

Utilidad del péptido natriurético BNP en la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con resincronización cardíaca

Antonio Hernández Madrid, Mercedes Miguelañez Díaz, Carlos Escobar Cervantes, Blanca Blanco Tirados, Irene Marín, Enrique Bernal, Javier Zamora, Fernando J. Cordova González, Manuel Alfonso Pérez, Lilianna Limón, José M. González Rebollo, José L. Moya Mur y Concepción Moro

Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

Introducción y objetivos. El objetivo del presente estudio es establecer la evolución del péptido natriurético ventricular o tipo B (BNP) y su correlación con la evolución clínica de pacientes con insuficiencia cardíaca tras el implante de un sistema de estimulación biventricular.

Pacientes y método. Se incluyó a 28 pacientes con insuficiencia cardíaca asociada a trastorno de la conducción intraventricular y disfunción sistólica ventricular. Los pacientes fueron sometidos a una valoración previa que incluía analítica, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma y concentraciones de BNP.

Resultados. Durante el seguimiento, de 10 ± 6 meses, la capacidad funcional mejoró de $3,3 \pm 0,6$ a $2,10 \pm 0,4$ ($p = 0,03$). La tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca disminuyó desde $1,8 \pm 0,7$ ingresos 6 meses antes del implante a $0,8 \pm 0,3$ ingresos 6 meses tras el implante ($p = 0,04$). Los valores basales de BNP disminuyeron de 193 ± 98 a 52 ± 14 pg/ml al final del seguimiento en el grupo de pacientes con respuesta (22 pacientes), y aumentó de 564 ± 380 a 650 ± 80 pg/ml en el grupo de pacientes sin respuesta (6 pacientes). Los pacientes con respuesta a la terapia presentaron una mejoría clínica significativa y una reducción de los valores de BNP, con una meseta a los 6 meses del implante. El análisis de regresión logística multivariable identificó como predictores de respuesta la presencia de miocardiopatía idiopática, una clase funcional distinta de la IV y valores de BNP menores. La edad, la duración del complejo QRS y la fracción de eyección ventricular izquierda basal no fueron predictores de respuesta significativos.

Conclusiones. La determinación del péptido natriurético permite controlar de una forma objetiva la evolución clínica de los pacientes con estimulación biventricular.

Palabras clave: *Diagnóstico. Insuficiencia cardíaca. Marcapasos.*

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 279-82

Este trabajo se ha realizado gracias a una ayuda a la investigación de Schering España.

Correspondencia: Dra. C. Moro.
Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, Km 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: cmoro.hrc@salud.madrid.org

Recibido el 30 de julio de 2003.
Aceptado para su publicación el 29 de enero de 2004.

Usefulness of Brain Natriuretic Peptide to Evaluate Patients With Heart Failure Treated With Cardiac Resynchronization

Introduction and objectives. The aim of the present study was to document the evolution of the blood levels of brain natriuretic peptide (BNP) in patients with heart failure and their correlation with the clinical course after implantation of a biventricular pacemaker.

Patients and method. Twenty-eight patients with heart failure associated to left bundle branch block and left ventricular systolic dysfunction were included in the study. In each patient we performed laboratory tests, chest X-ray, electrocardiogram and echocardiogram, and measured blood levels of BNP.

Results. During follow-up (10 [6] months) functional capacity improved, decreasing from 3.3 (0.6) to 2.10 (0.4) ($P=0.03$). The rate of hospitalizations for heart failure decreased from an average of 1.8 (0.7) (6 months before the procedure) to 0.8 (0.3) (6 months after the procedure; $P=0.04$). The basal value of BNP decreased from 193 (98) pg/mL to 52 (14) at the end of the follow-up in the responder group (22 patients) and increased from 564 (380) to 650 (80) pg/mL in the nonresponder group (6 patients). Patients who responded showed significant clinical improvement and decreasing levels of BNP, which reached a plateau an average of 6 months after implantation. Multivariate logistic regression analysis identified lower levels of BNP, idiopathic dilated cardiomyopathy, and functional class as independent predictors of response to therapy. Age, QRS width and left ventricular ejection fraction were not predictors of response.

Conclusions. Brain natriuretic peptide concentrations allowed us to monitor, in an objective manner, the clinical course of patients with biventricular resynchronization therapy.

Key words: *Diagnosis. Heart failure. Pacemaker.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El aumento progresivo de la edad de la población conlleva un incremento de la incidencia y prevalencia de pacientes con insuficiencia cardíaca. A pesar de las

ABREVIATURAS

VI: ventrículo izquierdo.
 ANP: péptido natriurético auricular.
 BNP: péptido natriurético ventricular o tipo B.
 FE: fracción de eyección.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
 ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

medidas generales y una terapia farmacológica combinada adecuada con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), bloqueadores beta, diuréticos, digoxina, etc., la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca siguen siendo malos. En las últimas 2 décadas, la fisiopatología y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se han centrado en la función y la hemodinámica del ventrículo izquierdo, así como en el remodelado ventricular. El retraso en la activación eléctrica del VI y la presencia de bloqueo intraventricular, datos frecuentemente hallados en los pacientes con insuficiencia cardíaca, han demostrado tener un efecto adverso en la función ventricular debido a una asincronía en la contracción miocárdica, pues hay correlación entre la duración del complejo QRS y la función ventricular¹. La estimulación cardíaca biventricular, o resincronización cardíaca, en pacientes con insuficiencia cardíaca ha demostrado tener efectos beneficiosos, con una mejora en la tolerancia al ejercicio, en la sintomatología y en la clase funcional, y una disminución de la tasa de rehospitalizaciones por descompensación en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y disfunción sistólica VI^{2,3}.

Recientemente, se ha demostrado la presencia de valores altos del péptido natriurético ventricular o tipo B (BNP) en los pacientes con insuficiencia cardíaca y su correlación con el grado de ésta⁴. Muchos estudios señalan que los valores de BNP serían un método sensible⁵, tanto para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca⁶⁻⁸ como para la estratificación de riesgo⁹, así como un predictor independiente del pronóstico de eventos adversos en estos pacientes¹⁰. El objetivo del presente estudio fue analizar la evolución de los valores séricos de BNP y su correlación con la evolución clínica en los pacientes con insuficiencia cardíaca sometidos a terapia de resincronización cardíaca.

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyó en el estudio a 28 pacientes consecutivos referidos a la unidad de arritmias por presentar

clínica de insuficiencia cardíaca asociada a trastorno de la conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda del haz de His o trastorno de la conducción intraventricular inespecífico, con un complejo QRS > 140 ms). Debían tener una clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) de III-IV. Podían presentar miocardiopatía dilatada de cualquier etiología, con función sistólica del VI disminuida (fracción de eyección ventricular izquierda < 40%), en ritmo sinusal o fibrilación auricular. Los pacientes estaban situados de forma «estable» en su clase funcional cuando fueron incluidos en el estudio. No se incluyó a ningún paciente que presentara una descompensación aguda susceptible de mejorar con tratamiento específico.

Protocolo de implante del sistema

Antes del implante del sistema biventricular, los pacientes fueron sometidos a una evaluación previa que incluía analítica básica, radiografía de tórax, electrocardiograma de 12 derivaciones, ecocardiograma en modo M bidimensional, eco-Doppler pulsado y color (con especial valoración en la función del VI, la asincronía de contracción ventricular y el patrón de llenado ventricular), medida de la distancia recorrida en 6 min y determinación de los valores de BNP. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los pacientes que participaron en el estudio.

Se colocó un electrodo en el ápex del ventrículo derecho. Posteriormente, se situó un introductor en el interior del seno coronario, a través del cual se introdujo un catéter-balón para angiografía y para poder evaluar la anatomía del seno coronario y sus ramas. Una vez identificadas las venas subsidiarias, se introdujo el electrodo para su colocación. En todos los pacientes incluidos, el electrodo se implantó en una vena lateral o posterolateral. Si los pacientes tenían indicación de implante de desfibrilador automático implantable, se colocaba un generador con esta función. Se comprobó la adecuada captura del marcapasos y que los parámetros basales fueran adecuados para la estimulación biventricular. Al alta se probó el sistema de estimulación para verificar la captura biventricular, observando que el 100% presentaba una captura correcta, con un umbral medio del ventrículo izquierdo de 1,42 mV. Los pacientes continuaron con la medicación optimada que recibían desde al menos un mes antes del implante. En todos los pacientes se optimaron los parámetros de estimulación mediante control ecocardiográfico realizado previamente al alta, para conseguir la adecuada resincronización ventricular y programar el intervalo auriculoventricular (AV) óptimo. Se implantó un desfibrilador automático en pacientes con arritmias ventriculares o con criterios MADIT-II.

Evaluación y seguimiento de los pacientes

El seguimiento de los pacientes se realizó mediante revisiones programadas a los 3, 6, 12 y 18 meses, así como cuando se producía deterioro de la situación clínica. En las visitas se llevó a cabo una historia clínica, una exploración física, una determinación clínica de la clase funcional según la clasificación de la NYHA, un electrocardiograma de 12 derivaciones, un estudio de la fracción de eyección ventricular izquierda mediante ventriculografía con isótopos, la determinación de los valores séricos de BNP y la revisión de la programación del marcapasos. En caso de deterioro clínico se realizaba una nueva evaluación ecocardiográfica para la optimización de los parámetros.

Los pacientes fueron definidos como «respondedores» cuando sobrevivían y mejoraban la tolerancia al ejercicio (al menos 10% de aumento en la distancia recorrida en 6 min respecto a la basal) a los 6 meses de seguimiento. Se definió como pacientes «no respondedores» a los que no obtuvieron beneficio o empeoraron con la terapia (sin aumento en la tolerancia al ejercicio, con necesidad de trasplante cardíaco, muerte debida a insuficiencia cardíaca progresiva y persistente).

Los péptidos natriuréticos fueron determinados mediante análisis inmunoradiométrico de Shionogi and Co. (Osaka, Japón), siguiendo el protocolo de análisis recomendado por el fabricante. Para la evaluación de los resultados utilizamos los rangos de normalidad descritos, que son de 43 pg/ml para el péptido natriurético auricular (ANP) y de 18,4 pg/ml para el BNP, con unos límites de detección de 2,5 pg/ml para el ANP y de 2 pg/ml para el BNP.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como media y desviación estándar para las variables continuas y como frecuencias para las variables categóricas. El test de la t de Student para datos apareados se empleó para la comparación de las medias de los parámetros durante el seguimiento para variables cuantitativas con distribución normal. Para las variables cualitativas se utilizó el test de la χ^2 . Para describir el grado de asociación lineal entre BNP y otras variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson en el caso de variables con distribución normal. Se realizó un análisis de regresión logística multivariable para determinar los predictores clínicos de respuesta a la terapia. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características clínicas e implante

Se incluye en el presente estudio a 28 pacientes en los que se colocó un marcapasos o un desfibrilador

TABLA 1. Datos clínicos basales de los pacientes

Parámetro	Datos (n = 28)
Edad, años	66 ± 9
Sexo, varón/mujer	21/7
Cardiopatía	17 dilatada idiopática, 11 isquémicos
Duración QRS, ms	168 ± 23
Fibrilación auricular, n (%)	8 permanente (29)
Arritmia ventricular, n (%)	8 (29)
Implante de desfibrilador, n (%)	12 (42)
Dimensión aurícula izquierda, mm	49 ± 7
Insuficiencia mitral (grado 1-4)	1,7 ± 0,7
Diámetro diastólico ventricular izquierdo, mm	71 ± 9
Diámetro sistólico ventricular izquierdo, mm	54 ± 7
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo ecografía, %	30 ± 8
Clase funcional NYHA	3,3 ± 0,6
Distancia recorrida en 6 min, m	262 ± 33
Presión arterial sistólica, mmHg	125 ± 16
Presión arterial diastólica, mmHg	82 ± 5
Frecuencia cardíaca, lat/min	83 ± 9
Digoxina, n	20
Diuréticos, n	28
IECA/ARA-II, n/n	23/3
Bloqueadores beta, n	23
Espironolactona, n	8

NYHA: New York Heart Association; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

con sistema de estimulación biventricular, de los que 21 eran varones y 7 mujeres. La edad media en el momento del implante era de 66 ± 9 años (rango, 51-83 años). La duración media total del implante fue de 123 ± 33 min (rango, 45-220 min); el tiempo medio de implante de la sonda en el seno coronario, 36 ± 14 min (rango, 5-115 min), y el tiempo de exploración, 32 ± 18 min.

Los datos clínicos basales de los pacientes se muestran en la tabla 1. Se observó miocardiopatía dilatada idiopática en 17 pacientes (61%) y cardiopatía dilatada de origen isquémico crónico en 11. El electrocardiograma antes del implante mostraba ritmo sinusal en 20 pacientes y fibrilación auricular permanente en 8. La duración media del complejo QRS fue de 168 ± 23 ms. Ocho pacientes habían presentado previamente arritmias ventriculares malignas (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular). En 12 pacientes se implantó un desfibrilador con capacidad de estimulación biventricular. La fracción de eyección medida por ecocardiografía preimplante fue de 30 ± 8%. Como se indica en la tabla 1, el tratamiento médico farmacológico se optimizó en todos los pacientes que toleraban los fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No hubo diferencias basales en cuanto a la tolerancia ni entre los grupos con y sin respuesta a la terapia de

TABLA 2. Características de los pacientes con y sin respuesta a la terapia

Parámetro	Respuesta (n = 22)	Sin respuesta (n = 6)	p
Edad, años	66 ± 6	66 ± 7	NS
Sexo, varón/mujer	16/5	6/2	NS
Cardiopatía	15 dilatada, 7 isquémica	2 dilatada, 4 isquémica	0,01
Implante desfibrilador, n (%)	9 (41)	3 (50)	NS
Clase funcional NYHA	3,2 ± 0,6	3,6 ± 0,4	NS
Duración QRS preimplante, ms	167 ± 20	172 ± 21	NS
Fibrilación auricular permanente, n (%)	5 (23)	3 (50)	NS
FEVI ecocardiografía basal, %	31 ± 0,7	26 ± 10	NS
FEVI ecocardiografía final, %	39 ± 4	30 ± 2	0,01
Distancia basal recorrida en 6 min, m	282 ± 32	187 ± 43	0,03
Distancia final recorrida en 6 min, m	354 ± 32	265 ± 41	0,04
Fármacos preimplante			
Digoxina, n (%)	16 (72)	4 (66)	
Diuréticos, n (%)	22 (100)	6 (100)	
IECA/ARA-II, n (%)	21 (95)	5 (83)	
Bloqueadores beta, n (%)	18 (82)	5 (83)	
Espironolactona, n (%)	5 (23)	3 (50)	
Fármacos postimplante			
Digoxina, n (%)	11 (50)	5 (83)	
Diuréticos, n (%)	17 (77)	6 (100)	
IECA/ARA-II, n (%)	21 (95)	5 (83)	
Bloqueadores beta, n (%)	18 (82)	4 (66)	
Espironolactona, n (%)	1 (4)	4 (66)	
BNP basal, pg/ml	193 ± 98	564 ± 380	0,01
BNP final, pg/ml	52 ± 14	650 ± 80	0,01

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; BNP: péptido natriurético ventricular.

resincronización. Al final del seguimiento, los pacientes con respuesta positiva a la terapia precisaron menos diuréticos y digoxina para el control de los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Evolución clínica y BNP

Tras el implante del sistema biventricular, y durante un seguimiento de 10 ± 6 meses, los pacientes experimentaron una mejoría en la tolerancia al ejercicio, cuantificada como aumento en la distancia recorrida en 6 min (262 ± 33 frente a 318 ± 65 m al final del seguimiento; p = 0,04, y fracción de eyección ventricular izquierda, 30 ± 8 frente a 36 ± 8%; p = 0,03). La capacidad funcional mejoró de 3,3 ± 0,6 a 2,10 ± 0,4 (p = 0,03). La tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca disminuyó de un promedio de 1,8 ± 0,7 ingresos 6 meses antes del implante a 0,8 ± 0,3 ingresos 6 meses tras el implante (p = 0,04). Durante el seguimiento fallecieron 2 pacientes (a los 4 y 24 meses del implante, respectivamente) por insuficiencia cardíaca persistente, uno de ellos con tormenta arrítmica. El paciente que falleció a los 4 meses no mostró cambios evolutivos de los valores de BNP. Por el contrario, el paciente que sobrevivió 24 meses experimentó un descenso mantenido de los valores de BNP hasta su descompensación final.

Del análisis de la evolución de los péptidos natriuréticos se desprende que un grupo de 22 pacientes presentó una disminución progresiva de estos valores durante el seguimiento (los pacientes con evolución favorable o «respondedores»), mientras que los pacientes con evolución desfavorable (6 pacientes) con aumento o estabilización de los valores de BNP no mostraron el efecto positivo de la estimulación biventricular al mes del implante, y tampoco posteriormente (tabla 2 y fig. 1). Los valores basales de BNP disminuyeron de 193 ± 98 a 52 ± 14 pg/ml al final del seguimiento en el grupo de pacientes con respuesta a la terapia y aumentaron de 564 ± 380 a 650 ± 80 pg/ml en el grupo de pacientes sin respuesta. Por otra parte, encontramos que las concentraciones de los BNP disminuyen de forma progresiva y no alcanzan valores estables hasta 6 meses después del implante. Como se muestra en la tabla 2, la edad, el sexo, la duración del complejo QRS, la fracción de eyección ventricular izquierda y la presencia de fibrilación auricular no fueron diferentes entre los grupos de pacientes con o sin respuesta al tratamiento, aunque esto está siempre condicionado por el tamaño reducido de la muestra para algunas variables como, por ejemplo, la fibrilación auricular, que estaba presente en el 50% de los pacientes sin respuesta frente al 23% de los pacientes con respuesta, aunque no alcanzó significación estadística.

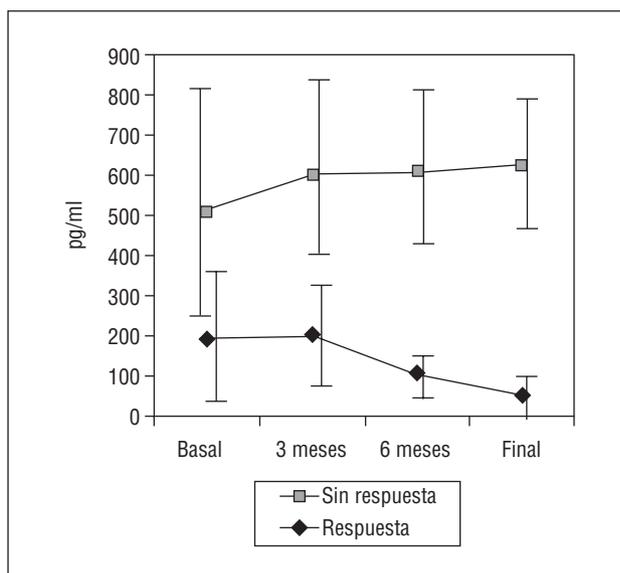


Fig. 1. Evolución de los péptidos natriuréticos tras el implante del sistema biventricular en los grupos de pacientes «no respondedores» y «respondedores».

Los valores basales de BNP fueron superiores en el grupo de pacientes «no respondedores».

En cuanto al análisis de Pearson de relación de los valores de péptidos con distintas características clínicas, no encontramos una correlación significativa con ninguna variable. Así, por ejemplo, la correlación entre la fracción de eyección ventricular izquierda ecocardiográfica y los valores basales de péptidos fue de $r = 0,16$ para BNP. Tampoco hubo una correlación de la fracción de eyección basal con la mejoría determinada por los valores de péptidos, ya que al final del seguimiento, para el BNP, $r = 0,26$. La duración del complejo QRS basal no presentaba una correlación basal con los valores de péptidos, y la correlación de los valores de BNP basales frente a duración del complejo QRS fue $r = -0,02$. Tampoco hubo relación entre la duración del complejo QRS basal y la evolución de los péptidos natriuréticos (al final del seguimiento), siendo la $r = 0,14$ para BNP. Aunque con el número actual de pacientes es difícil obtener un valor de corte que permita establecer con suficiente fiabilidad la respuesta, buena o mala, a la resincronización, el análisis de las curvas ROC lo situaba en 300 pg/ml.

Predictores de la respuesta a la resincronización cardíaca

En el análisis univariable se observó que los pacientes con respuesta tenían más frecuentemente miocardiopatía dilatada idiopática que cardiopatía isquémica y una clase funcional distinta de la IV. Los pacientes sin respuesta a la terapia tenían valores más elevados de BNP y menor capacidad de ejercicio basal, medida

en el test de los 6 min. Sin embargo, la fracción de eyección ventricular izquierda basal ($26 \pm 9\%$ en los no respondedores frente a $31 \pm 7\%$ en los respondedores; $p = 0,10$), la duración basal del complejo QRS (172 ± 24 en los no respondedores frente a 167 ± 20 en los respondedores; $p = 0,32$) y la edad no fueron significativamente diferentes entre los pacientes respondedores y los no respondedores. Para determinar el valor independiente del BNP para predecir la respuesta a la terapia se realizó un análisis multivariable mediante regresión logística. Los valores de BNP, la presencia de miocardiopatía dilatada idiopática y la clase funcional distinta de la IV eran los 3 predictores de respuesta a la terapia con resincronización. La fracción de eyección ventricular izquierda y la duración del complejo QRS no se relacionaron con la respuesta a la terapia, y tampoco con los valores basales de BNP. Estas 2 variables, fracción de eyección ventricular izquierda y duración del intervalo QRS, tuvieron correlación negativa entre sí ($r = -0,54$; $p = 0,01$).

DISCUSIÓN

En nuestra serie hemos podido constatar la mejoría funcional que ocurre en muchos de los pacientes con insuficiencia cardíaca persistente y bloqueo de rama izquierda tras el implante de un sistema de estimulación biventricular. Sin embargo, es sabido que todavía es necesaria una apropiada selección del paciente y que hay pacientes que obtienen una gran mejoría y otros que se benefician menos de esta terapia. Asimismo, la mejoría funcional generalmente se ha evaluado en los estudios de forma subjetiva, y éste es uno de los primeros estudios que analizan el valor de un nuevo marcador bioquímico de insuficiencia cardíaca, el BNP, en este grupo de pacientes.

Desde los primeros datos publicados en 1983, la estimulación biventricular, al corregir la asincronía en la contracción ventricular, ha demostrado en muchos estudios un marcado aumento del gasto cardíaco y de la presión arterial sistólica, una disminución de la presión capilar pulmonar y una mejoría de la función ventricular izquierda sistólica. Entre esos ensayos clínicos, los estudios controlados, como el PATH-CHF, el MUSTIC y el MIRACLE^{2,11-13}, han demostrado una mejora en la capacidad de ejercicio, en los síntomas y en calidad de vida, con un aumento en el consumo de oxígeno y una disminución del número de rehospitalizaciones y de días de hospitalización. Se ha observado que los beneficios mostrados a 6 meses en el MUSTIC se mantienen al año de seguimiento.

El BNP se produce casi exclusivamente en el corazón^{14,15}. Se sabe que su liberación se produce como respuesta al exceso de sal y retención hídrica, a la dilatación y a la elevación de la presión telediastólica, del volumen y del estrés auricular y ventricular. Al ser los péptidos natriuréticos un fiel reflejo de la presión

de llenado cardíaco y el estrés parietal, sus concentraciones plasmáticas permiten controlar la marcha del tratamiento en nuestros pacientes. Así, cada vez son más los estudios que señalan que los valores de los péptidos deben ser usados en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca congestiva, pues proporcionan información sobre el grado de deterioro de la función ventricular, la cuantificación de la clase funcional y la estimación del riesgo y el pronóstico de eventos futuros y muerte súbita en pacientes con miocardiopatía, sobre todo en poblaciones de edad avanzada con infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca avanzada. Del mismo modo, se ha observado que los valores seriados de BNP permiten identificar a los pacientes descompensados que tendrán mayor probabilidad de reingreso al alta. Se ha demostrado que los fármacos que disminuyen el estrés parietal del VI, como los IECA, los bloqueadores beta, la espirolactona y los diuréticos, disminuyen los valores plasmáticos de los péptidos natriuréticos. En este sentido, nuestro trabajo demuestra que la estimulación biventricular, al reinstaurar la sincronía cardíaca, produce una disminución significativa de los valores de BNP en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y tratamiento médico óptimo preimplante. Este hallazgo expande las esperanzas en la utilidad de los péptidos natriuréticos como el marcador bioquímico ideal para orientar la terapéutica y determinar el pronóstico. En nuestra serie, como se observa en la figura 1, los valores de BNP en los pacientes con respuesta disminuyeron de forma progresiva y no alcanzaron la meseta hasta el control a los 6 meses. Quizá, el remodelado del ventrículo que ocurre tras la resincronización necesita no minutos, sino meses, para conseguir el máximo beneficio de la terapia. En un artículo recientemente publicado que ha evaluado la utilidad del BNP, se ha encontrado que sus concentraciones reflejan distintos grados de reversión del remodelado del VI, lo que indica la efectividad o ineffectividad de la resincronización cardíaca¹⁶.

La resincronización cardíaca es efectiva en un 75-80% de los pacientes incluidos en estudios controlados previos, dato similar a los obtenidos en nuestro estudio^{17,18}. Por este motivo, es necesario conseguir una selección óptima de los pacientes con anterioridad al implante. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los criterios para definir lo que es una «respuesta positiva» a la resincronización cardíaca varían entre distintos estudios. Algunos estudios han definido como paciente con «respuesta» al que sobrevive y mejora de los síntomas (como mínimo un grado menos de clase funcional NYHA), o incrementa su tolerancia al ejercicio con > 10% de aumento del consumo de oxígeno. Otros lo han definido como una disminución del volumen sistólico del VI > 15%. Mientras, los pacientes «sin respuesta» son los que no presentan disminución, o empeoran, del grado funcional de la NYHA, sin mejo-

ría de la calidad de vida en tests específicos, con necesidad de trasplante cardíaco y fallecimiento por insuficiencia cardíaca persistente.

En cuanto al análisis de las diferencias entre los pacientes que responden a la terapia y los que no, en general no se han observado diferencias en la duración basal del complejo QRS en la mayoría de los estudios. Los estudios PATH-CHF¹¹, MUSTIC SR² y MIRACLE¹³ han demostrado que la terapia es efectiva en pacientes en ritmo sinusal, por lo que su indicación fue incluida en las últimas guías¹², pero también otros estudios han demostrado que es efectiva en pacientes con fibrilación auricular permanente. Cada vez se concede mayor importancia a la asincronía ventricular, y están en evaluación nuevos criterios ecocardiográficos, incluido el estudio con Doppler tisular. En nuestro estudio, los pacientes con miocardiopatía dilatada presentaron valores inferiores de BNP que los pacientes con cardiopatía isquémica crónica. De hecho, casi todos los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática en nuestra serie respondieron de forma positiva a la terapia.

CONCLUSIONES

Los péptidos natriuréticos permiten controlar de una forma objetiva la evolución clínica de los pacientes con estimulación biventricular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murkofsky RL, Dangas G, Diamond JA, Mehta D, Schaffer A, Ambrose JA. A prolonged QRS duration on surface electrocardiogram is a specific indicator of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:476-82.
2. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects on multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;12:873-80.
3. Leclercq Ch, Kass D. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:194-201.
4. Osca J, Quesada A, Arnau M, Osa A, Hervas I, Almenar L, et al. Péptido cerebral natriurético. Valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:7-15.
5. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure. *Circulation* 1997;96: 509-16.
6. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-85.
7. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;3:161-7.
8. McCullough P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judg-

- ment in emergency diagnosis of heart failure. Analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002;106:416-22.
9. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, VonScheidt W, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1934-41.
 10. Maisel A. B-Type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure. What's next? *Circulation* 2002;105:2328-31.
 11. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Chronic benefit as a result of pacing in congestive heart failure: results of the Path CHF trial. *J Cardiac Fail* 1999;5:1-78.
 12. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guidelines update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. *Circulation* 2002;106:2145-61.
 13. Abraham W, Fisher W, Smith A, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
 14. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prossiter C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:371-7.
 15. Cosin J, Hernández A, Díez J, Capdevila C, Salvador A, Diago J. Valor del nivel de NT pro BNP en población adulta extrahospitalaria. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:236-44.
 16. Sinha A, Filzmaier K, Breithardt O, Kunz D, Graf J, Markus K, et al. Usefulness of brain natriuretic peptide release as a surrogate marker of the efficacy of long-term cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:755-7.
 17. García Bolao I, Macías A, Alegría E, Berenguell A, Gavira J, Azcárate P. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada mediante estimulación biventricular. Experiencia inicial en una serie de 22 casos consecutivos. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:245-52.
 18. Leon A, Greenberg J, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258-63.