos), y no es la solución definitiva para una gran cantidad de pacientes con falla cardíaca.

Infortunadamente, aun con los mejores cuidados, usando combinaciones óptimas de medidas farmacológicas, no farmacológicas y enfoque quirúrgico, la tasa de mortalidad permanece alta y la calidad de vida en estos pacientes usualmente es pobre. Como un ejemplo, en una clínica especializada en falla cardíaca, donde el 86% de los pacientes recibe inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o ARA II, el 46% recibe β -bloqueadores y el 45% recibe espironolactona las tasas de mortalidad aún están en 27% a un año, 43% a 2 años y 74% a 5 años (24).

Es claro que se necesita una estrategia para el tratamiento adicional en falla cardíaca que pueda mejorar la función, disminuir los síntomas, reducir el número de hospitalizaciones e incrementar la supervivencia. Recientes estudios han mostrado que la terapia de resincronización cardíaca con marcapasos biventricular, ofrece mejoría en calidad de vida, clase funcional de la NYHA, resultados en la prueba de caminata de seis minutos y consumo de oxígeno (Figuras 2, 3 y 4), pero no hay un claro beneficio sobre la mortalidad. Con el uso de los cardiodesfibriladores automáticos implantables (CDAI), no se mejora el pronóstico funcional, pero hay una sustancial mejoría en la mortalidad (a través de la prevención de la muerte cardíaca súbita) en pacientes con historia de arritmias ventriculares o con alto riesgo debido a sustrato isquémico y pobre fracción de expulsión (25).

Estimulación eléctrica en falla cardíaca

Los disturbios de la conducción eléctrica son comunes en falla cardíaca, incluyendo disrritmias auriculares y ventriculares, y retardo en la conducción aurículo-ventricular e interventricular. La duración del complejo QRS se utiliza como un marcador eléctrico para la activación mecánica. En un registro italiano de pacientes con falla cardíaca, se encontró bloqueo de rama izquierda en el 25% de los pacientes y se asoció con un incremento en la mortalidad a un año (26). El retardo en la conducción intraventricular estuvo presente en 25% al 50% y también se asoció con mayor mortalidad. Además, aquellos pacientes en quienes se documentó un QRS mayor o igual a 120 mseg, tuvieron la peor supervivencia.

La presencia de bloqueo de rama izquierda o el retardo en la conducción intraventricular, se asocian con cambios fisiológicos en la función cardíaca, incluyendo una reducción en el DP/Dt, duración prolongada de la regurgitación mitral y movimiento septal asincrónico. Hay un incremento en el tiempo de la contracción

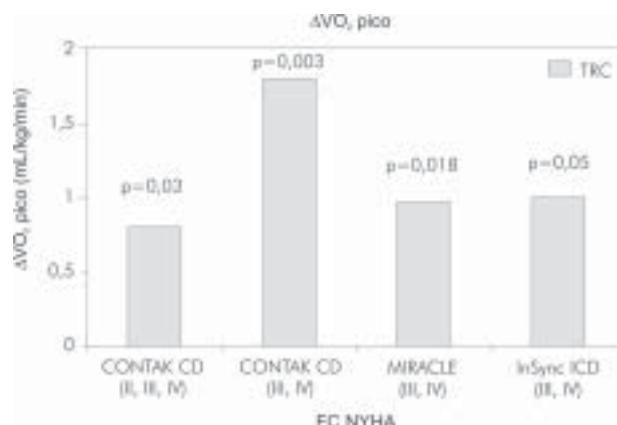


Figura 2. Efecto de la terapia de resincronización cardíaca sobre el consumo de O₂. Se muestra el cambio absoluto (ΔVO₂) después de seis meses de terapia de resincronización cardíaca.

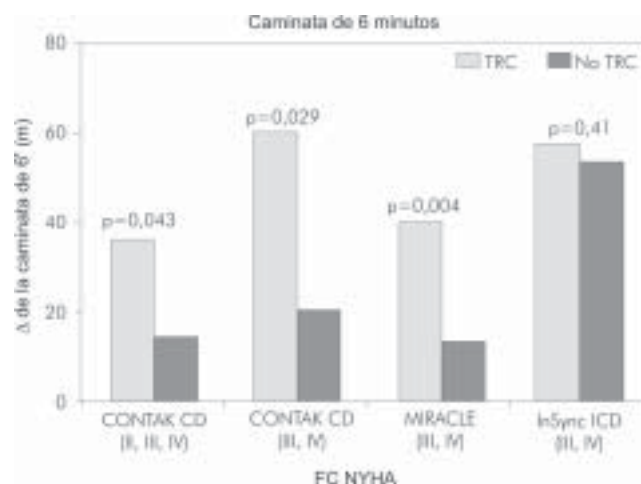


Figura 3. Efecto de la terapia de resincronización cardíaca en la distancia caminada en seis minutos después de seis meses de terapia de resincronización cardíaca o sin ésta.

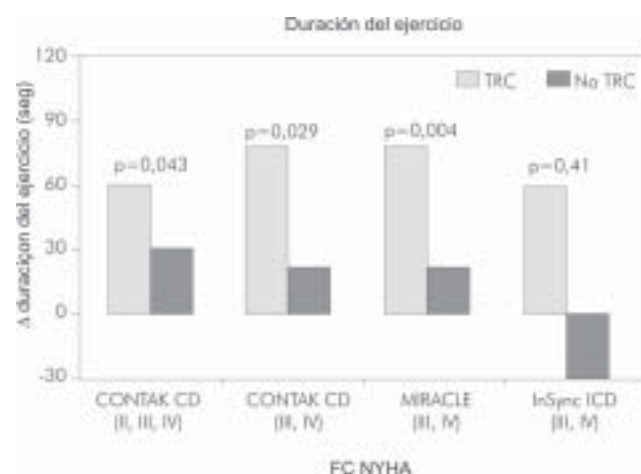


Figura 4. Efecto de la terapia de resincronización cardíaca en la duración del ejercicio después de seis meses de terapia de resincronización cardíaca o sin ésta.

ventricular total, debido a una activación retardada de la pared libre del ventrículo izquierdo, lo que da como consecuencia disincronía mecánica y reducción en el gasto cardíaco (Figura 5).

Los intentos iniciales de estimulación eléctrica en la falla cardíaca utilizando dispositivos secuenciales aurículo-ventriculares bicamerales en el lado derecho del corazón, produjeron mejoría fisiológica a corto plazo (27) pero subsecuentes estudios aleatorizados (28) fallaron en demostrar un beneficio funcional o en la mortalidad en los pacientes con falla cardíaca.

La estimulación biventricular o la terapia de resincronización cardíaca, involucra estimulación simultánea en la aurícula derecha, el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo. Ésta se utilizó primero como «puente» a corto plazo luego de cirugía cardíaca; subsecuentes estudios fisiológicos demostraron mejoría en la función cardíaca con reducciones en la presión de cuña pulmonar y el consumo miocárdico de oxígeno cuando era comparada con dobutamina (29-32). Desde los primeros inten-

tos por realizar estimulación sincrónica atrio-biventricular por Cazeau y colaboradores (33), han ocurrido muchas mejoras mecánicas en los dispositivos, refinamiento en la técnica de implante y avances en la selección de pacientes.

Con los resultados de los últimos estudios hasta noviembre de 2004 (Tabla 2) se puede concluir que el uso de la terapia de resincronización cardíaca, confiere una disminución demostrada del 24% en todas las causas de mortalidad (liderado en gran parte por una reducción del 40% en muertes debidas a falla cardíaca progresiva) y una reducción del 35% en hospitalizaciones por falla cardíaca, en pacientes con fracción de expulsión disminuida, clase funcional III ó IV de la NYHA aún con terapia médica óptima (incluyendo β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, espironolactona, diuréticos y digoxina) y prolongación del QRS. Se requiere del implante exitoso de veinticuatro de estos dispositivos para prevenir una muerte y dos hospitalizaciones por falla cardíaca (34, 35) (Tabla 3).

Figura 5.

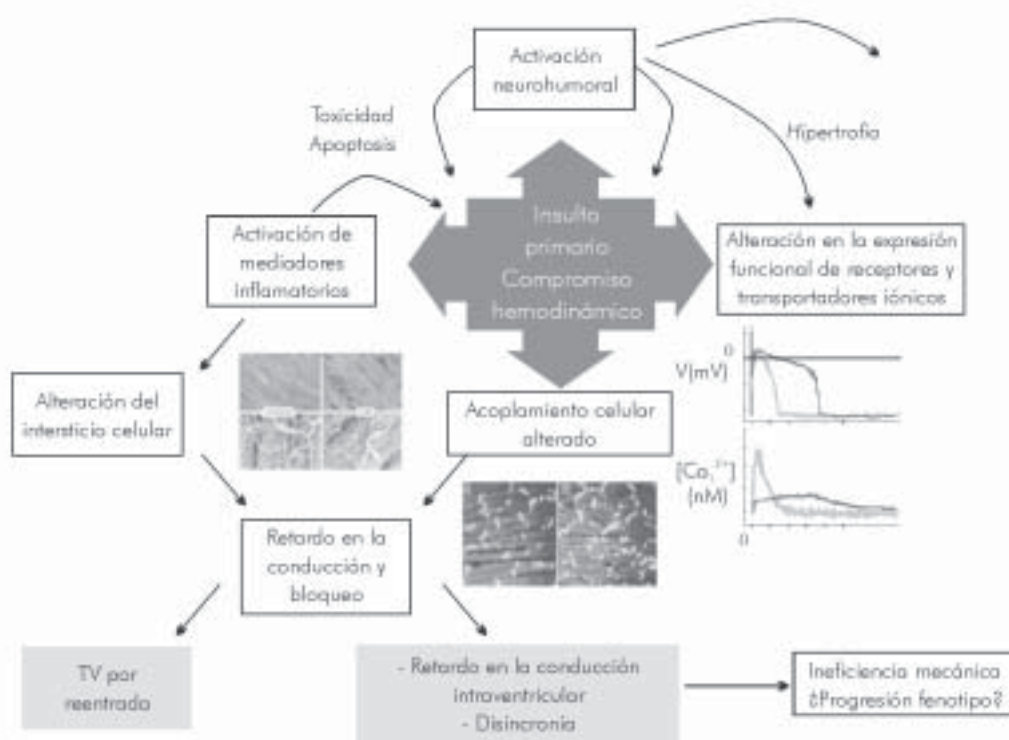


Figura 5. Consecuencias eléctricas de la falla cardíaca.

Tabla 2.
ESTUDIOS CONTROLADOS DE TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA SOLA O EN COMBINACIÓN CON CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTABLE AUTOMÁTICO

Estudio	Tipo	Final	Criterios de inclusión	Puntos finales	n	Resultados
Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF)	Longitudinal, terapia de resincronización cardiaca con la 2ª fase de placebo control; 1º y 3º periodos son cruzados entre estimulación izquierda y biventricular	1998	Clase III-IV NYHA QRS $\geq$ 120 ms Ritmo sinusal con falla cardiaca > 55 lpm PR $\geq$ 150 ms	VO ₂ pico, VO ₂ pico a 6', clase NYHA, QOL	41	Mejoría en la capacidad de ejercicio, estado funcional y QOL
PATH-CHF II	Estudio cruzado aleatorizado de terapia de resincronización cardiaca vs. no terapia de resincronización cardiaca en VI solamente; 2 grupos: QRS 120-150 ms y QRS > 150 ms	2001	Clase II-IV NYHA FE $\leq$ 30% QRS $\geq$ 120 ms Terapia óptima para falla cardiaca No incluyó pacientes con CDAI	VO ₂ pico, VO ₂ pico a 6', clase NYHA, QOL, hospitalizaciones	89	Mejoría en caminata 6', QOL, clase NYHA
Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Sinus Rhythm (MUSTIC SR)	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, cruzado	2000	Clase III NYHA FE < 35% DDFVI > 60 mm QRS $\geq$ 150, caminata de 6' < 450 m	Caminata de 6', VO ₂ pico, VO ₂ pico a 6', clase NYHA, QOL, preferencias de tratamiento del paciente, mortalidad por todas las causas, índices ecocardiográficos, hospitalizaciones	67	Mejoría en la caminata de 6', VO ₂ pico, clase NYHA, QOL, pacientes prefirieron terapia de resincronización cardiaca, ↓ hospitalizaciones
Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Atrial Fibrillation (MUSTIC AF)	Aleatorizado, prospectivo, doble ciego, cruzado en pacientes con FA crónica	2000	Clase III NYHA FE < 35% DDFVI > 60 mm QRS $\geq$ 200 ms durante estimulación ventricular, caminata de 6' < 450 m	Caminata de 6', VO ₂ pico, VO ₂ pico a 6', clase NYHA, QOL, preferencias de tratamiento del paciente, mortalidad por todas las causas, índices ecocardiográficos, hospitalizaciones	64	Mejoría en la caminata de 6', VO ₂ pico, clase NYHA, QOL, pacientes prefirieron terapia de resincronización cardiaca, ↓ hospitalizaciones
Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado. Duración 6 meses	2001	Clase II-IV NYHA FE < 35% DDFVI > 55 mm QRS $\geq$ 130 ms. Excluyó pacientes con indicación para estimulación. Terapia médica óptima estable.	Clase NYHA, caminata de 6', índices ecocardiográficos, VO ₂ pico, mortalidad, hospitalizaciones, duración del QRS y neurohormonas	453	Mejoría en la clase NYHA, caminata de 6', QOL, FEVI, volúmenes ventriculares, regurgitación mitral, VO ₂ pico, ↓ hospitalizaciones
Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF)(36)	Aleatorizado, controlado. Terapia médica óptima más terapia de resincronización cardiaca vs. terapia médica óptima sola	2002	Clase III-IV NYHA FE < 35% DDFVI > 30 mm/m (talla) QRS $\geq$ 50 o $\geq$ 120 ms más criterios ecocardiográficos de disincronía. Terapia médica óptima estable.	Mortalidad por todas las causas u hospitalización cardiovascular no planeada, Clase NYHA, QOL, función ventricular izquierda por ecocardiografía, niveles de neurohormonas e impacto económico	800	↓ mortalidad total, cardiovascular y hospitalización no programada (p < 0,001)

Tabla 2. Continúa página siguiente

Continuación Tabla 2

Post AV Nodal Ablation Evaluation (PAVE)	Aleatorizado comparando estimulación biventricular, izquierda y derecha (3 grupos) en pacientes con FA crónica	No disponible	Clase I-III NYHA, postablación nodal AV, 3 meses de terapia médica estable, capacidad de caminar 6', pero no una distancia >450 m	Caminata de 6', QOL (beneficio de terapia de resincronización cardíaca-estimulación biventricular o izquierda sobre derecha), índices ecocardiográficos	652	Mejoría en la calidad de vida, en clase NYHA
Multicenter InSync, Randomized® Clinical Evaluation-Implantable Cardioverter Defibrillator (MIRACLE ICD)	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado. Evaluó seguridad y eficacia de la terapia de resincronización cardíaca en pacientes con falla cardíaca e indicación para CDAI	2002	Clase III-IV NYHA FE < 35% DDFVI ≥ 55 mm QRS ≥ 130 ms Indicación para CDAI	QOL, clase NYHA, caminata 6', VO ₂ pico, duración del ejercicio, falla cardíaca compuesta (muerte, hospitalización por falla cardíaca, clase NYHA, autoevaluación global del paciente), seguridad del terapia de resincronización cardíaca-D	364	Mejoría en la calidad de vida, en clase NYHA y puntos finales compuestos clínicos; terapia de resincronización cardíaca-D seguro en su uso
VENTAKCHF/CONTAKCD	Inició cruzado a 3 meses entre terapia de resincronización cardíaca y no terapia de resincronización cardíaca; se modificó a los 6 meses a doble ciego, paralelo entre terapia de resincronización cardíaca y no terapia de resincronización cardíaca. Comenzó 1 mes después del implante	2001	Clase II-IV NYHA FE < 35% QRS ≥ 120 ms Indicación para CDAI. Terapia médica óptima estable	Índice compuesto: mortalidad por todas las causas, hospitalización por falla cardíaca, TV o FV que necesitara dispositivos, clase NYHA, VO ₂ pico, QOL, caminata 6', índices ecocardiográficos, niveles de neurohormonas	490	Punto primario no logrado. Efectividad y seguridad del sistema → punto final logrado. Mejoría en clase NYHA, VO ₂ pico, QOL, caminata 6'
Comparison of Medical Therapy Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) (37)	Aleatorizado, abierto, de 3 brazos para determinar si la terapia óptima con medicación + terapia de resincronización cardíaca o medicación + terapia de resincronización cardíaca-D es superior a medicación sola	2002	Clase III-IV de NYHA. FE < 35% QRS ≥ 120 ms PR > 150 ms No indicación para marcapasos o CDAI	Mortalidad combinada por todas las causas, hospitalización, QOL, capacidad funcional, desempeño del ejercicio pico y morbilidad cardíaca	1120	Terminado prematuramente debido a la ↓ de mortalidad por todas las causas y hospitalizaciones con terapia de resincronización cardíaca. ↓ de todas las causas de mortalidad con terapia de resincronización cardíaca-D

QOL: calidad de vida, FA: fibrilación auricular.

Tabla 3.
RECOMENDACIONES PARA EL IMPLANTE DE RESINCRONIZADOR CARDÍACO

Tipo de pacientes	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Pacientes con falla cardíaca, con fracción de eyección ≤ 35% y duración del QRS ≥ 120 mseg que permanecen sintomáticos en clase funcional III y IV aún después de un cuidadoso manejo de líquidos con dieta y diuréticos y adherencia a dosis apropiadas de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueadores.	IA
No disponible.	II
Pacientes con indicación para marcapasos convencional o con fibrilación auricular y clase funcional III y IV. Pacientes sintomáticos por síndrome de falla cardíaca en clase funcional II de la NYHA.	III B
Pacientes con falla cardíaca compensados con manejo médico óptimo.	IV E
Pacientes sintomáticos por síndrome de falla cardíaca sin adherencia a un manejo médico óptimo.	

Sistema de péptidos natriuréticos

El concepto del corazón como una glándula endocrina, fue enunciado por primera vez en 1956 cuando se reportó la presencia de glándulas secretoras en las aurículas de cerdos de Guinea; pero no fue sino hasta 1981 que se demostró la existencia de una sustancia de origen cardíaco con acciones sistémicas, cuando al inyectar extracto de tejido auricular en ratas anestesiadas, se observó al poco tiempo un aumento en la excreción urinaria de agua y sodio; poco después estaba descrita la secuencia de aminoácidos y el gen codificador del péptido natriurético auricular (ANP). Una explosión de investigación estimulada por este hallazgo, llevó al descubrimiento de una familia de hormonas peptídicas estructuralmente similares pero genéticamente diferentes, cuyo origen era endotelial a nivel cardíaco, que incluía además el BNP y el CNP, descritos en 1988 y 1990 respectivamente (Figura 6) (38).

Péptido natriurético cerebral (o ventricular)

El BNP fue aislado inicialmente en 1988 del cerebro porcino pero subsecuentemente los miocitos atriales y ventriculares se identificaron como el sitio primario de producción. El BNP es depositado junto con el ANP en gránulos de depósito en los miocitos auriculares y su liberación es regulada a nivel de la expresión genética, la cual a su vez puede incrementarse rápidamente en respuesta al estímulo apropiado. Éste es sintetizado en «salvas» como pre-pro-BNP, luego es procesado de manera intracelular a pro-BNP y finalmente, es secretado en forma inactiva de N-BNP y en forma activa BNP (Figura 7). El estímulo predominante para su liberación es el aumento en el estrés de pared. Los niveles plasmáticos de BNP son más altos y más estables que los de ANP y tiene una vida media más larga (39).

El BNP se libera en los miocitos ventriculares al aumentar la presión de la pared ventricular, por lo cual es un marcador muy sensible de disfunción ventricular izquierda (Figura 8).

Las acciones del BNP son similares a las del ANP; tiene efecto vasodilatador y aumenta la diuresis (40). Además ayuda a la regulación de la presión arterial y al balance hídrico por contrarregulación del sistema renina-

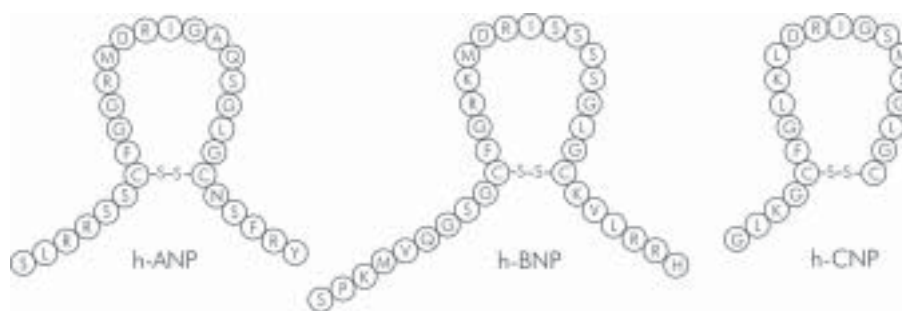


Figura 6. Estructura de los péptidos natriuréticos atrial (ANP), cerebral (BNP) y tipo C (CNP) en los humanos.

angiotensina- aldosterona (SRAA). Mientras la renina y la angiotensina aumentan la presión arterial, disminuyen el gasto urinario y causan vasoconstricción, los péptidos natriuréticos tienen efectos opuestos. El ANP y el BNP aumentan la excreción de sodio y agua a través de un incremento en la filtración glomerular e inhibición de la reabsorción renal de sodio; también causan disminución en la secreción de aldosterona y renina, disminuyendo la presión sanguínea y el volumen de líquido extracelular. En la actualidad, pueden determinarse tanto los valores de BNP como los de pro-BNP (N-BNP), un precursor más estable que también se halla elevado en el plasma de los pacientes con insuficiencia cardíaca. A ambos se les considera marcadores directos de gravedad de la insuficiencia cardíaca (Figura 9).

Su introducción en clínica es relativamente reciente pero, debido a su alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar la disfunción ventricular izquierda, su utilidad aumenta día a día (41, 42) (Figura 10).

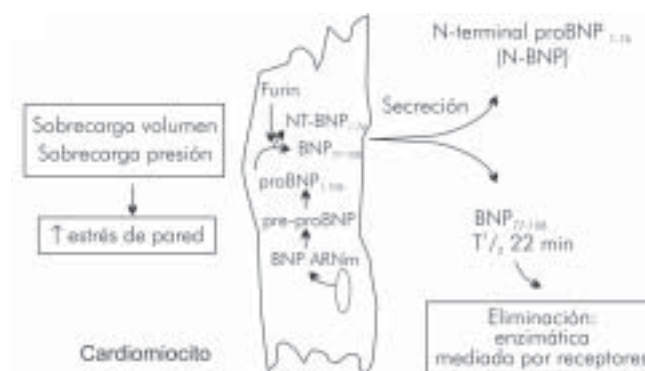


Figura 7. Representación esquemática de la síntesis de péptido natriurético (BNP).

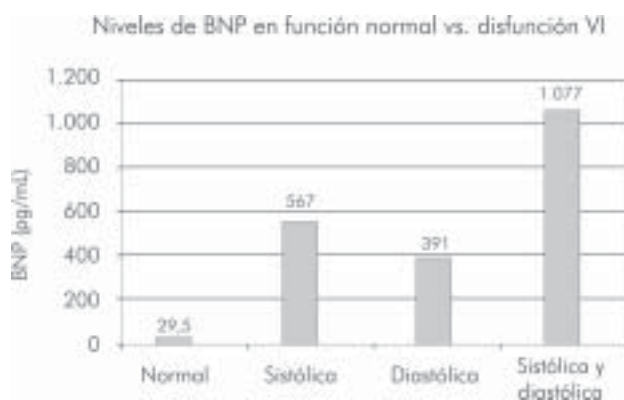


Figura 8. Valores de BNP según función VI.



Figura 9. Relación de los valores de BNP y severidad de la falla cardiaca según la NYHA.

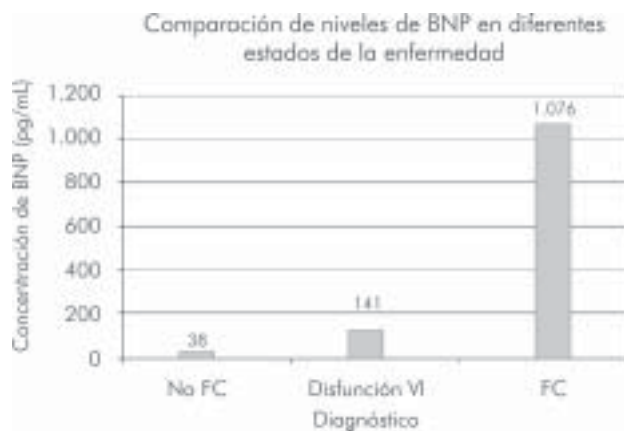


Figura 10. Valores de BNP en los diferentes estados de la falla cardiaca.

Además, debido a la posibilidad de su rápida determinación, se ha empleado para mejorar la eficacia diagnóstica en los servicios de urgencias, donde ayuda a diferenciar una disnea de origen cardiaco de una de origen pulmonar, con lo que se evita la realización de pruebas complementarias y hospitalizaciones innecesarias (43, 44). Los valores elevados de BNP también han mostrado su utilidad para determinar el pronóstico de la falla cardiaca durante su evolución. Son eficaces tanto en pacientes asintomáticos o con pocos síntomas, en quienes los valores elevados de BNP se identificaron como predictores independientes de mortalidad a los dos años, como en la falla cardiaca avanzada, donde los valores de BNP elevados en el momento del alta, permitieron identificar a los pacientes con mayor mortalidad o necesidad de reingreso por falla cardiaca (45, 46). En el estudio Val-HEFT, en el que 5.010 pacientes recibieron valsartán o placebo además del tratamiento convencional, los valores elevados de BNP se asociaron a una mayor incidencia de eventos durante un seguimiento de dos años (47). Dado su importante poder predictivo, se ha sugerido que los valores de BNP pueden ser útiles para guiar el tratamiento médico de forma individualizada. Así, los pacientes con valores elevados de BNP a pesar de un tratamiento médico optimizado, deberían ser considerados de alto riesgo y, por tanto, susceptibles de otras opciones terapéuticas (48). Al igual que ocurre con otras hormonas, el tratamiento de la falla cardiaca puede modificar el valor pronóstico del BNP. De hecho, ya se ha demostrado que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y β -bloqueadores reduce las concentraciones de pro-BNP, atenuándose su valor predictivo (47).

En falla cardiaca, los niveles de BNP son proporcionales a la severidad de la enfermedad y puede ser tan alta como 25 veces más con respecto a la población sin falla cardiaca (Figura 10). La sensibilidad y especificidad del examen para falla cardiaca, depende del límite superior normal que se utilice (valor normal 0-100 pg/mL). Un punto más bajo es más sensible pero menos específico y viceversa (49).

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, observacional, de serie de casos, el cual incluyó todos los pacientes con falla cardiaca en quienes se implantó un dispositivo de resincronización cardiaca, cuya indicación fue clase IA de acuerdo con las recomendaciones de la ACC/AHA/ESC entre el primero de enero y el

treinta de septiembre de 2005. Siempre se tuvo en cuenta que el paciente aceptara participar y se excluyeron aquellos pacientes con descompensación aguda de la falla cardíaca.

Se hizo una valoración de los pacientes con falla cardíaca para decidir si, de acuerdo con los hallazgos, eran candidatos para el implante de un resincronizador cardíaco. Esta valoración incluyó examen físico por cardiólogo o electrofisiólogo, electrocardiograma de 12 derivaciones, ecocardiograma 2D/Doppler, radiografía de tórax, química sanguínea, determinación basal de los niveles de BNP y distancia recorrida en caminata de seis minutos.

Después de implantado el dispositivo, se hizo seguimiento a cada uno de los pacientes a través de visitas programadas en el servicio de consulta externa de cardiología-electrofisiología a los seis y nueve meses. En las visitas se hizo exploración física, historia clínica, determinación de la clase funcional según la NYHA, electrocardiograma de 12 derivaciones, reprogramación del marcapasos, valoración de la fracción de expulsión (ecocardiograma) y caminata de seis minutos; además, se determinaron los valores de BNP.

La recolección de la información se realizó utilizando una base de datos en MS Excel® creada para tal fin.

Se realizó un análisis no paramétrico de Wilcoxon para la comparación de medidas o datos pareados para las variables: caminata de seis minutos (C6), clase funcional según la NYHA (CF), duración del QRS en mseg (DQRS), diámetro auricular izquierdo en mm (DAI), diámetro diastólico ventricular izquierdo en mm (DDVI), fracción de expulsión en porcentaje (FE) y BNP en pg/mL. Las variables cuantitativas se describieron como promedios y desviación típica si tenían una distribución normal, o como mediana y rango intercuartílico en caso contrario. Los cambios en los valores del BNP se expresaron en valores absolutos. Se empleó el paquete estadístico SPSS 13,0 (Chicago IL). La operacionalización de variables se describe en la tabla 4.

Técnicas y procedimientos

Se utilizó la técnica estándar para implante de marcapasos en nuestro servicio, con disección de vena cefálica para la introducción de los electrodos del lado derecho, uno ubicado en la orejuela de la aurícula derecha y uno en el ápex del ventrículo derecho, y con punción de la vena subclavia para el electrodo del seno

coronario, el cual se ubicó a través de un introductor en el interior del seno coronario, por donde se introdujo un catéter-balón para angiografía y así poder evaluar la anatomía del seno coronario y sus ramas. Una vez identificadas las venas subsidiarias, se procedió a introducir y colocar el electrodo, el cual se implantó en una vena lateral o posterolateral, idealmente. Cuando fue necesario, se recurrió a la técnica de inserción del electrodo izquierdo a través de la vía epicárdica con minitoracotomía izquierda. En los pacientes que tenían indicación de implante de cardiodesfibrilador automático, se colocó un generador con esta función. Se comprobó la adecuada captura del marcapasos y que los parámetros basales fueran adecuados para la estimulación biventricular. En los pacientes se optimizaron los parámetros de estimulación mediante control ecocardiográfico realizado previamente al alta, para conseguir la adecuada resincronización ventricular y programar los intervalos aurículo-ventricular e interventricular óptimos.

Para el proceso de la determinación de los niveles de BNP, se hizo extracción de la muestra a través del catéter localizado en la periferia del *ostium* del seno coronario, en el momento inmediatamente previo al implante, y se rotuló la muestra de forma adecuada para enviarla al laboratorio de referencia.

Para la determinación del BNP, se utilizó plasma recolectado en tubos plásticos al vacío (Vacutainer®), con EDTA como anticoagulante, siendo este requerimiento obligatorio para la estabilidad de la prueba. Luego se envió al laboratorio en donde se procesó de inmediato. Esta determinación se hizo con la metodología MEIA (Microparticle Enzyme Immunoassay), patentada por Abbott Diagnostics® bajo el código 8g82-20 y se midió con un instrumento Axsym Plus®, de la misma casa comercial, utilizando para su calibración y control todos los elementos recomendados por el mismo fabricante. Se usaron seis calibradores con concentraciones desde 0,0 pg/mL hasta 4.000 pg/mL. Los valores mayores al rango de reportabilidad, se procesaron mediante un protocolo de dilución 1:5 usando el calibrador 0,0 pg/mL.

Los valores de referencia de esta prueba están claramente definidos de acuerdo con la edad, el género y la raza del paciente en nuestra población, mediante un estudio de estandarización, pero en el caso específico de este estudio la importancia radica en la comparación entre el valor basal y el valor posterior a la implantación del dispositivo.

Tabla 4.
VARIABLES

Definición conceptual	Definición operativa	Naturaleza	Nivel de medición	Codificación
Edad	En años cumplidos	Cuantitativa	Razón	Abierta
Sexo	Género	Cualitativa	Nominal	0 = Femenino 1 = Masculino
Tipo de cardiopatía (TCM)	Presencia de cardiopatía comprobada por ECO	Cualitativa	Nominal	1 = Isquémica 2 = Hipertensiva 3 = Valvular 4 = Taquicardiopatía 5 = Idiopática 6 = Miocarditis 7 = Infiltrativa 8 = Alcohólica 9 = Otras
Duración del QRS (DQRS)	Milisegundos	Cuantitativa	Razón	Abierta
Fibrilación auricular (FA)	Presencia de FA x ECG o Holter	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Si
Arritmia ventricular (AV)	Presencia de arritmia ventricular x ECG o Holter	Cualitativa	Nominal	1 = CVP 2 = RIVA 3 = TVMNS 4 = TVMS 5 = FV
Muerte súbita cardíaca	Antecedente personal	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Sí
Implante de CDAI (CDAI)	Implante previo o concomitante	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Sí
Diámetro auricular izquierdo (DAI)	Milímetros	Cuantitativa	Razón	Abierta
Insuficiencia mitral (IM)	Presencia de insuficiencia mitral comprobada por ECO	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Leve 2 = Moderada 3 = Severa
Diámetro sistólico ventricular izquierdo (DSVI)	Milímetros	Cuantitativa	Razón	Abierta
Diámetro diastólico ventricular izquierdo (DDVI)	Milímetros	Cuantitativa	Razón	Abierta
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI)	Porcentaje	Cuantitativa	Razón	Abierta
Clase funcional de la NYHA	Síntomas (Sx) y actividad diaria	Cuantitativa	Razón	1 = No síntomas 2 = Sx. vida diaria 3 = Sx. ejercicio 4 = Sx. en reposo
Distancia recorrida en 6 minutos (6')	Metros	Cuantitativa	Razón	Abierta
Presión arterial sistólica (PAS)	mm Hg	Cuantitativa	Razón	Abierta
Presión arterial diastólica (PAD)	mm Hg	Cuantitativa	Razón	Abierta
Frecuencia cardíaca	Latidos/minuto	Cuantitativa	Razón	Abierta
Digoxina (DIG)	Ingestión	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Preimplante 2 = Post-implante
Diuréticos (DIU)	Ingestión	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Preimplante 2 = Post-implante
Espironolactona (ESP)	Ingestión	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Preimplante 2 = Post-implante

Tabla 4. Continúa página siguiente

Continuación Tabla 4

β-bloqueadores (BB)	Ingestión	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Preimplante 2 = Post-implante
IECA/ARA II	Ingestión	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Preimplante 2 = Post-implante
Amiodarona (AMI)	Ingestión	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Preimplante 2 = Post-implante
BNP basal (BNP0)	pg/mL	Cuantitativa	Razón	Abierta
BNP 3 meses (BNP3)	pg/mL	Cuantitativa	Razón	Abierta
BNP 6 meses (BNP6)	pg/mL	Cuantitativa	Razón	Abierta
BNP 12 meses (BNP12)	pg/mL	Cuantitativa	Razón	Abierta
Mortalidad (MORT)	Si murió	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Sí
Hospitalizaciones (HOS)	Número/año	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Sí
Intervalo AV (IAV)	mseg	Cuantitativa	Razón	Abierta
Intervalo VV (IVV)	mseg	Cuantitativa	Razón	Abierta
Actualización (UP)	Presencia de dispositivo previo	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Sí

Reproducibilidad de la prueba

- La sensibilidad analítica de la prueba fue $\leq$ a 15 pg/mL.
- La especificidad analítica de la prueba fue determinada frente a ANP, CNP, NT-pro BNP demostrando una reactividad cruzada $\leq$ a 15 pg/mL.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que en el estudio no existe conflicto de intereses. No hay relación entre los autores del trabajo y alguna entidad pública, privada, compañía comercial o laboratorio de la cual pudiera derivarse conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993, esta investigación se clasifica como «Investigación con riesgo mínimo» la cual corresponde a «estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes que consisten en exámenes físicos o sociológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: peso del sujeto, electrocardiogramas, pruebas de agudeza auditiva, termografías, colección de excretas

y secreciones externas, obtención de placentas durante el parto, recolección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicaciones terapéuticas, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasivos, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia de dos veces a la semana o volumen máximo de 450 mL en dos meses excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a grupos o individuos en quienes no se manipulará la conducta, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad legada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el artículo 55 de esta resolución».

La investigación corresponde a un estudio descriptivo, prospectivo, de serie de casos, en el cual se realizó un procedimiento de flebotomía (para extraer la muestra de BNP) y recolección de datos y seguimiento a nueve meses. No se efectuó nada diferente a lo que normalmente se realiza como protocolo en el implante de un resincronizador cardíaco.

De acuerdo con el criterio definido por el artículo 11 de la resolución No. 00843 de 1993, en este estudio se utilizó el registro de datos obtenidos a partir de una base de datos creada para tal fin, lo cual se clasifica como una investigación de mínimo riesgo. Según la anterior resolución, no se identificó al sujeto y se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad. La aplicación de los principios básicos de ética con respecto a la persona, de beneficencia y justicia se cumplieron a cabalidad puesto que no se vieron afectados en el curso de la investigación.

Este estudio se considera ético porque está de acuerdo con las normas para investigación estipuladas por la legislación y el comité de estudios clínicos de las instituciones participantes.

Resultados

Durante el tiempo del estudio (1^o de enero al 30 de septiembre de 2005), se incluyeron 34 pacientes, con un promedio de edad de 63,88 años (37-80), de los cuales el 56% fueron de género masculino. El origen de la cardiopatía fue isquémico en el 50% de los casos, hipertensiva en el 11%, valvular en el 11%, idiopática en el 20% y de otras causa en el 8% (Figura 11).

La duración del QRS antes del implante del dispositivo, fue $142,41 \pm 26,67$ mseg y luego del tiempo de seguimiento fue $116,94 \pm 24,62$ mseg ($p < 0,0001$). De todos los pacientes llevados a implante de terapia de resincronización cardíaca, el 29% estaban en fibrilación auricular y el 12% habían experimentado un episodio de muerte cardíaca súbita, y fueron estos últimos los que

recibieron implante de dispositivo de terapia de resincronización cardíaca con cardiodesfibrilador automático en un mismo equipo. Dentro de los parámetros ecocardiográficos de importancia para esta investigación, se incluyó el diámetro auricular izquierdo, el cual antes del implante fue de $45,06 \pm 7,98$ mm y luego de completar el seguimiento fue de $31,41 \pm 9,64$ mm ($p < 0,0001$). El diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo fue de $66,44 \pm 11,94$ mm antes y de $64,45 \pm 11,37$ mm luego del seguimiento, siendo esta la única variable sin diferencia estadísticamente significativa a través de todo el trabajo ($p 0,647$). La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue de $23,12\% \pm 8\%$ antes del implante y de $31,91\% \pm 11,87\%$ luego de completar el seguimiento ($p < 0,002$). La clase funcional de los pacientes con falla cardíaca refractaria al manejo médico óptimo, que fueron llevados a implante de marcapasos tricameral fue de 3,53 y al cabo de nueve meses de seguimiento, se observó que ésta mejoró a 1,97 ($p < 0,0001$) luego del implante del dispositivo (Figura 12).

En todos los pacientes se optimizó el manejo médico antes del implante del dispositivo teniendo en cuenta las contraindicaciones para cada uno de ellos; éste incluyó beta-bloqueadores (68%), diuréticos (82%), espironolactona (65%) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de A_{II} (79%). Hubo una mejoría significativa en el examen de caminata de seis minutos, el cual pasó de un promedio de 149, 12 ± 61 metros a $327,57 \pm 92,84$ metros ($p < 0,0001$) luego del implante del dispositivo (Figura 13).

La medición basal (preimplante) de la concentración sérica de BNP, fue en promedio de 987,78 pg/mL (59,47–3917,41) y disminuyó significativamente luego de completar la fase de seguimiento a un promedio de 562,72 pg/mL ($p < 0,0001$) (Figura 14).

En todos los pacientes fue posible el implante del electrodo izquierdo por vía endocavitaria, excepto en tres en quienes fue necesario utilizar la vía epicárdica a través de minitoractomía izquierda. La tasa de hospitalización no programada fue del 38% durante todo el período de observación y hubo tres casos de mortalidad, de los cuales uno murió por causa cardiovascular diferente a empeoramiento de la falla cardíaca y/o muerte súbita cardíaca luego de cuatro meses de implantado el marcapasos tricameral, y dos por muerte súbita a los tres y cuatro meses posteriores al implante, respectivamente.

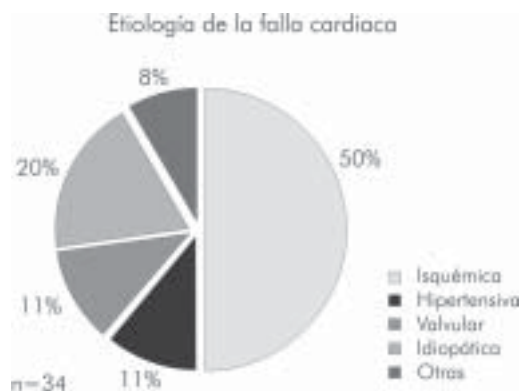


Figura 11. Distribución del origen de la falla cardíaca.

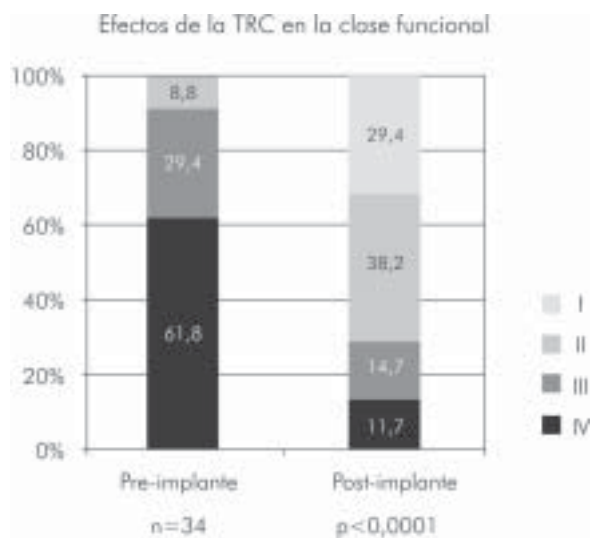


Figura 12. Mejoría en la clase funcional luego de la terapia de resincronización cardíaca.

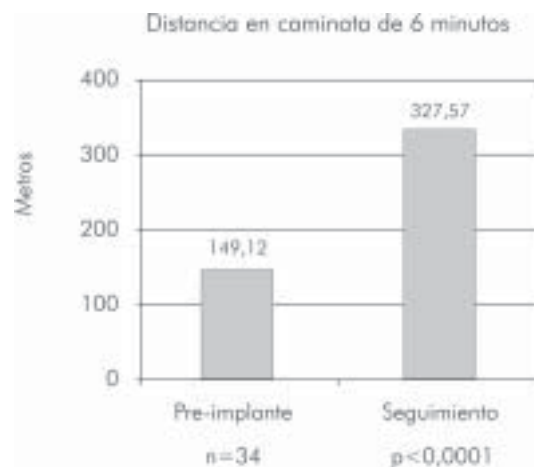


Figura 13. Mejoría en la caminata de seis minutos.

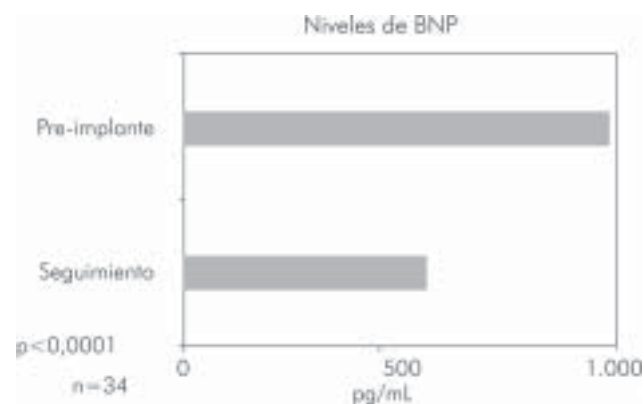


Figura 14. Titulación de los niveles de BNP pre y post-implante de terapia de resincronización cardíaca.

En resumen, todas las variables consideradas para el análisis en este estudio presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$), excepto la variable DDVI ($p < 0,647$).

Fue posible hacerle seguimiento al 84% de los pacientes durante todo el período del estudio.

Discusión

Se halló que la concentración sérica de BNP en los pacientes con falla cardíaca refractaria al manejo médico y que son llevados a terapia de resincronización cardíaca, disminuye de manera significativa y se asocia con la mejoría clínica documentada con la prueba de caminata de seis minutos y la evaluación de la clase funcional de la NYHA. También tiene una clara asociación con parámetros ecocardiográficos como fracción de expulsión, la cual mejoró durante el periodo de seguimiento, y diámetro auricular izquierdo, el cual disminuyó, hallazgo que no ha sido publicado hasta la fecha y que puede explicarse probablemente por acción de la terapia de resincronización cardíaca sobre la disfunción diastólica (50) y disminución de la severidad de la regurgitación mitral (51, 52). Se observó además una disminución consistente en la duración del QRS. La mortalidad de esta serie fue del 8,8%, la cual está por debajo de lo reportado en otras series (53-55) donde la mortalidad es cercana al 20% a un año de seguimiento en los pacientes con terapia de resincronización cardíaca y aproximadamente del 30% en los pacientes sin este tipo de terapia, que tenían similares características clínicas. Los hallazgos descritos fueron similares a los de otras publicaciones (37, 55) en cuanto al origen de la falla cardíaca, el género y la edad. El porcentaje de hospitalización fue del 38%, el cual está por debajo de las tasas de hospitalización de pacientes con esta misma patología (56) y que reciben exclusivamente tratamiento con terapia farmacológica. El porcentaje de pacientes no respondedores (aquellos que permanecen en clase funcional III ó IV) fue del 26,4, similar a lo reportado en otras series (36, 56, 57).

Se ha demostrado que los fármacos que disminuyen el estrés parietal del VI y con impacto en la morbilidad, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los betabloqueadores, la espironolactona y los diuréticos, disminuyen los valores plasmáticos del BNP. En este sentido, este trabajo demuestra que la terapia de resincronización cardíaca, al reinstaurar la sincronía cardíaca, produce una disminución significativa de los valores de BNP en los pacientes con falla cardíaca

avanzada y tratamiento médico óptimo preimplante. Este hallazgo expande las esperanzas en la utilidad del BNP como el marcador bioquímico ideal para orientar la terapéutica y determinar el pronóstico.

En nuestra institución se han alcanzado las cifras de éxito de implante, hospitalización y mortalidad reportadas en las grandes series, lo que significa que se ha superado la curva de aprendizaje.

De otra parte, este estudio aporta algunos datos novedosos, como la disminución del diámetro auricular asociado a terapia de resincronización cardiaca ($p < 0,0001$) y confirma que la determinación sérica de los niveles de BNP se puede utilizar como herramienta para la valoración de la respuesta a la resincronización cardiaca y como forma de seguimiento de fácil realización y accesible en la mayoría de los centros.

Durante el periodo de seguimiento, se observó que aunque hubo mejoría significativa en las variables objeto de análisis, las cifras alcanzadas de BNP no disminuyeron hasta el punto de corte esperado (< 400 pg/mL – idealmente ≤ 200 pg/mL) lo que significa que la evaluación clínica puede ser insuficiente para determinar la respuesta al tratamiento; si se utiliza el BNP como otra herramienta más, es probable que el tratamiento sea titulado de manera más adecuada con impacto positivo en puntos finales como mortalidad y número de hospitalizaciones no programadas. Al disminuir este último aspecto, se tiene un efecto positivo sobre el sistema de salud, lo que hace de esta terapia una alternativa costo-efectiva.

Bibliografía

- Association AH. Heart disease and stroke statistics – 2003 Update. In: Association AH, editor.; 2002; Dallas, TX: American Heart Association; 2002.
- Cowie M, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18 (2): 208-25.
- Heart and Stroke Foundation Canada. The changing face of heart disease and stroke in Canada. 2000.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289 (2): 194-202.
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106 (24): 3068-72.
- Jong P, Vowinkel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (15): 1689-94.
- Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JG, Massie BM, Ryden L. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart* 2003; 89 (1): 42-8.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104 (24): 2996-3007.
- Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97 (3): 282-9.
- HFA guidelines for the management of patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. *Congest Heart Fail* 2000; 6 (1): 11-39.
- Liu P, Arnold M, Belenkie I, et al. The 2001 Canadian Cardiovascular Society consensus guideline update for the management and prevention of heart failure. *Can J Cardiol* 2001; 17 (Suppl E): 5E-25E.
- Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Cooper HA, Carson PE, Domanski MJ. Racial differences in the outcome of left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999; 340 (8): 609-16.
- Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107 (2): 223-5.
- Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med* 2001; 110 (Suppl 7A): 14S-36S.
- Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316 (23): 1429-35.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273 (18): 1450-6.
- Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134 (7): 550-60.
- Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98 (12): 1184-91.
- Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (3): 463-70.
- Summary of safety and effectiveness: Medtronic InSync biventricular pacing system including the InSync model 8040, pulse generator, attain LV model 2187 and attain CS model 2188 leads (MIRACLE Trial). 2001.
- The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336 (8): 525-33.
- Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM, et al. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Arch Intern Med* 2001; 161 (19): 2337-42.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345 (20): 1435-43.
- Tandon P, McAlister FA, Tsuyuki RT, et al. The use of beta-blockers in a tertiary care heart failure clinic: dosing, tolerance, and outcomes. *Arch Intern Med* 2004; 164 (7): 769-74.
- Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2003; 138 (6): 445-52.
- Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143 (3): 398-405.
- Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR, Jr., Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 (2): 281-8.
- Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26 (4): 967-73.
- Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999; 99 (23): 2993-3001.
- Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99 (12): 1567-73.

31. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 (7): 1825-31.
32. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000; 102 (25): 3053-9.
33. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17 (11 Pt 2): 1974-9.
34. McAlister F, Ezekowitz J, Wiebe N, et al. Cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure. *Evid Rep Technol Assess (Abstract)* 2004; 106: 1-8.
35. Resynchronization Therapy for Heart Failure. Disponible en: www.HRSonline.org/professional_education/learning_categories/articles/. Consultado en: noviembre 2004.
36. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352 (15): 1539-49.
37. Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, et al. The Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
38. Munagala VK, Burnett JC, Jr., Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29 (12): 707-69.
39. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24 (3): 341-56.
40. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339 (5): 321-8.
41. Osca J, Quesada A, Arnau MA, et al. Brain natriuretic peptide. Diagnostic value in heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55 (1): 7-15.
42. Salomone OO. Natriuretic peptides in heart failure: improving diagnosis and management of the syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55 (1): 4-6.
43. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362 (9380): 316-22.
44. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (2): 202-9.
45. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (7): 1934-41.
46. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105 (20): 2392-7.
47. Latini R, Masson S, Anand I, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002; 106 (19): 2454-8.
48. O'Brien RJ, Squire IB, Demme B, Davies JE, Ng LL. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 2003; 5 (4): 499-506.
49. Diagnosis of Heart Failure by BNP (B-type Natriuretic peptide). (Accessed Course # 056-946 California Association for Medical Laboratory Technology Distance Learning Program. Disponible en: http://www.camlt.org/DL_web/946_BNP.html, at
50. Breithardt OA, Stellbrink C, Herbots L, et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (3): 486-94.
51. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (5): 765-70.
52. Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143 (1): 34-44.
53. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344 (12): 873-80.
54. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289 (6): 730-40.
55. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289 (20): 2685-94.
56. Cleland JG, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, The Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
57. Lenom V, Mateme P, Hoffer E, et al. Clinical value of cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure. *Rev Med Liege* 2005; 60 (2): 101-8.