

TESIS DOCTORAL



Universidad
de Alcalá

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TITULO

IMPORTANCIA DE LA MEDIDA DE LAS CONCENTRACIONES
PLASMÁTICAS DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO VENTRICULAR (BNP) EN
EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES ANCIANOS CON INSUFICIENCIA
CARDIACA.

AUTORA

LAURA MEDINA GONZÁLEZ

DIRECTORES

LUIS MANZANO ESPINOSA
JOSÉ MANUEL DEL REY SÁNCHEZ
CARLOS ESCOBAR CERVANTES

OCTUBRE 2013

“El arte de envejecer es el arte de conservar alguna esperanza”.

André Maurois

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de esta tesis doctoral sólo ha sido posible gracias a la colaboración, a la comprensión y a las palabras oportunas de muchas personas, a las que debo una profunda gratitud.

En primer lugar quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis el **Dr. Luis Manzano Espinosa**, el **Dr. José Manuel Del Rey Sánchez** y el **Dr. Carlos Escobar Cervantes** por su generosidad al brindarme la oportunidad de desarrollar esta tesis doctoral, por toda la ayuda constante y sus buenos consejos. Porque sin vuestra ayuda y esfuerzo este trabajo seguramente no habría podido llevarse a cabo. Gracias por la paciencia y la confianza, y sobre todo, gracias por creer en mí.

Gracias también a todos mis compañeros del **Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Ramón y Cajal**, que de distintas maneras, han contribuido y han colaborado en este trabajo. Y aunque no pueda nombrarlas a todas, quiero expresarles mi más sincero agradecimiento. Gracias en especial a **Raquel, Javier, Carmela, Olga, María, Enrique, Naiara, Gloria, Isabel y M^a Ángeles** por haber estado ahí siempre que os he necesitado.

Gracias a mis tutores la **Milagro, Oscar** y **José Manuel** y al jefe de servicio el **Dr. Eduardo Ripoll Sevillano**, por el apoyo incondicional.

También quiero mostrar mi más profundo y sincero agradecimiento a mis compañeros de la Unidad de Insuficiencia cardíaca y riesgo cardiovascular del anciano (UICARV): **Dr. Luis Manzano, Dr. Luis Cornide, Dr. Miguel Yebra**, así como a **Conchi, Mercedes, Esther y Cristina**. Por su paciencia y su estrecha colaboración, a pesar de la carga asistencial, y sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible.

Gracias al **Dr. Javier Zamora**, de la Unidad de Investigación del Hospital “Ramón y Cajal”, por su aportación constante de consejos y conocimientos en temas de estadística y metodología.

Gracias a mi queridísimo amigo **Manuel Fuentes Ferrer**, de la Unidad de Investigación del Hospital “Clínico San Carlos”, por el apoyo prestado incondicionalmente, sus consejos, sus ánimos y sobre todo por su amistad.

Deseo también agradecer **a todas las personas que forman parte de la muestra del estudio**, su desinteresada participación.

Finalmente, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a **mi familia y amigos**, por su paciencia, comprensión y constante estímulo para la finalización de esta tesis.

A todos ellos, muchas gracias.

Índice

ÍNDICE GENERAL	Página
INTRODUCCIÓN	2
1. La Insuficiencia cardíaca.	2
1.1 Definición de Insuficiencia cardíaca.	2
1.2 Situación actual Epidemiología de la IC.	5
1.3 Fisiopatología de la IC.	7
1.3.1 Evento inicial.	10
1.3.2 Remodelado cardíaco.	11
1.3.3 Inflamación.	12
1.3.4 Teoría neurohormonal.	14
1.3.4.1 Activación del sistema simpático.	15
1.3.4.2 Activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.	17
1.3.4.3 La arginina-vasopresina.	19
1.3.4.4 La endotelina.	19
1.3.4.5 Péptidos natriuréticos.	20
1.4 Diagnóstico de la IC.	22
1.5 Tratamiento farmacológico de la IC.	26
2. Los péptidos natriuréticos.	30
2.1 Síntesis y secreción del péptido natriurético de tipo B.	32
2.2 Receptores del péptido natriurético tipo B.	34
2.3 Acciones fisiológicas del péptido natriurético tipo B.	36
2.4 Aclaramiento del péptido natriurético tipo B.	
3. Péptidos natriuréticos como biomarcadores.	38
3.1 El BNP y el NT-proBNP: Aspectos desde el punto de vista bioquímico	39
3.2 Factores que afectan a las concentraciones de BNP.	40
3.3 BNP en el diagnóstico de la Insuficiencia cardíaca.	41
3.3.1 BNP en el diagnóstico de la disnea aguda en urgencias.	42
3.3.2 Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo asintomática.	42

3.3.3	Disfunción diastólica.	44
3.3.4	Insuficiencia cardíaca derecha.	46
3.4	El BNP como factor pronóstico de la Insuficiencia cardíaca.	48
3.5	El BNP en la monitorización del tratamiento de la Insuficiencia cardíaca.	50
4.	La IC en ancianos.	53
5.	Justificación del estudio.	55
	PREGUNTA, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	58
1.	Pregunta de investigación.	58
2.	Hipótesis del estudio.	58
3.	Objetivos del estudio.	59
3.1	Objetivos primarios.	60
3.2	Objetivos secundarios.	60
	MATERIAL Y MÉTODOS	63
1.	Material y Métodos de estudio.	63
1.1	Población y tipo de estudio.	63
1.2	Criterios de inclusión y de exclusión.	63
1.3	Plan general de estudio.	64
1.4	Definición de periodos y cambios relativos de BNP	65
1.5	Medida plasmática de BNP.	66
2.	Análisis estadístico.	67
2.1	Análisis descriptivo.	67
2.2	Análisis bivariante.	68
2.3	Análisis multivariante.	69
2.4	Elaboración de la curva ROC.	69
2.5	paquete estadístico.	69
3.	Definición y descripción de las variables recogidas.	70
	RESULTADOS	83
1.	Análisis descriptivo de la población de estudio.	83

1.1 Análisis descriptivo de los antecedentes de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular.	83
1.2 Análisis descriptivo del estado de la IC.	91
1.3 Tratamiento al inicio y al final del periodo de estudio.	95
2. Análisis descriptivo y bivariante de los parámetros recogidos en las visitas diferentes visitas.	97
2.1 Frecuencia, tipo de visitas y exitus.	97
2.2 Signos clínicos y síntomas clínicos en las diferentes visitas y análisis bivariante.	98
2.3 Datos de radiológicos realizadas en las visitas reagudizadas.	101
2.4 Datos del electrocardiograma en las diferentes visitas y análisis bivariante.	102
2.5 Datos de los parámetros bioquímicos en las diferentes visitas y análisis bivariante.	104
2.6 Frecuencias de ingreso en las descompensaciones de la IC.	106
2.7 Exitus durante el periodo de estudio.	107
3. Evaluación de las concentraciones plasmáticas aisladas de BNP.	108
3.1 Análisis de valores de BNP basales y clase funcional.	108
3.2 Análisis de valores absolutos de BNP entre visitas estabilidad clínica y visitas de descompensación de la IC.	111
3.3 Estudio de factores relacionados con las concentraciones plasmáticas de BNP.	116
3.4 Modelo explicativo (análisis multivariante).	118
3.5 CURVA ROC. Cálculo de la especificidad, sensibilidad y valor predictivo de los cambios en los valores aislados de BNP entre visitas en estabilidad clínica y visitas en descompensación de la IC.	120
4. Evaluación de los periodos.	124
4.1 Análisis bivariante de periodo CC y CD.	126
5. CURVA ROC. Cálculo de la especificidad, sensibilidad y valor predictivo de los cambios relativos en el BNP basal entre periodos.	128
DISCUSIÓN	133

1. Introducción.	133
2. Importancia de medidas seriadas de BNP y los cambios en el BNP basal, durante la monitorización de pacientes ancianos con IC.	137
3. Características y comorbilidades de la población de estudio.	141
4. Variaciones intraindividuales en los valores de BNP.	154
5. Reagudizaciones de la IC.	158
6. Utilidad del BNP en la identificación de descompensaciones de la IC.	161
7. Limitaciones del estudio.	167
CONCLUSIONES	170
BIBLIOGRAFÍA	173

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviaturas	Definiciones
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
AHA	American Heart Association
AI	aurícula izquierda
AMPc	adenilatomonofosfato cíclico
ANP	péptido natriurético auricular
ARA II	antagonista de los receptores de angiotensina II
ARM	antagonista del receptor mineralocorticoideo
AT1	receptores de angiotensina II, tipo 1
AT2	receptores de angiotensina II, tipo 2
ATP	adenilatotriposfato
BB	Beta-bloqueantes
BNP	natriurético de tipo B
CMP c	guanidilmonofosfato cíclico
CNP	péptido natriurético tipo C
DDVI	diámetro diastólico del ventrículo izquierdo,
DNP	péptido natriuréticodendroáspido
DSVI	diámetro sistólico del ventrículo izquierdo
EA	Estenosis aórtica
ECA	enzima convertidora de angiotensina
ECG	electrocardiograma
EM	Estenosis mitral
ESC	Sociedad europea de cardiología
ET-1	Endotelian 1
Eta	Receptor de endotelina tipo a
ETb	Receptor de endotelina tipo b
FE	fracción de eyección
FEV1	fracción de volumen espirado en el primer segundo
FEVI	fracción de eyección preservada
HTA	Hipertensión arterial
IA	Insuficiencia aórtica
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Insuficiencia cardiaca
IC-FEP	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
IC-FER	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
IECAS	inhibidor de la enzima convertidora de angitensina
IL	interleucinas
IM	Insuficiencia mitral
IMC	Índice de masa corporal

IT	Insuficiencia tricuspídea
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NEP	endopeptidasas neutras
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survery
NOR	noradrenalina
NT-proANP	extremo aminoterminal del proANP
NT-proBNP	extremo aminoterminal del proBNP
NYHA	New York heart Association
PCR	proteína C-reactiva
PSP	presión sistólica pulmonar
sICAM-1	factor soluble molecular-1 de adhesión vascular
SION	sintasa inducible de óxido nítrico
SNS	sistema nervioso simpático
SRAA	sistema renina, angiotensina, aldosterona
TFG	tasa de filtración glomerular
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
V1	Receptores de vasopresina tipo 1
V2	Receptores de vasopresina tipo 2

ÍNDICE DE TABLAS	Página
Tabla 1. Claves para un examen clínico en pacientes con IC.	22
Tabla 2. Clasificación de la clase funcional según la New York Heart Association (NYHA).	23
Tabla 3. Clasificación de la IC basada en la estructura del corazón y sus síntomas, según la ACC/AHA.	23
Tabla 4. Funciones fisiológicas de los péptidos natriuréticos.	37
Tabla 5. Principales diferencias bioquímicas entre el BNP y NT-proBNP.	41
Tabla 6. Equivalencia de dosis.	80
Tabla 7. Frecuencia y porcentaje de factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares en los pacientes estudiados.	84
Tabla 8. Frecuencias y porcentajes de las categorías según el índice de masa corporal (IMC).	86
Tabla 9. Frecuencia de los factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares, de ambos sexos.	88
Tabla 10. Frecuencia y porcentaje de los pacientes clasificados según su función renal, calculada por la fórmula del MDRD.	89
Tabla 11. Frecuencias y porcentajes del número de comorbilidades asociadas en cada paciente.	90
Tabla 12. Frecuencias y los porcentajes de la clase funcional según la clasificación de la NYHA para IC.	91
Tabla 13. Frecuencia y porcentajes de las diferentes clasificaciones de los distintos parámetros ecocardiográficos de la población de estudio.	93
Tabla 14. Porcentajes y frecuencias de los diferentes tipos de valvulopatías encontradas en los ecocardiogramas.	94
Tabla 15. Porcentajes de las diferentes dosis de fármacos utilizadas en el tratamiento de la IC de los pacientes al inicio y al final del periodo de estudio.	96
Tabla 16. Frecuencias, porcentajes y nivel de significancia de los signos y síntomas clínicos, en las diferentes visitas de descompensación y estabilidad cardíaca.	99
Tabla 17. Descriptivos de otros parámetros recogidos en las visitas compensadas y en las descompensadas y nivel de significancia estadística entre ambos tipos de visitas.	100

Tabla 18. Frecuencias y porcentajes de los datos radiológicos más relevantes recogidos en 72 de las visitas en la que los pacientes se encuentran en estado de reagudización cardíaca.	101
Tabla 19. Frecuencias, porcentajes y nivel de significancia de los datos ecocardiográficos en las visitas compensadas y en las descompensadas.	102
Tabla 20. Descriptivo de los parámetros bioquímicos y nivel de significación estadística en las diferentes visitas recogidas de descompensación de la IC y de estabilidad clínica.	103
Tabla 21. Frecuencias y porcentajes de los grupos que no requieren ingreso hospitalario y los que sí lo requieren.	106
Tabla 22. Datos estadísticos de frecuencias y porcentajes de las diferentes causas de éxitus.	107
Tabla 23. Frecuencias, medias y desviación típica de los valores basales de BNP y los logaritmos de BNP de los pacientes que se hallan en clase funcional I-II y en clase funcional III-IV, según la clasificación de la NYHA.	109
Tabla 24. Descriptivos de los valores plasmáticos del BNP (pg/mL) en las visitas descompensadas y en las visitas de estabilidad clínica.	113
Tabla 25. Se representan los tres modelos GEE aplicados con sus coeficientes, significación estadística e intervalo de confianza.	116
Tabla 26. Se representan los tres modelos GEE aplicados con sus coeficientes, significación estadística e intervalo de confianza.	118
Tabla 27. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo para diferentes puntos de corte de los valores de BNP para el diagnóstico de reagudizaciones de la IC.	122
Tabla 28. Descriptivos de los cambios relativos de BNP en cada periodo estudiado.	125
Tabla 29. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo para diferentes puntos de corte de los cambios relativos de BNP para el diagnóstico de reagudizaciones de la IC.	130

ÍNDICE DE FIGURAS	Páginas
Figura 1. Estados en el desarrollo de la IC/recomendaciones de terapia.	9
Figura 2. Hipótesis de la fisiopatología de la Insuficiencia cardíaca (IC).	21
Figura 3. Algoritmo para el diagnóstico de IC, en pacientes no tratados con síntomas sugestivos de IC.	24
Figura 4. Estructura de los péptidos natriuréticos. Todos tienen un anillo de 17 aminoácidos, los que aparecen en negro, coinciden en los tres péptidos.	32
Figura 5. Activación de proBNP desde su síntesis en el cardiomiocito hasta su liberación a la sangre en forma de BNP y NT-proBNP.	33
Figura 6. Representación de la síntesis y formas moleculares del BNP y ANP.	34
Figura 7. Receptores y aclaramiento de los péptidos natriuréticos.	35
Figura 8. Curva ROC, para el diagnóstico de disnea de origen cardíaco en el servicio de urgencias.	43
Figura 9. Concentraciones de BNP en pacientes con función ventricular normal, disfunción sistólica, disfunción diastólica y ambas.	45
Figura 10. Representación de las medias de BNP versus pacientes con patrón de llenado normal, pseudonormal, con evidencia de afectación de la relajación y con patrón restrictivo.	46
Figura 11. Representación de las medianas de las concentraciones de BNP en función de la clase funcional de la NYHA ⁷⁸ .	49
Figura 12. Diagrama de cajas donde se representan los valores plasmáticos de BNP (figura A) y los logaritmos de los valores plasmáticos de BNP (figura B) frente a los dos grupos de clase funcional el I-II (0) y el III-IV (1).	109
Figuras 13 (A-D). Histogramas donde se representan la frecuencia de las concentraciones plasmáticas de BNP (A y B) y sus logaritmos (C y D) en los episodios de estabilidad clínica y en los de descompensación de la IC.	111
Figura 14. Diagrama de cajas de los logaritmos de BNP en los dos grupos de estabilidad clínica y de descompensación clínica.	114
Figura 15. Diagrama de cajas de los valores absolutos de las concentraciones plasmáticas de BNP en los dos grupos de estabilidad clínica y de descompensación clínica.	115
Figura 16. Curva ROC mostrando los valores de BNP (pg/mL) en el diagnóstico de descompensaciones de la IC.	121

<p>Figura 17. Diagrama de cajas donde se representan las medias de los porcentajes de cambios del BNP frente a los diferentes períodos. Estos son: CC o períodos de estabilidad clínica, CD o períodos en los que el paciente se descompensa, DC o períodos en los que el paciente se estabiliza y DD períodos en los que el paciente continua inestable.</p>	127
<p>Figura 18. Curva ROC mostrando los valores del cambio relativo de las concentraciones plasmáticas de BNP en el diagnóstico de descompensaciones de la IC.</p>	128
<p>Figura 19. Histograma de frecuencias de las concentraciones plasmáticas de BNP en los episodios de estabilidad clínica.</p>	143
<p>Figura 20. En esta figura se muestra los puntos de corte para el diagnóstico de IC para cada grupo en función del IMC. Con unas especificidad del 90% y sensibilidad de al menos 70% para los 3 grupos.</p>	148
<p>Figura 21. Diagrama de cajas donde se muestran las medianas de BNP entre los pacientes para cada una de las clases funcionales de la New York Heart Association Classifications A y B el presente estudio, donde se agrupa la clase I-II y la III-IV.</p>	151
<p>Figura 22. Algoritmo en la monitorización de pacientes ambulatorio.</p>	165



Introducción

1. La Insuficiencia cardiaca.

1.1 Definición de insuficiencia cardíaca.

La Insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo en el que alguna anomalía en la función o en la estructura cardiaca es responsable de la imposibilidad del corazón para bombear sangre en la cantidad requerida por las necesidades metabólicas titulares ⁽¹⁾. Durante los últimos 50 años se han expuesto numerosas definiciones de la IC. Actualmente y según las guías europeas y americanas, se le considera un síndrome en el que el paciente debe mostrar *síntomas típicos de IC* (como disnea de esfuerzo, fatiga, cansancio), *signos típicos de IC* como edema maleolar o edema pulmonar, y *evidencias objetivas sobre anormalidades en la estructura o función del corazón en reposo* como cardiomegalia, anormalidades en el ecocardiograma o aumento de la concentraciones plasmáticas de los péptidos natriuréticos, entre otras. La respuesta al tratamiento para la IC por sí sola no es suficiente para el diagnóstico, pero puede ayudar en casos dudosos, siempre y cuando se haya realizado previamente el diagnóstico apropiado^(1;2).

En cuanto a los términos descriptivos de la IC, existe una clasificación que se basa en la naturaleza de su presentación. Así, y según la última guía de la sociedad europea de cardiología sobre la IC⁽¹⁾, se distingue entre *IC de nueva presentación*, la cual puede darse de forma aguda o no; *la forma transitoria*, en la que la causa de la IC son otras como el infarto agudo de miocardio, miocarditis, etc., y la IC queda instaurada al superarse dicha causa; y *la forma crónica*, la cual es persistente y a su

vez puede ser estable, empeorar o descompensarse. Esta clasificación desplaza a la que se conocía como IC aguda y crónica.

La IC también se puede diferenciar en **IC diastólica y sistólica**. El fallo cardíaco puede estar causado por una anomalía en la función sistólica que impide eyectar un volumen de sangre adecuado (fallo sistólico), o por una anomalía en la función diastólica que conduce a un defecto de llenado con aumento de las presiones de llenado (fallo diastólico). Desde el punto de vista arquitectural el fallo sistólico describe un corazón dilatado, con hipertrofia excéntrica, y frecuentemente está causado por enfermedades que dañan o debilitan el miocardio. El fallo diastólico, sin embargo, describe un ventrículo con complianza disminuida y grosor parietal aumentado en presencia de una cavidad normal o reducida (hipertrofia concéntrica), traducándose ésta en una relajación incompleta o enlentecida, causado frecuentemente por hipertensión arterial, estenosis aórtica o en la miocardiopatía hipertrófica⁽³⁾. Los pacientes con IC diastólica tienen normalmente signos y síntomas de IC y fracción de eyección preservada en reposo (FEVI > 40-50%) y se da con mayor frecuencia en ancianos; mientras que en la IC sistólica presentan una fracción de eyección disminuida (FEVI < 50%)⁽¹⁾. El diagnóstico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEP) es más difícil que el diagnóstico de la IC con fracción de eyección reducida (IC-FER) porque se da principalmente por exclusión, por lo que se debe descartar posibles causas no cardíacas de los síntomas del paciente (tales como anemia o enfermedad pulmonar crónica). Por lo general, estos pacientes no tienen un corazón dilatado y muchos tienen aumentos en el grosor de la pared del ventrículo izquierdo (VI) y el tamaño de la aurícula izquierda (AI).

En cuanto a la **etiología** de la IC, la causa más común es la enfermedad coronaria, seguida de hipertensión y cardiomiopatías. Además pueden existir otras causas como ingesta de drogas, algunos fármacos, enfermedades endocrinas (diabetes mellitus, hipo/hipertiroidismo, etc.) obesidad, sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis e infección por VIH, entre otras⁽⁴⁾. En pacientes ancianos, el diagnóstico etiológico suele ser más complicado ya que puede ocultarse bajo otros muchos diagnósticos. La hipertensión y la hipertrofia, así como la fibrosis, pueden ser las causas más comunes de IC en ancianos y con gran probabilidad su manifestación predominante sea la de anomalías en la función diastólica⁽⁵⁾.

Las **comorbilidades**, entre las que pueden estar incluidas las propias causas que originan la IC, afectan también al pronóstico y tratamiento del paciente. La *hipertensión arterial*, es la más frecuente, la más descrita y la más relevante tanto en la IC sistólica como en la IC con fracción de eyección conservada. La *enfermedad coronaria* conduce a la IC por varios mecanismos, como la necrosis después de un IAM, o bien por infarto de pequeñas regiones que conllevan a disfunción de la contracción, remodelado e hipertrofia del miocito. Los pacientes con *diabetes mellitus*, tienen un riesgo mayor de padecer IC que personas que no la padecen, presentando además una mayor mortalidad. Las *arritmias ventriculares* y *auriculares* pueden también estar implicadas en las causas de IC. Son muchos los factores que pueden contribuir a las arritmias, como la enfermedad isquémica, anomalías electrofisiológicas, hipertrofia miocárdica y la activación de numerosos sistemas neurohormonales. Otras comorbilidades importantes son las enfermedades pulmonares, disfunción cognitiva, depresión, anemia, enfermedad renal crónica y artritis. Todas ellas añaden complejidad al diagnóstico y al tratamiento de la IC⁽⁶⁾.

1. 2 Situación actual Epidemiología de la IC.

Las estimaciones sobre la prevalencia y la incidencia de la IC varían mucho debido a la falta de uniformidad en la definición de este síndrome. Sin embargo, en lo que sí parecen estar de acuerdo los expertos es que predomina en los países desarrollados y que continúa creciendo, llegando a catalogarse de epidemia ^(6,7).

Prevalencia. En EEUU se estima que este síndrome lo padecen unos 5 millones de personas, y más de 550000 pacientes son diagnosticados de IC por primera vez cada año según datos publicados por la American Heart Association (AHA)^(7, 8, 9). Según la Sociedad Europea de Cardiología, con una población en torno a los 900 millones de personas, unos 15 millones de europeos estarían afectados ⁽⁴⁾. El estudio PRINCE ⁽¹⁰⁾ muestra una prevalencia de insuficiencia cardiaca del 6,8% en la población española de 45 o más años. Esta prevalencia puede variar en función de la edad, así en menores de 60 años es del 2%, en torno al 5% en mayores de 60 años, 10% en mayores de 70 años y del 18% en mayores de 80 años ^(8, 10, 11). La supervivencia en pacientes con IC va en aumento y con ella su prevalencia. Esto es debido, en primer lugar al aumento de personas ancianas, por la mayor supervivencia de los pacientes con infarto agudo de miocardio y de los hipertensos (las dos causas principales de IC) además de la mejora de los tratamientos y en segundo lugar, a la propia mejora de la terapia farmacológica en la IC ⁽¹¹⁾.

Incidencia. La incidencia aumenta progresivamente con la edad y alcanza el 1% anual en individuos mayores de 65 años. Además, la incidencia es 2 veces mayor

en hipertensos y 5 veces mayor en pacientes que han sufrido infarto de miocardio que en los que no lo han tenido ^(8, 11). *Supervivencia*. Es de alrededor del 50% a los 5 años, siendo la tercera causa de muerte cardiovascular después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular ⁽¹¹⁾. Aunque esta tendencia parece estar cambiando debido al tratamiento efectivo que ha mejorado desenlaces reduciendo hospitalizaciones y mortalidad ⁽¹²⁾.

Hospitalización y coste económico. En España la IC causa alrededor de 80.000 ingresos cada año, lo que supone un 5% del total de los ingresos, siendo la IC la principal causa de hospitalización en mayores de 65 años, al igual que ocurre en el resto de Europa occidental ^(8, 10). Estos datos apuntan a un gasto económico muy importante, estimándose que los costes directos de la IC suponen el 1-2% del presupuesto sanitario de los países desarrollados ^(13, 14).

Numerosos autores consideran que la Insuficiencia Cardíaca (IC) presenta dimensiones de epidemia, la cual además continúa en expansión. Por ello, los objetivos a perseguir serían, por un lado, disminuir la incidencia (para lo cual se debe actuar sobre los factores de riesgo potenciales de desarrollar IC) y por otro lado, reducir el número de ingresos y de reingresos por IC, lo que repercute directamente en la calidad de vida del paciente y en el gasto sanitario ⁽¹⁰⁾.

1.3 Fisiopatología de la IC.

La IC ha pasado de ser un simple problema de disfunción del ventrículo izquierdo a convertirse en un síndrome complejo en el que interactúan factores genéticos, inflamatorios, y neuroendocrinos que conllevan a un mal funcionamiento del corazón⁽¹⁵⁾. La IC ha sido descrita como: 1) un síndrome edematoso, por el cual la disfunción renal causa retención de agua y sal; 2) una afección hemodinámica, caracterizado por vasoconstricción periférica y disminución de la postcarga cardiaca; 3) un desorden neurohormonal, debido a una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y del sistema adrenérgico; 4) un síndrome inflamatorio asociado con el incremento local y circulatorio de citocinas proinflamatorias; y 5) una enfermedad del miocardio, iniciada por la afectación en el corazón y seguida del remodelado ventricular. De hecho, todas estas afectaciones se presentan y hacen que la IC progrese desde sus factores de riesgo (estadio A) hasta el estado final y refractario de IC (estadio D)⁽²⁾.

Para poder entender mejor la fisiopatología de este síndrome se debe conocer la clasificación que propone la ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) según anomalías en la estructura del corazón (figura 1). Así podemos tener cuatro estadios: el **estadio A**, donde existe un alto riesgo de padecer IC pero sin que se presente una enfermedad que afecte a la estructura del corazón ni tampoco síntomas de la enfermedad, como por ejemplo los pacientes con HTA, enfermedades aterioescleróticas, diabetes, obesidad, síndrome metabólico o que estén tomando fármacos cardiotóxicos o con historia familiar de miocardiopatía; el **estadio B** se alcanza cuando existe una anomalía estructural en el

corazón pero sin síntomas y signos de la enfermedad (como por ejemplo pacientes con IAM previo) con remodelado del ventrículo izquierdo, incluyendo aumento de presiones del ventrículo izquierdo y disminución de la fracción de eyección, y enfermedad vascular asintomática; el **estadio C**, en el que se desarrollan signos y síntomas de IC como la fatiga, disnea y disminución de la tolerancia al ejercicio, debido a las anomalías estructurales del corazón; y el **estadio D**, donde la IC es refractaria y presentan síntomas agudos a pesar de un tratamiento adecuado⁽²⁾.

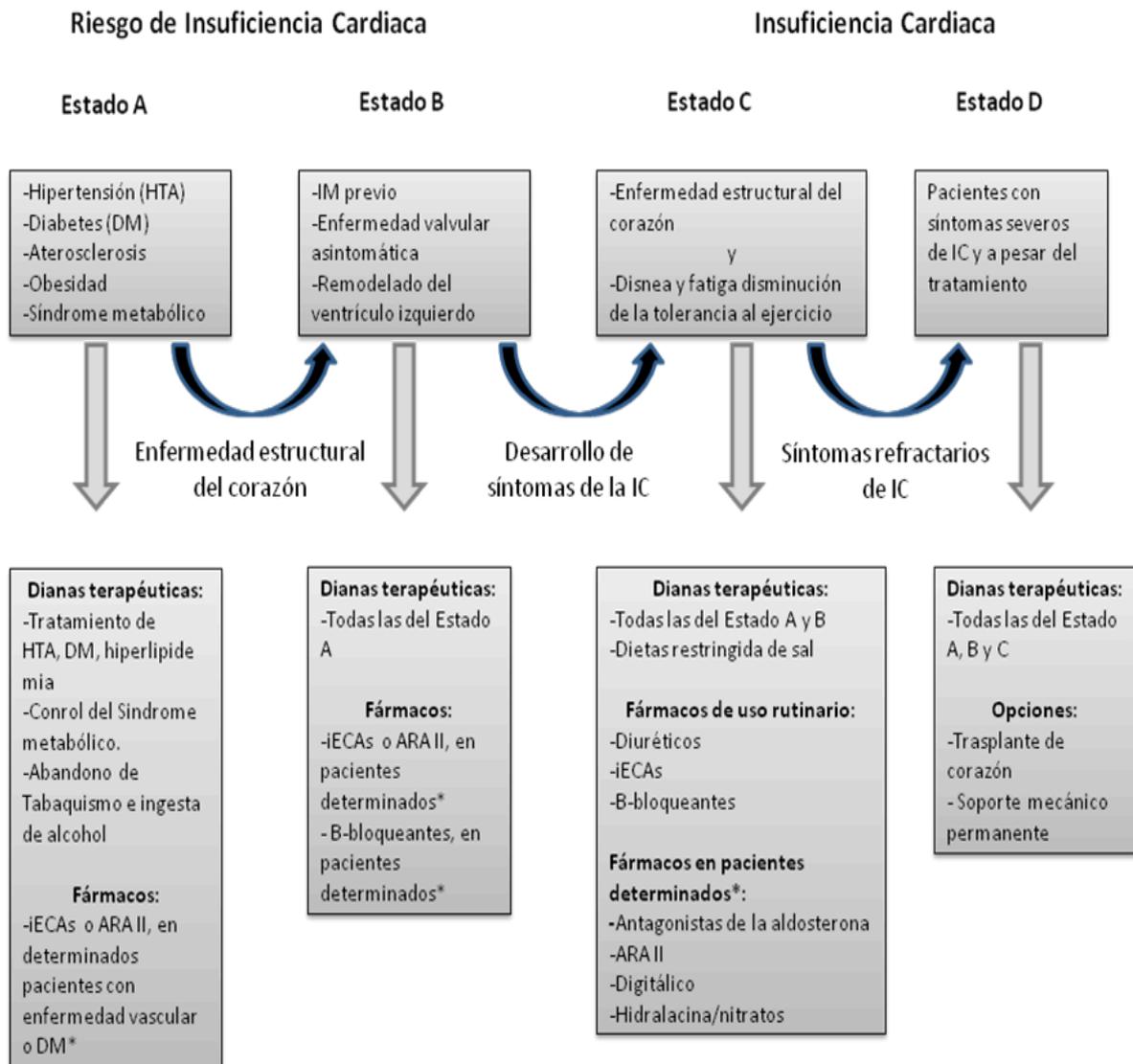


Figura 1. Estados en el desarrollo de la IC/recomendaciones de terapia. iECAS (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) ARA II (antagonista de los receptores de angiotensina II, DM (diabetes Mellitus), HTA (hipertensión arterial) (*ver apartado 1.5. Tratamiento farmacológico de la IC). Adaptación de Jessup M et al⁽²⁾.

1.3.1 *Evento inicial*

En muchos casos la IC transcurre bajo un período de latencia en el cual la persona no presenta ningún síntoma ni signo de la enfermedad. Esto ocurre en los casos en el que el evento inicial está relacionado con la HTA mal controlada, valvulopatías no estudiadas, o la presencia de mutaciones y alteraciones genéticas. Otras veces el evento inicial es mucho más llamativo, como es el caso de un infarto de miocardio extenso en el que la función sistólica queda deteriorada ^(3, 15). *La HTA* no tratada puede producir hipertrofia del ventrículo izquierdo, que en muchos casos puede convertirse en cardiomiopatía dilatada. Así mismo, *enfermedades vasculares, enfermedades cardiacas congénitas, y otras enfermedades que afectan a órganos extracardiacas*, como el hipertiroidismo o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, pueden desembocar en el síndrome de IC congestiva. En pacientes con *enfermedad arterial coronaria*, se produce la pérdida de tejido contráctil y el desarrollo de fibrosis, que en algunos casos puede ser por infarto en pequeñas áreas que causan disfunción contráctil en una pequeña región o un IAM en el que se produce necrosis del corazón ⁽¹⁵⁾. Las *arritmias* también pueden ser causa de IC, y los factores que contribuyen a ello son varios, como isquemias, anormalidades electrofisiológicas, hipertrofia del miocardio, y activación de algunos sistemas neuroendocrinos ⁽⁶⁾. Aunque la respuesta primaria del corazón depende de la naturaleza del evento inicial, los estadios finales pueden ser indistinguibles, una vez que el deterioro de la función sistólica y la dilatación ventricular se han establecido.

1.3.2 Remodelado cardiaco

El cambio en la forma y tamaño del ventrículo es lo que se conoce como remodelado cardiaco y juega un papel importante en la progresión de la enfermedad. Parece ser el resultado de un aumento de la precarga y de la tensión en la pared del ventrículo, así como del aumento de diferentes hormonas que provocan vasoconstricción (angiotensina, catecolaminas y endotelinas) ⁽¹⁶⁾. A nivel celular, el remodelado cardiaco engloba una serie de mecanismos como son la muerte programada celular (apoptosis), destrucción de estructuras de colágeno que mantienen unidos a los miocitos, hipertrofia de los cardiomiocitos con remodelado a nivel celular y crecimiento de la matriz intersticial. Además, como consecuencia del estrés celular se secretan neurohormonas y citocinas que estimulan también la hipertrofia del miocito. En la IC se activan colagenasas miocárdicas y metaloproteinasas de la matriz, en respuesta a numerosas señales. Las colagenasas son las responsables de la disrupción de la estructura de colágeno que mantiene unidas a los miocitos. La activación de las metaloproteinasas (enzimas que degradan las fibras de colágeno) provocan un desequilibrio en la matriz extracelular de los miocitos que conlleva a la pérdida de la matriz intersticial que soporta esta estructura, y como consecuencia, produce una dilatación y remodelado ventricular ^(15,16).

Es bien conocido el aumento de la masa cardiaca en los pacientes con IC, lo que parece ser el resultado de una combinación entre fibrosis e hipertrofia junto con la alteración del citoesqueleto dentro del cardiomiocito. Sin embargo, los mecanismos por los cuales se llevan a cabo dichos procesos no se conocen

completamente. Señales mecánicas, factores neuroendocrinos, (incluyendo angiotensina II, norepinefrina y endotelina) se han asociado con el aumento del tamaño del miocito y la hipertrofia cardíaca. Citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa se liberan desde el corazón, y también se han asociado a hipertrofia y apoptosis. El aumento en la expresión de citocinas mediadoras de la inflamación puede contribuir directamente en la disfunción del miocardio y la hipertrofia ⁽¹⁵⁾.

1.3.3 Inflamación.

La respuesta inflamatoria juega un papel importante en la patogénesis y progresión de la enfermedad, y por lo tanto, marcadores de la inflamación como la proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas (IL-1, IL-6 y IL-18) entre otros, han sido objeto de estudios, encontrándose en niveles elevados en pacientes con IC ^(17;18), algunos de ellos se han identificado incluso como marcadores subclínicos de IC ⁽¹⁹⁾.

La proteína C-reativa (PCR) es un reactante de fase aguda que se produce en los hepatocitos en respuesta a la IL-6 (citocina proinflamatoria) que ha mostrado un efecto adverso directo sobre el endotelio vascular al disminuir la producción de óxido nítrico y aumentar la producción de endotelina-1, así como induciendo la expresión endotelial de moléculas de adhesión ^(3,15). El ***factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)***, es un péptido de bajo peso molecular que se activa mediante factores de transcripción génica. Existen dos tipos de receptores, el I y el II, que a veces pueden encontrarse en forma soluble en circulación, como sucede en la IC. Su liberación se activa en respuesta a diversos mediadores como la angiotensina II,

algunos mitógenos, citocinas, presencia de radicales libres y en situaciones de hipoxia. El TNF- α actúa activando la sintasa inducible de óxido nítrico (SION) y libera grandes cantidades de óxido nítrico, que genera efectos vasodilatadores, ionotrópicos negativos, y da lugar a la formación de radicales libres que son citotóxicos. Localmente, el TNF- α forma parte de la respuesta inflamatoria que se activa después de producirse una lesión miocárdica, formando parte de la reacción reparadora inicial. Sin embargo, también se ha detectado expresión del TNF- α en modelos experimentales de sobrecarga ventricular izquierda. Parece ser que la causa por la que el TNF- α produce una dilatación del ventrículo izquierdo se debe a la activación de las metaloproteinasas e inhibición de los receptores de ésta, lo cual favorece el remodelado ventricular al activar señales que estimulan la proliferación celular, factores de crecimiento, moléculas de adhesión y, finalmente, señales de apoptosis, contribuyendo así a la progresión de la IC ^(3, 15, 20).

La *interleucina 6* es un péptido de bajo peso molecular que se activa mediante factores de transcripción y actúan de forma autocrina y paracrina a través de los receptores de sus células diana. Se activan en respuesta a la angiotensina II, otras citocinas como el TNF- α , y en presencia de hipoxia. Al igual que el TNF- α , actúa liberando grandes cantidades de óxido nítrico por la activación de la sintasa inducible de óxido nítrico (SION) ⁽²⁰⁾.

A nivel cardiovascular, se ha observado que produce disfunción miocárdica, alteraciones en la respuesta endotelial y agotamiento muscular. Junto con su receptor puede jugar un papel importante en la remodelación e hipertrofia cardíaca ⁽³⁾.

Las *moléculas de adhesión* hacen de intermediario entre las células endoteliales, los linfocitos y las plaquetas circulantes, y median las acciones biológicas de las citocinas. Los valores elevados del factor soluble molecular-1 de adhesión vascular (sICAM-1) se han asociado a mal pronóstico en pacientes con IC⁽²⁰⁾.

1.3.4 Teoría neurohormonal

La teoría hemodinámica de la IC ha estado vigente durante décadas, la cual sostenía la disfunción de la capacidad del corazón para bombear sangre en la cantidad requerida por las necesidades tisulares. Por ello, el tratamiento iba dirigido fundamentalmente a la disminución de los síntomas congestivos (diurético) y restablecimiento de la capacidad contráctil (ionotrópicos). El uso de otros fármacos como los β -bloqueantes y los inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona ha ido desplazando la teoría hemodinámica hacia la neurohormonal^(15,20). Al disminuir el gasto cardíaco se activan mecanismos de compensación a través de una serie de hormonas y péptidos que actúan en el riñón, sistema vascular periférico y el propio miocardio. Además también existe una reacción inmunitaria en donde se liberan citocinas, mediadores de la inflamación y factores de crecimiento⁽²⁰⁾. Esta situación de relativo “bajo gasto” produce una disminución de la presión de perfusión tisular, la cual es detectada por los barorreceptores y el aparato yuxtaglomerular, que como resultado activan por un lado al sistema renina-angiotensina-aldosterona y por otro, al sistema simpático. En la fase inicial también aumentan la secreción de endotelina-1 y vasopresina⁽¹⁷⁾. En general y desde un punto de vista compensador, todas estas sustancias producen un aumento de la contractilidad y frecuencia cardíaca, de las

resistencias periféricas (para mantener la presión de perfusión) y de la capacidad del riñón para sustraer la mayor cantidad de agua y sodio del filtrado glomerular (para asegurar una volemia suficiente para mantener una precarga adecuada). El problema de esta situación compensadora es la tendencia a la cronicidad y con ello el desarrollo de efectos secundarios negativos sobre la activación de los sistemas neurohormonales, como son la aparición de arritmias, apoptosis, fibrosis, congestión pulmonar y sistémica, entre otras ^(4,5). Otros sistemas neurohormonales actúan sin embargo como reguladores inversos, como las prostaglandinas y los péptidos natriuréticos produciendo vasodilatación y diuresis ⁽²¹⁾

1.3.4.1 Activación del sistema simpático.

Los Barorreceptores se encuentran en las paredes arteriales del cayado aórtico, la carótida y las arterias aferentes y eferentes renales, y responden rápidamente a los cambios de presión, de forma que cuando se produce una disminución de la presión debido a una situación de bajo gasto cardíaco (como ocurre en la IC) se activan una serie de señales que dan como resultado una vasoconstricción, un aumento de frecuencia cardíaca (cronotropismo), un aumento de la relajación ventricular (lusitropismo) y un aumento de la contractilidad del ventrículo (inotropismo), con el fin de restaurar la presión arterial ⁽¹⁸⁾.

Los Quimiorreceptores, se encuentran repartidos por todo el cuerpo en las zonas de mayor vascularización, y responden a los cambios en las concentraciones plasmáticas de oxígeno, dióxido de carbono, ácido láctico y sodio. Así, en situaciones donde la llegada de oxígeno a los tejidos está disminuida (como ocurre en

la IC), estos juegan un papel en la regulación del sistema cardiovascular, dando como resultado la activación del sistema simpático, provocando taquicardia y vasoconstricción, además de aumentar la frecuencia respiratoria⁽¹⁸⁾.

La noradrenalina (NOR) es liberada en parte debido al bajo gasto cardíaco, a través de su activación por los barorreceptores, con aumento de su liberación en el sistema nervioso simpático, y por otro lado, por la activación del sistema renina-angiotensina. Produce un aumento de la frecuencia cardíaca (cronotropismo), incremento del gasto cardíaco y vasoconstricción que ayuda a mantener la presión arterial. Además, la noradrenalina puede producir necrosis miocárdica y muerte celular por apoptosis, lo que agrava la situación ventricular. Valores elevados de NOR se han asociado clásicamente a un peor pronóstico en la IC, **y también pueden provocar** efectos diferentes en función del receptor al que estimule^(18, 20).

Los *Receptores β adrenérgicos*, a nivel cardíaco predominan los β_1 , cuando la noradrenalina actúa sobre los receptores β_1 y β_2 activa a la adenilatociclasa generando adenilatomonofosfato cíclico (AMPC) del adenilatotriposfato (ATP). Todo ello activa a su vez una serie de señales que actúan por un lado, sobre los canales de sodio, lo cual hace que aumente la frecuencia cardíaca, y por otro, sobre canales de calcio, provocando un aumento de la contractilidad cardíaca y relajación ventricular. Los receptores β_1 también se encuentran en las células yuxtaglomerulares del riñón que estimulan la secreción de renina cuando son estimulados. Los receptores β_3 , son menos conocidos, pero en general se acepta que la activación de éstos provoca una disminución de la contractilidad del corazón.

Los receptores α adrenérgicos, están distribuidos por las células musculares del sistema vascular y en otros tejidos como el corazón. Al activarse por medio de la NOR provocan una serie de señales celulares a través del inositoltrifosfato y el diacilglicerol que aumentan el calcio intracelular y con ello la contractilidad y también regulan la respuesta proliferativa en la IC ¹⁸⁽²²⁾.

En resumen, los niveles mantenidos de catecolaminas, a nivel cardíaco, conducen a una desensibilización adrenérgica por una disminución del número de receptores β 1 y un desacoplamiento de la adenilatociclasa. El número de receptores β 2 aumenta hasta en un 40% y también se produce sobreexpresión de receptores α . La activación prolongada se relaciona con varios cambios perjudiciales, como el incremento de los niveles de AMPc y calcio intracelular en los miocitos, que resulta tóxico para las células provocando la apoptosis y la consiguiente pérdida de “masa útil”. Se cree que los receptores α también pueden contribuir a este estado ya que la vasoconstricción produce un aumento del estrés parietal de los miocitos. La activación prolongada de los receptores α 1 induce una hipertrofia del miocito y el aumento de la cantidad de colágeno extracelular, lo que conlleva a un aumento de la demanda de oxígeno que justifica que en la IC pueda producirse isquemia en ausencia de enfermedad coronaria. Además la activación prolongada de receptores β y α puede favorecer la aparición de arritmias ^(3, 18, 22).

1.3.4.2 Activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).

El SRAA, es esencial para el mantenimiento del balance de líquido y sodio y de la estabilidad hemodinámica. Juega un papel importante en las respuestas

adaptativa y mal adaptativa de la IC, y se ha demostrado que diversos tejidos, como el corazón, cerebro, sistema vascular, tejido adiposo y glándulas adrenales, son capaces de expresar de manera endógena elementos del SRAA ^(18,22).

La renina, es una enzima producida y secretada por las células yuxtaglomerulares de las arteriolas aferentes del riñón, y es el primer paso de la activación del SRAA. En la IC la secreción de renina se produce fundamentalmente por una hipoperfusión renal y por la activación del sistema nervioso simpático a través de la activación de los receptores β_1 de las células yuxtaglomerulares por la NOR. La renina, a su vez, actúa sobre el **angiotensinógeno**, que es una proteína sintetizada en el hígado, dando lugar a la **angiotensina I**, que es hidrolizada por la **enzima convertidora de angiotensina (ECA)** que se halla fundamentalmente en los capilares pulmonares, convirtiéndose en **angiotensina II**. La ECA también activa la degradación de bradicininas que tienen efecto vasodilatador, potenciando aún más el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II. Se han identificado dos subtipos de receptores de angiotensina II, los AT1 y los AT2, presentando los primeros una mayor respuesta biológica. La angiotensina II tiene un papel muy importante en la progresión de la IC ya que a nivel vascular y del corazón, y como resultado de un aumento de calcio intracelular, produce vasoconstricción, y debido a su estimulación continuada, activa también mecanismos celulares de remodelado celular, incluyendo fibrosis e hipertrofia. A nivel tubular la activación de los AT1 producen retención de agua y sodio incrementando así el volumen plasmático. Induce la secreción de aldosterona en las glándulas suprarrenales, cuya función es también la de retener agua y sodio, e interacciona con el sistema simpático aumentando el tono vascular favoreciendo así mismo la hipertrofia y fibrosis miocárdica. Por lo tanto, a pesar de

que la angiotensina II ayuda a restaurar la presión arterial en la IC, su estimulación crónica conlleva a perpetuar la IC por la retención de líquido, aumento de la resistencia vascular periférica y el remodelado cardíaco ^(3, 18, 20, 22)

1.3.4.3 La arginina-vasopresina.

La hormona activa de arginina-vasopresina es una proteína de 9 aminoácidos sintetizada en las neuronas del núcleo paraventricular y supraóptico del hipotálamo, y es secretada al torrente circulatorio desde la hipófisis. Uniéndose al receptor V1 tiene efecto vasoconstrictor, mientras que si lo hace al V2 aumenta la reabsorción de agua reduciéndose la diuresis, hecho que favorece la hiposmolaridad y la hiponatremia. Se han detectado niveles altos de vasopresina en pacientes con IC, y a su acción contribuyen la angiotensina II y los diuréticos ^(18, 20, 22)

1.3.4.4 La endotelina

Es un péptido sintetizado en el endotelio por activación génica en forma de preproendotelina hasta que se transforma en su forma activa, la endotelina 1⁽²³⁾. La angiotensina II es un potente activador de la expresión del gen de la ET-1, pero también lo activan la vasopresina, adrenalina, trombina, algunas citocinas, el aumento de la presión venosa, el aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, y la isquemia, factores presentes en la IC. La ET-1, tiene diferentes efectos dependiendo del receptor al que se una y su localización, de forma que si se une al receptor ETb del endotelio produce vasodilatación al activar la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina, mientras que si se unen al ETa y ETb (que se hallan en las

fibras musculares lisas vasculares) induce la vasoconstricción. En la IC se ha descrito un predominio de los receptores ETa que favorecen la vasoconstricción y disfunción endotelial. Esto es especialmente relevante en la circulación pulmonar donde induce hiperplasia de la íntima y contribuye al remodelado de los vasos pulmonares, favoreciendo la hipertensión pulmonar ^(18,20).

1.3.4.5 Péptidos natriuréticos

Como se ha visto hasta ahora, la IC se caracteriza por una activación progresiva de varios sistemas endocrinos que tienen un papel importante en la fisiopatología y progresión de la enfermedad. Ante esta situación y como mecanismo de compensación ante la vasoconstricción, la dilatación del ventrículo y el incremento de presión debido al aumento de la precarga, el corazón secreta los péptidos natriuréticos. Éstos, son neurohormonas que producen efectos beneficiosos como son la vasodilatación, natriuresis e inhibición del sistema simpático y del renina-angiotensina-aldosterona. Entre estos péptidos, destacan el péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético de tipo B (BNP) por secretarse en el corazón. Por este motivo, en los últimos años se han realizado numerosos estudios encaminados a demostrar la relación pronóstica entre estos factores neurohormonales con la mortalidad por IC, así como sus aplicaciones en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad ⁽²⁰⁾. Dado que estos péptidos, en concreto el BNP, son el objeto de esta tesis, se tratarán en mayor profundidad más adelante.

En la figura 2 se puede observar el esquema de la hipótesis de la fisiopatología de la IC, que resume lo que se ha descrito hasta ahora.



Figura 2. Hipótesis de la fisiopatología de la Insuficiencia cardíaca (IC). IAM (infarto agudo de miocardio) HTA (hipertensión arterial).

1.4 Diagnóstico de la IC.

Síntomas y signos de la IC. Son la llave de una detección temprana de la IC. La disnea y la fatiga son los síntomas característicos, pero la detección de éstos en pacientes ancianos requiere de mucha experiencia. Los signos de la IC (tabla 1) deben ser confirmados con un examen clínico cuidadoso, incluyendo la observación, auscultación y palpación. Al igual que los síntomas, los signos pueden ser difíciles de interpretar en pacientes ancianos, pero también en obesos. La sospecha clínica de IC debe ser confirmada por otros test objetivos, sobretodo aquellos que miden la función cardiaca ^(1, 4, 6).

Tabla 1. Claves para un examen clínico en pacientes con IC	
Aspecto general	Estado nutricional, peso, estado de alerta
Pulso	Frecuencia y ritmo
Presión sanguínea	Sistólica y diastólica
Sobrecarga de volumen	Presión venosa yugular, edema en miembros inferiores, hepatomegalia, ascitis
Pulmón	Crepitantes, Frecuencia respiratoria, derrame pleural
Corazón	Galope S3, tercer ruido, soplos

Severidad de la IC. La severidad de los síntomas es normalmente clasificada usando la Clase funcional NYHA ⁽¹⁸⁾, que se basa en la intolerancia al ejercicio (Tabla 2). Existen clasificaciones recientes basadas en la estructura del corazón y sus síntomas, como la que propone ACC/AHA (American College of Cardiology

/American Heart Association) (tabla 3) ⁽²⁾ y otras clasificaciones en el contexto del IAM, como son la de Killip y Forrester ⁽¹³⁾.

Tabla 2. Clasificación de la clase funcional según la New York heart Association(3)	
Clase funcional I	No existe limitación. La actividad física ordinaria no provoca disnea, fatiga o palpitaciones
Clase funcional II	Limitación ligera de la actividad física. Las actividades de la vida diaria producen disnea, fatiga o palpitaciones
Clase funcional III	Limitación moderada de la actividad física. Las actividades que se consideran de menor intensidad que las de la vida diaria producen disnea, fatiga o palpitaciones. Sin embargo, el paciente no presenta disnea en reposo.
Clase funcional IV	Incapacidad para realizar ninguna actividad física sin limitación. La sintomatología puede estar presente incluso en reposo.

Tabla 3. Clasificación de la IC basada en la estructura del corazón y sus síntomas, según la ACC/AHA(2)	
Estado A	Existe alto riesgo de desarrollar IC. No se identifica anomalías estructurales o funcionales, ni existen signos o síntomas de la enfermedad.
Estado B	Anomalía estructural en el corazón relacionada con el desarrollo de IC pero sin síntomas y signos de la enfermedad,
Estado C	Signos y síntomas de IC con anomalías estructurales
Estado D	La IC es refractaria y presentan síntomas agudos a pesar de un tratamiento adecuado

Algoritmo diagnóstico de la IC. Se utilizan numerosos test diagnósticos para confirmar o descartar el diagnóstico de IC. Normalmente los test son más sensibles a la hora de confirmar una IC con fracción de eyección (FE) disminuida que para los pacientes con IC y FE preservada. El ecocardiograma es el método más útil para la evaluación de la función sistólica y diastólica. En la figura 3 se muestra el algoritmo diagnóstico para IC, que propone la última guía de la Sociedad Europea de Cardiología ⁽¹⁾. Junto al diagnóstico de la IC se deben investigar también las causas de ésta. Sin embargo, esto en muchos casos es tarea difícil, y al final lo que el clínico obtiene son varios factores que pueden haber contribuido a la aparición de la IC ^(1,2).

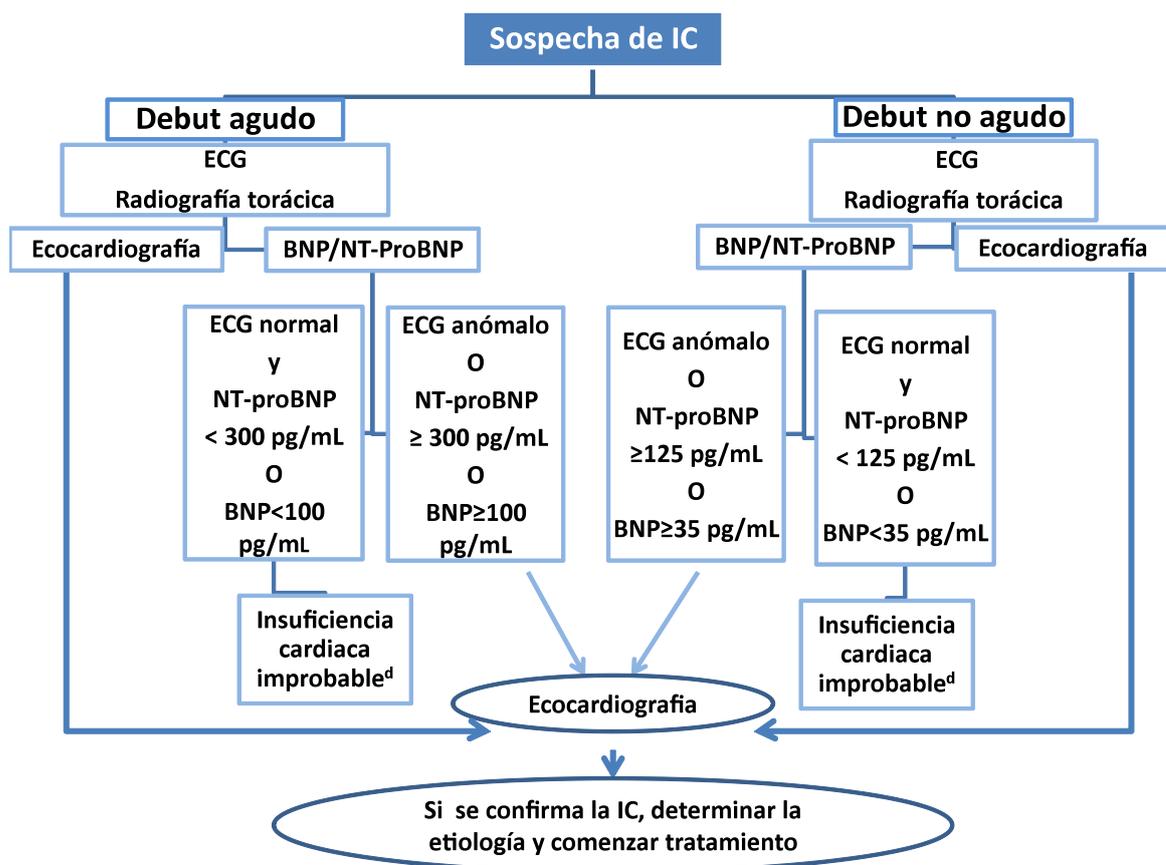


Figura 3. Algoritmo para el diagnóstico de IC, en pacientes no tratados con síntomas sugestivos de IC (Tomada de la guía ESC 2012 (1) ECG (electrocardiograma).

Según las guías de la ESC y la ACC/AHA ^(1,2), el electrocardiograma (ECG) debe realizarse en todos los pacientes con sospecha de IC, y tiene un alto valor predictivo negativo, es decir, si este resulta completamente normal, la IC, en especial la disfunción sistólica, es poco probable. Sin embargo, un ECG anormal tiene un pequeño valor predictivo para la presencia de IC. La radiografía de tórax, es útil para detectar cardiomegalia, congestión pulmonar, y puede demostrar la presencia de enfermedad pulmonar o infección. El ecocardiograma, también debe realizarse obligatoriamente a todos los pacientes con sospecha de IC. Es una de las técnicas más extendidas por ser no invasiva, segura, y proporcionar información esencial sobre la anatomía del corazón (volúmenes, geometría y masa) y función valvular. Además, es la más utilizada para diferenciar entre disfunción sistólica o diastólica al medir la fracción de eyección.

Los test de laboratorio pueden proporcionar información útil acerca de las causas, severidad y pronóstico de la enfermedad, por lo que se debe realizar una analítica completa que incluya hemograma, leucocitos, plaquetas, electrolitos, creatinina, tasa de filtración glomerular, glucosa, perfil hepático y perfil tiroideo. Las concentraciones plasmáticas de péptidos natriurético ventriculares, el BNP y el NT-proBNP, son útiles a la hora del diagnóstico de la IC. Así, un valor normal de dichos péptidos, al tener un alto valor predictivo negativo, indica que es poco probable el diagnóstico de IC. Cuando la sospecha de IC es en el contexto de un síndrome coronario agudo, la concentración de las troponinas I o T son un marcador pronóstico importante. Aparte de estas técnicas, existen otras, como la ecocardiografía trasesofágica, resonancia magnética cardiaca, Holter y el test de función pulmonar,

que, o bien no están tan extendidas por el coste económico que suponen, o bien están indicadas sólo en algunos casos.

1.5 Tratamiento farmacológico de la IC.

La IC es un síndrome extremadamente complejo, por lo que su tratamiento farmacológico también lo es. Siguiendo las guías americanas y europeas sobre el tratamiento de la IC, podemos destacar los aspectos más relevantes ^(1, 2, 6). Los objetivos del tratamiento en pacientes con IC establecida son aliviar los síntomas y signos (p. Ej., edema), evitar el ingreso en el hospital y mejorar la supervivencia.

En pacientes donde existen factores de riesgo (como son la hipertensión, enfermedad isquémica cardíaca, diabetes mellitus, desórdenes tiroideos, tabaquismo e ingesta de alcohol) pero en los que no hay constancia de daño cardíaco (estadio A); el tratamiento va dirigido a la disminución de la presión arterial, monitorización del perfil lipídico y de la glucemia, control del síndrome metabólico, abandono del hábito de fumar y de la ingesta de alcohol. Según la ACC/AHA, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o antagonistas de receptores de angiotensina II (ARAI) en pacientes con enfermedad vascular, diabetes e hipertensión, puede ser de útil como medida preventiva para el posterior desarrollo de IC ^(2, 6, 24).

En pacientes donde exista evidencia de anormalidades o remodelado en la estructura cardíaca (estadio B), pero que no hayan desarrollado síntomas de IC todavía, las recomendaciones son las mismas que para pacientes en estadio A.

Además, el uso de iECAS y β -bloqueantes en pacientes con historia reciente de infarto y disfunción sistólica ventricular, reduce la mortalidad y disminuye la progresión de la enfermedad ^(2,6).

Según la última guía de la ESCS ⁽¹⁾ se debe iniciar el tratamiento con un **BB** y un **IECA** tan pronto se diagnostique la IC-FER. Los BB suelen mejorar la FE, y son probablemente más eficaces para reducir el riesgo de muerte súbita cardíaca, lo que origina un precoz descenso de la mortalidad total. Esta combinación se recomienda para todos los pacientes con $FE \leq 40\%$ para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte prematura ⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Si no se tolera el IECA ⁽²⁸⁾, se recomienda un **ARA II**, también para todos los pacientes con $FE \leq 40\%$ para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte prematura. Los ARAII, al igual que los iECAs, actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina, con lo cual ayudan a frenar la progresión de la IC sistólica, siendo una buena alternativa cuando el paciente no tolera los iECAs ^(1, 29).

Se recomienda un **ARM** para todos los pacientes con síntomas persistentes (clase II-IV de la NYHA) y $FE \leq 35\%$ a pesar del tratamiento con IECA (o ARA-II si no se toleran IECA) y un BB para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte prematura. Para los pacientes incapaces de tolerar ARM con $FE \leq 40\%$ y síntomas persistentes (clase II-IV de la NYHA) a pesar del tratamiento con IECA y BB, se recomienda el uso de ARA II para reducir el riesgo de hospitalización por IC en pacientes.

Además se pueden utilizar diuréticos para aliviar los signos y síntomas de la congestión en todos los pacientes con independencia de la FE, aunque estos no hayan demostrado reducir hospitalizaciones o muerte.

La Ivabradina se debe considerar (con un nivel de evidencia IIaB) para reducir el riesgo de hospitalización por IC de pacientes en ritmo sinusal con FE \leq 35%, frecuencia cardiaca residual \geq 70 lpm y síntomas persistentes (clase II-IV de la NYHA) a pesar del tratamiento con una dosis empírica de BB (o dosis máxima tolerada por debajo de esta), IECA (o ARA-II) y ARM (o ARA-II).

La digoxina se puede considerar (con un nivel de evidencia IIbB) para reducir el riesgo de hospitalización por IC de pacientes en ritmo sinusal con FE \leq 45% e incapaces de tolerar un BB (la ivabradina es una alternativa para pacientes con frecuencia cardiaca \geq 70 lpm). Estos pacientes también deben recibir un IECA (o ARA-II) y un ARM (o ARA-II).

Se puede considerar para reducir el riesgo de hospitalización por IC de pacientes con FE \leq 45% y síntomas persistentes (clase II-IV de la NYHA) a pesar del tratamiento con BB, IECA (o ARA-II) y ARM (o ARA-II), la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida (nivel de evidencia IIbB). También se puede considerar antes en pacientes con intolerancia a un IECA o un ARA-II y FE \leq 45% y VI dilatado (o FE \leq 35%), estos también deben recibir un BB y un ARM. O aunque no sean intolerantes a IECA o ARA II, pero presente FE \leq 45% y VI dilatado (o FE \leq 35%) y síntomas persistentes (clase II-IV de la NYHA) a pesar del tratamiento con BB, IECA (o ARA-II) y ARM (o ARA-II).

Se recomienda DAI para pacientes con IC sintomática (clase II-III de la NYHA) y FE \leq 35% a pesar de al menos 3 meses en tratamiento farmacológico óptimo, cuya esperanza de vida sea $>$ 1 año con un buen estado funcional, para reducir el riesgo de muerte súbita de 1) Etiología isquémica y más de 40 días tras infarto agudo de miocardio; y 2) Etiología no isquémica. En caso de último estadio, se debe considerar el uso de dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) y/o trasplante.

Pacientes con IC diastólica. Ningún tratamiento ha demostrado de manera convincente reducir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes ^(24, 30). Los diuréticos se usan para el control del sodio y retención de líquido, y mejoran la congestión pulmonar y los edemas periféricos. Se considera importante el tratamiento de la hipertensión y la isquemia miocárdica, así como el control de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular. El uso de β -bloqueantes, iECAs y ARAII o antagonista del calcio en pacientes con HTA puede resultar efectiva para mejorar los síntomas de la IC.

2. Los péptidos natriuréticos.

En 1964 emerge la primera evidencia del corazón como órgano endocrino, que produce y expresa hormonas endógenas ⁽¹⁷⁾. Desde entonces, dos hormonas peptídicas han sido identificadas por tener un papel importante en la IC, el péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético tipo B (BNP). Estos péptidos regulan la homeostasis de líquidos y tienen efectos cardioprotectores, dentro de los cuales destacan la natriuresis, vasodilatación y modulación del sistema simpático y del renina-angiotensina-aldosterona. Otro péptido identificado en humanos es el tipo C (CNP), que no es producido por las células del miocardio sino por células epiteliales, y se encuentra en niveles muy bajos en el sistema vascular ⁽¹⁸⁾ (figura 4). En el año 1992, Schweitz y colaboradores aislaron de la Mamba Verde (*Dendroaspisangusticeps*) una molécula a la que denominaron péptido natriurético dendroáspido, **DNP**, con estructura similar a las otras tres, pero de menor relevancia hasta el momento en el ser humano ⁽³¹⁾.

El ANP es una hormona de 28 aminoácidos que es sintetizada, almacenada y secretada principalmente por los miocitos de las aurículas en adultos con función cardíaca normal, y parece que también se secreta en los ventrículos de neonatos y en corazones con hipertrofia ventricular ⁽³²⁾. Deriva de un precursor de 151 aminoácidos, el preproANP, y se almacena en forma de prohormona, el proANP, de 126 aminoácidos. Cuando es secretada, se escinde a través de una serín-proteasa y en cantidades equimolares en dos, el extremo amino terminal, NT-proANP, y en el extremo carboxi-terminal, el ANP, que es la hormona activa ⁽³³⁾. El ANP se almacena en gránulos secretores a nivel cardíaco y es liberado inmediatamente al aumentar la

presión en la pared. También aumenta en respuesta a otras hormonas como la angiotensina II y la endotelina. Entre las acciones del ANP destacan sobre todo la vasodilatación y reducción de resistencias periféricas, además de inducir a la natriuresis y diuresis. Esta mejoría hemodinámica se debe a que reduce los valores de noradrenalina, angiotensina y aldosterona ⁽²⁰⁾. Sin embargo, en situaciones de estímulo mantenido como puede ser la IC, los cambios de ANP no reflejan muy bien los cambios de presión de las cámaras, lo cual le resta eficacia como marcador. El ANP también se puede secretar en el riñón, y por un proceso alternativo se genera una hormona de 32 aminoácidos llamada urodilatin, que parece ser importante en la regulación local del sodio y de agua en el riñón ⁽³²⁾.

El CNP es un péptido sintetizado a partir de su precursor el pro-CNP de 103 aminoácidos que da lugar a un extremo amino terminal el proCNP y una o dos moléculas activas: el CNP₅₁₋₁₀₃ o CNP₈₂₋₁₀₃. Se produce principalmente en las células endoteliales y tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos actuando de manera más local (paracrino) e intracelular (autocrino) que el ANP y BNP ^(18, 34).

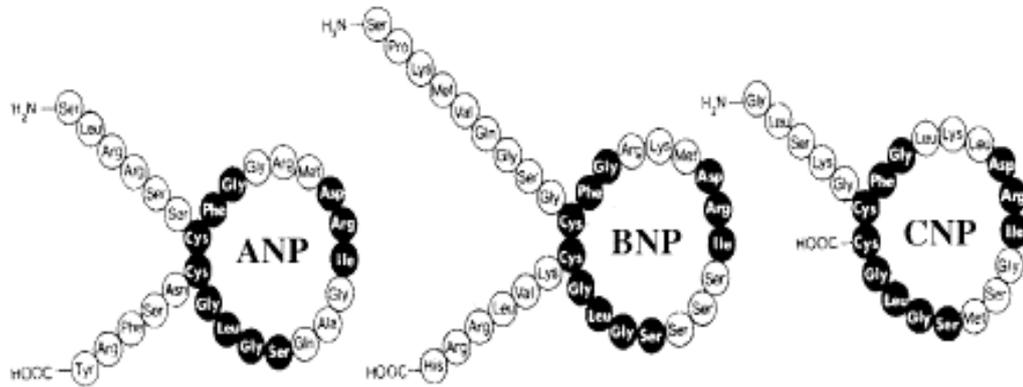


Figura 4. Estructura de los péptidos natriuréticos. Todos tienen un anillo de 17 aminoácidos, los que aparecen en negro, coinciden en los tres péptidos ⁽³⁵⁾.

2.1 Síntesis y secreción del péptido natriurético de tipo B.

El “*brain natriuretic peptide*”, BNP, fue identificado por primera vez en extractos del cerebro de cerdos ⁽³⁶⁾. Aunque también se ha hallado en el cerebro humano, actualmente se sabe que se encuentra principalmente en el corazón ⁽³²⁾. El gen del BNP, al igual que el del ANP, se encuentra localizado en el cromosoma 1p36 y está formado por dos intrones y un exón ⁽³⁷⁾. El BNP deriva de un precursor de 134 aminoácidos, el preproBNP, el cual se escinde para dar lugar al proBNP (prohormona) de 108 aminoácidos, que a su vez y a través de una serín-proteasa, genera la molécula fisiológicamente activa, el BNP de 32 aminoácidos (extremo Carboxi-terminal) y el NT-proBNP, de 76 aminoácidos (extremo amino-terminal) (figura 5). Tanto el ANP como el BNP tienen una estructura central formada por un puente disulfuro entre dos residuos de cisteína, necesarios para su unión a los

receptores específicos y su hidrólisis conlleva a la pérdida de su acción biológica (35, 38).

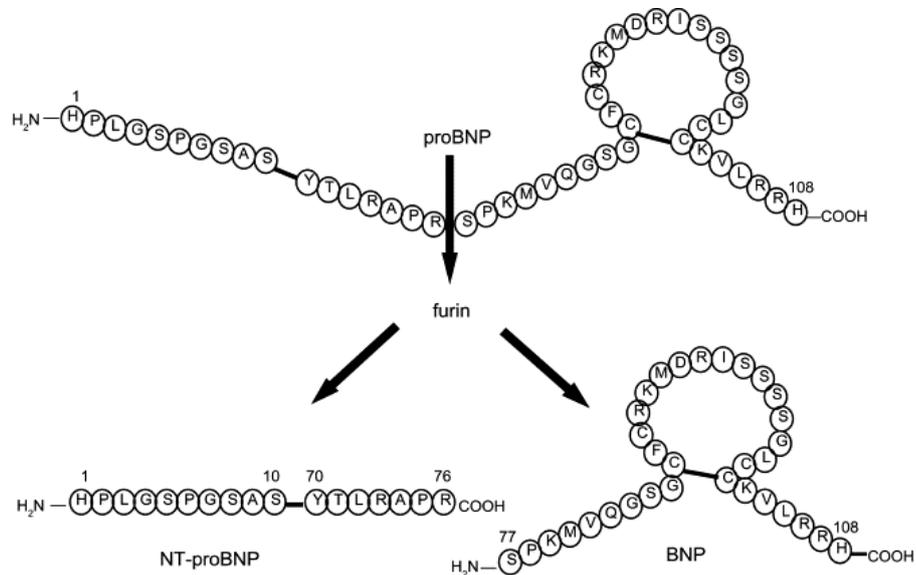


Figura 5. Activación de proBNP desde su síntesis en el cardiomiocito hasta su liberación a la sangre en forma de BNP y NT-proBNP (35).

En un corazón sano, tanto el BNP como el ANP, se expresan y se excretan de los miocitos de las aurículas en respuesta de una distensión auricular (figura 6). Sin embargo, en enfermedades donde existe afectación ventricular como ocurre en la IC, la expresión génica de ambos se activa también en los miocitos ventriculares⁽³⁹⁾. A diferencia del ANP, el BNP no se almacena, y requiere la inducción de transcripción génica, dando lugar a una liberación retardada pero sostenida⁽³⁴⁾. El principal estímulo para la síntesis y secreción de BNP es aumentar la presión por sobrecarga de fluidos, dilatación ventricular y estiramiento de la pared, aunque también otras neurohormonas como la endoteína-1, óxido nítrico y la angiotensina II podrían modular la secreción de BNP⁽³⁴⁾.

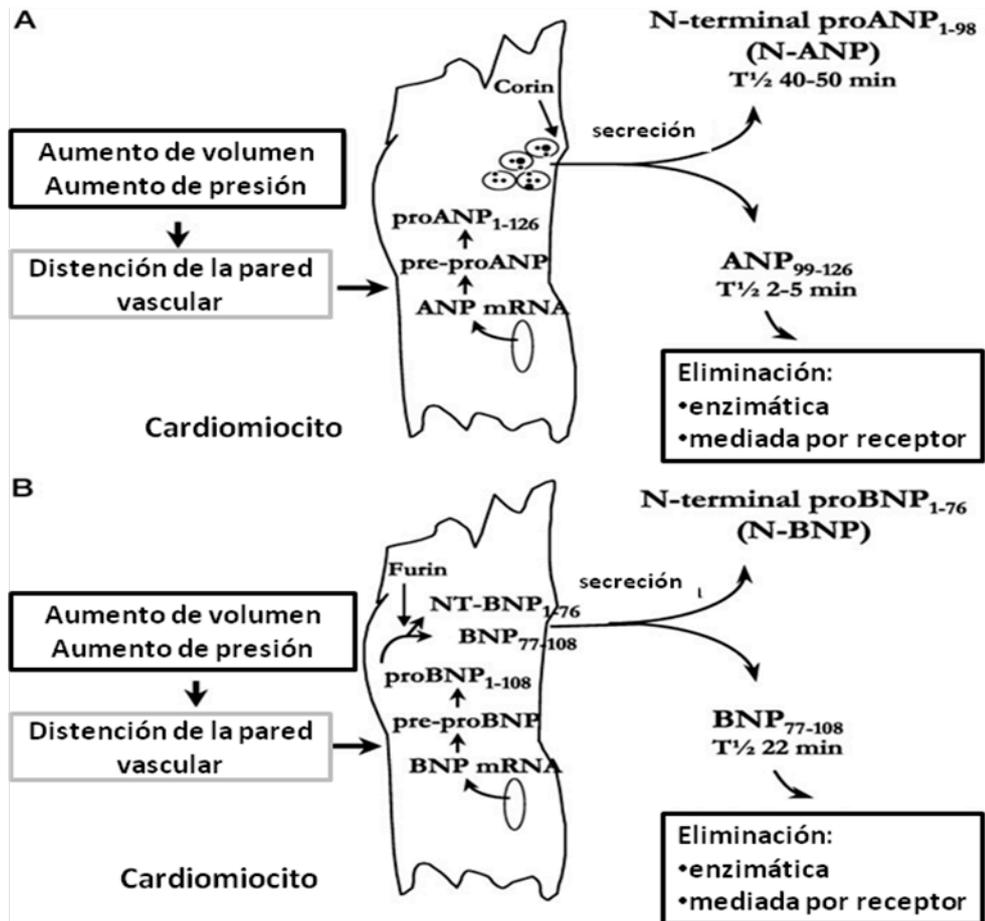


Figura 6. Representación de la síntesis y formas moleculares del BNP y ANP (T_{1/2} vida media en sangre) ⁽³³⁾.

2.2 Receptores del péptido natriurético tipo B

En cuanto a los receptores de los péptidos natriuréticos, se encuentra el tipo A, abundante en el endotelio de los grandes vasos sanguíneos, el tipo B, abundante en el cerebro (particularmente en la hipófisis) y el tipo C, localizado en el endotelio vascular, riñón, glándula adrenal y corazón (figura 7). Los dos primeros, estructuralmente similares, son los encargados de las funciones biológicas a través del guanidilciclasa, mientras que el tipo C es el encargado de su eliminación, por

endocitosis y degradación lisosomal (pulmón, riñón, cerebro y neutrófilos). El ANP y BNP tienen mayor afinidad por el receptor tipo A y el CNP por el receptor tipo B.

Tanto el ANP como el BNP se unen principalmente con el receptor tipo A, provocando el aumento de la producción intracelular de GMPc (guanosilmonofosfato cíclico) como segundo mensajero, que induce los efectos vasodilatadores y la natriuresis. La relativa baja afinidad, aproximadamente 10 veces menor, del BNP por los receptores tipo A en comparación con el ANP (aproximadamente 10 veces menor), sugiere la existencia de otro tipo de receptor⁽³⁴⁾.

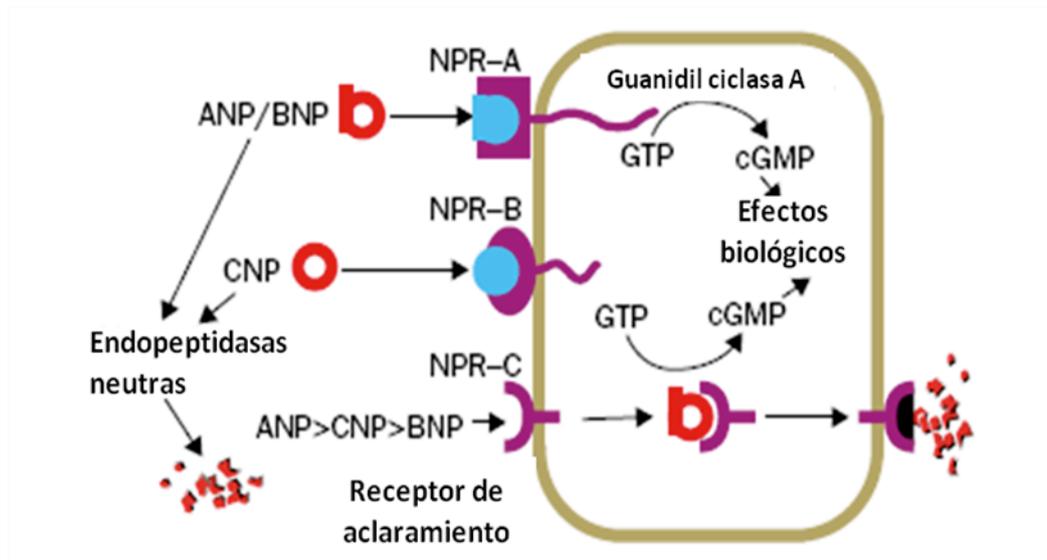


Figura 7. Receptores y aclaramiento de los péptidos natriuréticos. GTP: Guanosinatrifosfato, GMP: Guanosínmonofosfato, cGMP: Guanosínmonofosfato cíclico, NPR: receptores de péptidos natriuréticos⁽²¹⁾.

2.3 Acciones fisiológicas del péptido natriurético tipo B.

A *nivel renal* estimulan la *natriuresis* y *diuresis*. Provoca el aumento de la tasa de filtración glomerular al producir constricción de la arteriola eferente y dilatación de la aferente a nivel glomerular. En el túbulo colector disminuye la reabsorción de sodio mejorando su excreción, e inhibe la secreción de renina por las células renales y de aldosterona por las células adrenales ⁽³⁴⁾. Por otro lado, en el túbulo colector antagoniza la acción de la vasopresina y disminuyen la concentración de sodio intramedular ⁽⁴⁰⁾. Todos estos efectos desencadenan un aumento de la natriuresis y del volumen de excreción de orina.

En el *sistema cardiovascular*, reduce la *resistencia vascular periférica* y la *presión sanguínea*. En parte, provoca un aumento de la permeabilidad del endotelio vascular, lo que favorece la salida de líquido intravascular al compartimento extravascular y por otro lado, favorece la natriuresis lo que permite reducir el volumen extracelular ⁽³²⁾. Además, reduce el tono de la musculatura vascular al aumentar los niveles de guanidilmonofosfato cíclico (CMP c), lo que provoca cambios en el calcio intracelular, con la consecuente vasodilatación. Por medio de los barorreceptores y a consecuencia de la reducción del tono vascular, se suprime la síntesis y secreción de catecolaminas y se contrarrestan los efectos del sistema nervioso simpático, la angiotensina II y de la arginina vasopresina ⁽¹⁸⁾. El BNP tiene un efecto lusinotrópico (relajación) en el miocardio y además parecen tener acciones antifibrótica y antiproliferativa, inhibiendo el crecimiento de los fibroblastos, y por tanto, el depósito de colágeno, lo que retarda el remodelado cardíaco ^(21,32).

Asimismo, frena la acción del *sistema renina-angiotensina –aldosterona (SRAA)* al inhibir la liberación de renina por las células renales, y de aldosterona por las células adrenales, reduciendo la concentración plasmática de estas hormonas, de forma que se contrarresta la conservación de sodio y la retención de volumen de este sistema ⁽¹⁸⁾.

También actúa en el *sistema nervioso central* inhibiendo, junto al ANP, el estímulo del centro de la sed y de la ingesta de sal, al suprimir la vasopresina y la corticotropina, complementando los efectos diuréticos a nivel renal ⁽¹⁸⁾.

En la tabla 4 se resumen las funciones fisiológicas de los péptidos natriurético, vistos en este apartado.

<i>Tabla 4. Funciones fisiológicas de los péptidos natriuréticos. SNS (sistema nervioso simpático), SRAA (sistema renina, angiotensina, aldosterona), TFG (tasa de filtración glomerular)(21)</i>			
Renal	vascular	cardiaco	SNS/SRAA
↑ TFG	↓ tono arterial	Lusitrópico	↑ tono vagal
↓ reabsorción de Na ⁺	↓ tono venoso	Antifibrótico	↓ Actividad SNS
	Antiproliferativo	Antiproliferativo	↓ Secreción de renina y aldosterona

2.4 Aclaramiento del péptido natriurético tipo B.

El aclaramiento del BNP de la circulación se produce a través de los receptores tipo C por proteólisis mediada por peptidasas, siendo las endopeptidasas neutras (NEP) las más estudiadas. Los receptores tipo C inactivan a los péptidos natriuréticos por endocitosis y degradación lisosomal, y se encuentran distribuidos por el pulmón, riñón, cerebro y neutrófilos. Las NEP actúan rompiendo la estructura anular de los péptidos natriuréticos, y por tanto, inactivándolos, y se encuentran distribuidas en la superficie de las células endoteliales, del músculo liso, miocitos cardíacos, fibroblastos y en el túbulo proximal del riñón. El BNP parece más resistente a la inactivación por endopeptidasas que el ANP. La excreción renal parece ser el principal mecanismo de eliminación, aunque también parece que una pequeña parte podría ser eliminada por el hígado. El BNP es más estable que el ANP, siendo su vida media de 13-20 minutos, mientras que la de NT-proBNP de 120 minutos (34,38).

3. Péptidos natriuréticos como biomarcadores.

A lo largo de los últimos años, se han estudiado muchos marcadores cardíacos con el fin de ayudar al diagnóstico, caracterización de los estadios y mantenimiento de la terapia en la IC. El BNP ha demostrado en diferentes estudios ser superior a otros marcadores como catecolaminas, renina, angiotensina, aldosterona, endotelina, y al propio ANP ^(41;42). Su detección bioquímica mejora debido a que posee una vida media más larga, a que su liberación en la IC se produce en mayores cantidades y a que su efecto natriurético y reductor de presión sanguínea es más potente (de 2 a 3 veces mayor al del ANP) ⁽³⁹⁾. El BNP se libera en los miocitos ventriculares al aumentar la presión en la pared, por lo que es un marcador muy sensible de disfunción ventricular ofreciendo la ventaja de correlacionarse con la afección clínica y anatómica de IC. Además, la concentración plasmática de BNP aumenta tanto en pacientes con disfunción ventricular asintomática como en la sintomática. Por lo tanto, el BNP es un marcador bioquímico superior al resto, con mayor potencial utilidad en las situaciones clínicas de sobrecarga y presión ventricular.

Para que un biomarcador sea útil en la práctica clínica diaria debe ser fácilmente medible, presentar elevada exactitud y bajo coste económico. También debe ofrecer información pronóstica y diagnóstica de los enfermos, para tomar decisiones terapéuticas oportunas. El BNP, en resumen parece reunir estas condiciones para ser utilizado como biomarcador de IC ⁽⁴²⁾.

3.1 NT-proBNP v BNP: Aspectos desde el punto de vista bioquímico.

La información que ofrece el BNP y el NT-proBNP es similar, a pesar de las diferencias bioquímicas que presentan (tabla 5), por lo que se hablará de ambas moléculas a lo largo de la exposición.

El BNP es metabolizado por los receptores localizados en el hígado, riñón, pulmón y el endotelio vascular. Sin embargo, el NT-proBNP parece que sólo se aclara a través del riñón y no por los receptores tipo C, de ahí la diferencia en cuanto la vida media, que es más larga para el NT-pro BNP que para el BNP. Por otro lado, el BNP es la molécula activa fisiológicamente, con lo cual cabe esperar que exista mejor correlación clínica, y ha demostrado ser más sensible a los cambios agudos de la enfermedad ⁽⁴³⁾. En sujetos normales las concentraciones de BNP y de NT-proBNP son similares, y se encuentran del orden de picomoles por mL ⁽³⁴⁾.

El NT-proBNP presenta una correlación mayor con la tasa de filtración glomerular, lo que sugiere que el NT-proBNP representa más la función cardiorrenal que la cardíaca ⁽³⁴⁾. Por otro lado, el BNP se encuentra menos influenciado por la edad y la función renal que el NT-proBNP. Dado que en pacientes ancianos la insuficiencia renal es una comorbilidad frecuente, parece que en este caso el BNP sería mejor marcador de IC.

Tabla 5. Principales diferencias bioquímicas entre el BNP y NTproBNP (44).

Características	BNP	NT-ProBNP
Peso molecular	3.5 kd	8.5 kd
Actividad biológica	si	No, inactiva
Vida media	22 min	120 min
Mecanismo de Aclaramiento	Endopeptidasa	Aclaramiento renal
Incremento normal con la edad	+	++++

3.2 Factores que afectan a las concentraciones de BNP

Existen múltiples factores que afectan a las concentraciones plasmáticas de BNP. En algunos casos éstas se ven aumentadas con la edad, el sexo femenino, la disminución de la función renal, la anemia, o arritmias supraventriculares como la FA⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾. Contrariamente se pueden ver disminuidos con la obesidad o la presencia de HTA⁽⁴⁹⁾.

Todas estas variables deben tenerse en cuenta a la hora de valorar las concentraciones plasmáticas de BNP, sobre todo en sujetos de edad avanzada, cuando normalmente se asocian muchas comorbilidades como son la obesidad, enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas, función renal, hipertensión arterial, DM, etc.⁽⁵⁰⁻⁵³⁾

3.3 El BNP en el diagnóstico de la IC.

3.3.1 BNP en el diagnóstico de la disnea aguda en urgencias.

El uso del BNP como herramienta para el diagnóstico de IC en pacientes con disnea aguda en urgencias, se encuentra ampliamente establecido, desde que en el 2001, se incluyó en la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología para descartar el diagnóstico de IC, debido a sus buenos valores predictivos negativos ^(51, 54-56). Debemos tener en cuenta la dificultad para distinguir entre un origen respiratorio o cardíaco en la evaluación de la disnea aguda en urgencias. Un mal diagnóstico puede aumentar el riesgo de morbi-mortalidad, especialmente si el tratamiento aplicado es incorrecto. Además, las enfermedades pulmonares como el asma y el enfisema son comunes en ancianos, lo cual puede complicar aún más el diagnóstico. En el estudio multicéntrico "the Breathing Not Properly study" en el que participaron 1586 pacientes que se presentaron en urgencias con disnea aguda y a los que se les midió las concentraciones plasmáticas de BNP, se obtuvo, usando un punto de corte de 100 pg/mL, una sensibilidad del 90%, una especificidad del 76% y una exactitud diagnóstica de un 81% en determinar que la causa de disnea era la IC. Valores menores se asociaron con un mejor valor predictivo negativo (para 50 pg/mL, el valor predictivo negativo fue de 96%) (Figura 8). Los resultados mostraron que la exactitud fue mayor (83%) que los criterios de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (67%) o los criterios de Framingham ^(55, 57).

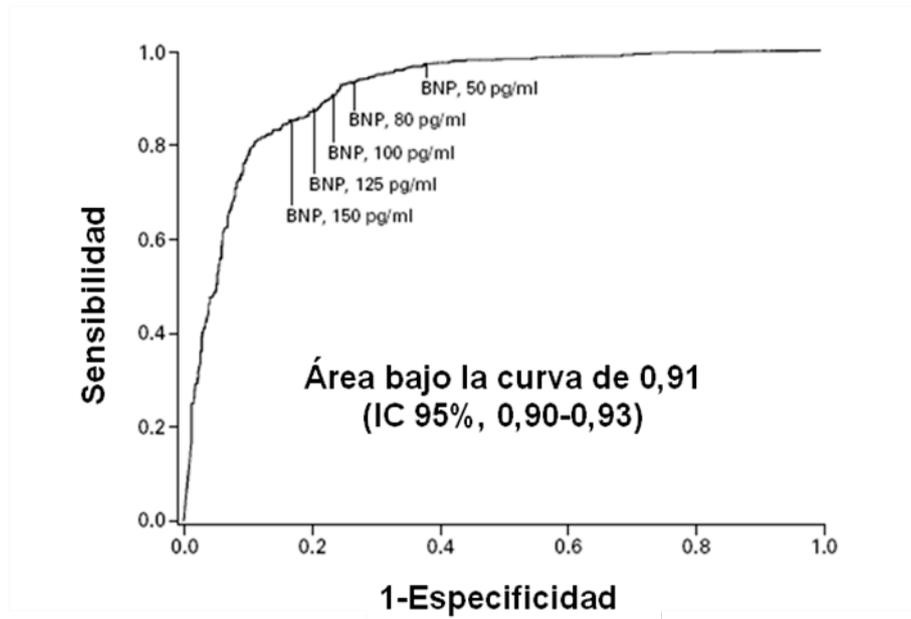


Figura 8. Curva ROC, para el diagnóstico de disnea de origen cardíaco en el servicio de urgencias ⁽⁵⁵⁾.

Resultados similares se encontraron en el estudio *PRIDE* realizado con valores de NT-proBNP en pacientes con disnea en el servicio de urgencias. En este caso el punto de corte obtenido de NT-proBNP es de 900 pg/mL, que correspondería al de 100 pg/mL de BNP del "*the Breathing Not Properly study*". En este estudio los investigadores establecen el punto de corte de < 300 pg/mL para descartar la IC, con un valor predictivo negativo del 99% ⁽⁵⁸⁾

En estos trabajos ^(55, 58), tanto el BNP, como el NT-proBNP fueron superiores al juicio clínico para identificar o excluir la IC como causa de la disnea aguda en urgencias. Ambos estudios están de acuerdo en que el mejor diagnóstico de la disnea aguda en urgencia, se consigue por la integración de la evaluación clínica y la concentración de BNP o NT-proBNP. Como consecuencia, aparecen en las guías de

la Sociedad Europea de Cardiología^(1, 4), lo puntos de corte para el diagnóstico de IC en pacientes no tratados y con síntomas sugestivos de IC (figura 3).

3.3.2 Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo asintomática

Es al menos tan común como la sintomática. Aunque el ecocardiograma es importante para la detección de la disfunción del ventrículo izquierdo, la extensión de su uso está limitada por el coste y la falta de disponibilidad en atención primaria. En este punto, el BNP podría ser una herramienta útil en la detección de dicha disfunción. Un simple cribado podría servir para identificar a pacientes con riesgo de padecer IC, con lo que se podrían beneficiar de los tratamientos preventivos para la progresión de la enfermedad. Este cribado podría realizarse en pacientes con alto riesgo de padecer IC como son los diabéticos, IAM reciente, o insuficientes renales^(59, 60). Sin embargo, el BNP es menos exacto en la disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo que en la IC, y los valores pueden superponerse a los valores normales⁽⁶¹⁾. Actualmente se necesitan más estudios antes de que el BNP se pueda usar como cribado en atención primaria para la detección de este tipo de disfunción sistólica.

3.3.3 Disfunción diastólica

Se ha observado que las concentraciones son mayores en la disfunción sistólica que en la diastólica aislada, y mucho más elevadas cuando se tienen ambas (figura 9)⁽²¹⁾.

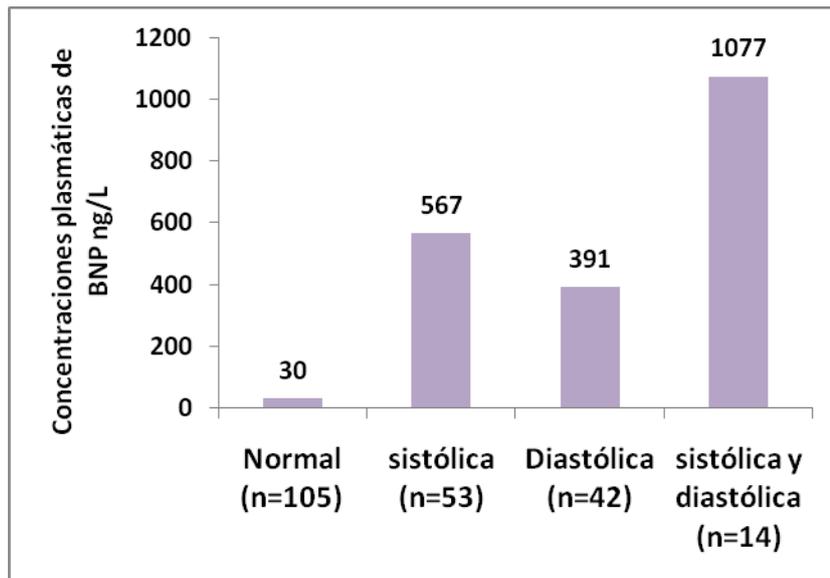


Figura 9. Concentraciones de BNP en pacientes con función ventricular normal, disfunción sistólica, disfunción diastólica y ambas ⁽²¹⁾.

Además, entre los pacientes con disfunción diastólica y fracción de eyección preservada, las concentraciones de BNP se han correlacionado con los datos ecocardiográficos, aumentando en los pacientes con evidencia de afectación en la relajación y más aún en los pacientes con patrón restrictivo de llenado ⁽⁶²⁾. (Figura 10). Las concentraciones de BNP son mayores en los desórdenes asociados a la disfunción diastólica como la estenosis aórtica, la cardiomiopatía hipertrófica y la cardiomiopatía restrictiva.

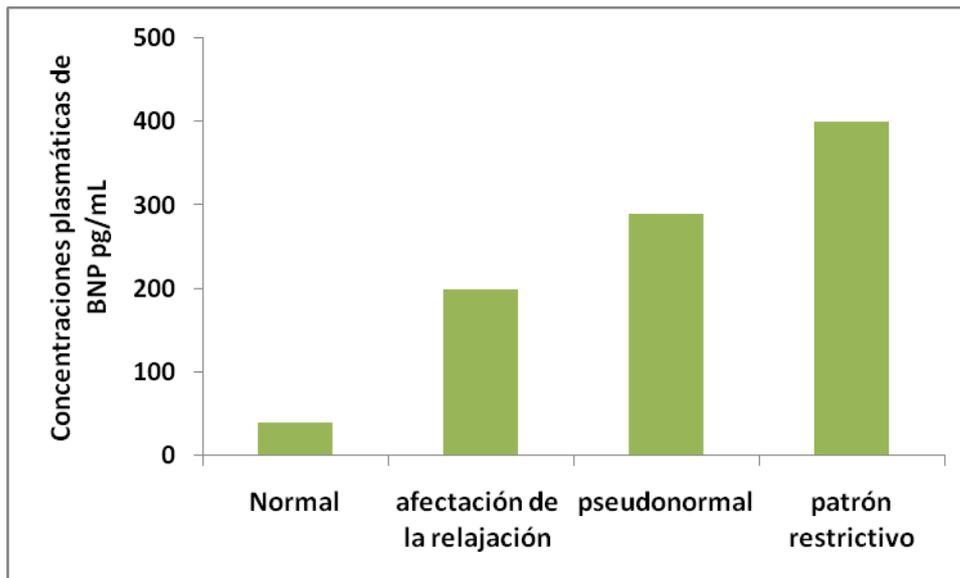


Figura 10. Representación de las medias de BNP versus pacientes con patrón de llenado normal, pseudonormal, con evidencia de afectación de la relajación y con patrón restrictivo (62).

3.3.4 Insuficiencia cardíaca derecha

Las concentraciones de BNP aumentan en proporción al grado de disfunción ventricular derecha. Esto ocurre tanto en desórdenes que cursan con aumento de presión del ventrículo derecho, como en anomalías estructurales del ventrículo derecho, (como por ejemplo el *cor pulmonare* ⁽⁶³⁾, la hipertensión pulmonar primaria ⁽⁶⁴⁾, el embolismo pulmonar ⁽⁶⁵⁾, o las enfermedades cardíacas congénitas) ⁽⁶⁶⁾. En estos casos, las concentraciones de BNP junto con la ecocardiografía sirven de ayuda en el diagnóstico. Sin embargo, aquí la elevación del BNP no parece ser tan acusada como en la disfunción del ventrículo izquierdo ⁽⁶⁷⁾.

Las limitaciones en el diagnóstico se basan, sobretodo, en la dificultad para interpretar los valores de BNP debido a la multitud de factores que puede afectarle, y que como ya hemos comentado anteriormente son: la edad, sexo, obesidad, función renal, historia previa de IC, entre otras. A pesar de la complejidad para una correcta aplicación e interpretación, cuando se usan los puntos de corte adecuados para cada situación, los valores de BNP pueden mejorar el diagnóstico, el coste-efectividad y reducir los efectos adversos en pacientes con disnea⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾.

3.3 El BNP como factor pronóstico de la IC.

Existen multitud de estudios que avalan la utilidad del BNP para la monitorización y estratificación de riesgo entre pacientes con IC, incluso en pacientes sin historia previa de IC⁽⁷²⁾. Además, los valores de BNP han mostrado ser una herramienta útil para la determinación del pronóstico a lo largo de un amplio espectro de estados de IC, siendo eficaz, tanto en pacientes asintomáticos o con pocos síntomas, como en pacientes con IC avanzada⁽⁷³⁻⁷⁷⁾. Por otro lado, existen datos que confirman la correlación entre los valores plasmáticos de BNP y la clase funcional NYHA o la fracción de eyección. La clase funcional valora la capacidad funcional del enfermo con IC al ejercicio, y en varios estudios, entre ellos el de Maisel et al⁽⁷⁷⁾, se observa que cuanto peor es la sintomatología y mayor es la clase funcional mayores son los valores plasmáticos de BNP (figura 11). En otro estudio realizado por Hetmanski et al. en 653 pacientes, se observa una fuerte correlación entre los valores de BNP y la fracción de eyección obtenida por ecocardiografía⁽⁷⁸⁾.

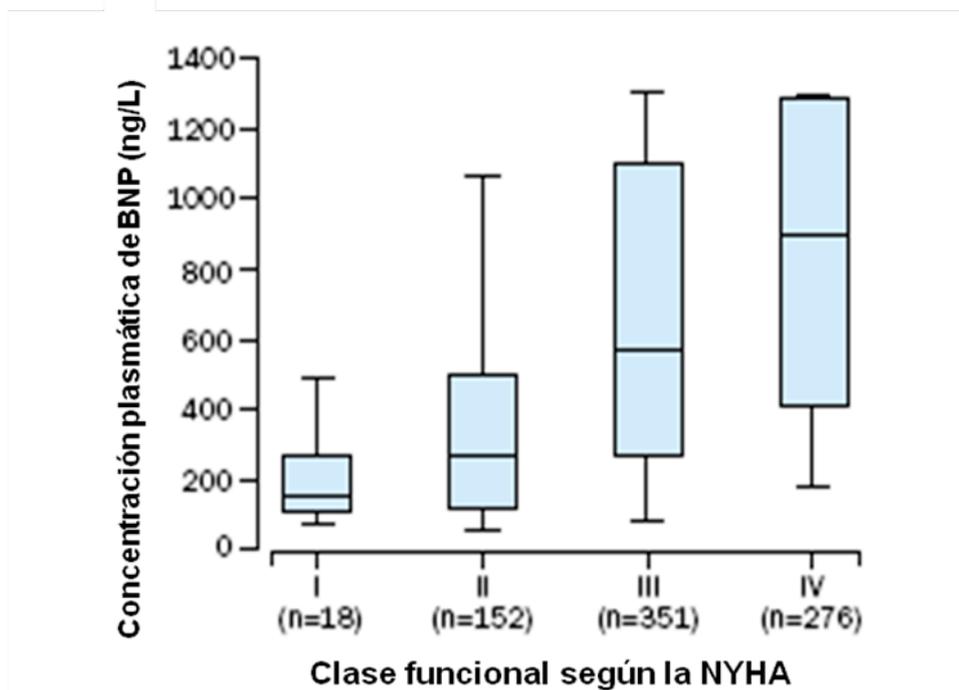


Figura 11. Representación de las medianas de las concentraciones de BNP en función de la clase funcional de la NYHA (77).

La determinación plasmática de BNP y su monitorización es aplicable a una gran variedad de situaciones clínicas, como es el síndrome coronario agudo^(21, 79), la enfermedad coronaria⁽⁸⁰⁾, o el embolismo pulmonar⁽⁸¹⁾. Existen estudios en los que pacientes con IC y síndrome coronario agudo con reducción de los niveles de BNP a lo largo del tiempo, retrasan la aparición de eventos cardíaco^(82, 83). Otros estudios hablan sobre el uso del BNP para seleccionar pacientes para trasplante cardíaco⁽⁸⁴⁾, así como para la implantación de un desfibrilador⁽⁸⁵⁾, o terapia de resincronización cardíaca⁽⁸⁶⁾.

Por lo tanto, además de su utilidad en el diagnóstico de la IC, el BNP ha demostrado ser también un buen factor pronóstico de la enfermedad, que permite a

los especialistas monitorizar la progresión de la enfermedad durante una hospitalización así como predecir la probabilidad de nuevos eventos adversos^(73, 87-89). Muchos son los trabajos realizados en esta línea, en los que cabe diferenciar por un lado, los que han evaluado el riesgo de mortalidad y nuevos eventos teniendo en cuenta los valores pronósticos de los BNP basales cuando el paciente tiene una IC estable y sus cambios a lo largo del tiempo^(76,87,49, 90-97), y por otro lado, los que han valorado el factor pronóstico del BNP teniendo en cuenta sus valores en una reagudización cardiaca, y los cambios durante el ingreso y al alta médica^(72,73,74, 98-113). En todos estos estudios, tanto el BNP como el NT-proBNP han mostrado su utilidad como marcador pronóstico de la IC.

3.5 El BNP en la monitorización del tratamiento de la IC.

Otra de las grandes aplicaciones de las determinaciones plasmáticas del BNP es la de la monitorización del tratamiento. En términos de IC aguda, el uso del BNP y el NT- proBNP han mostrado mejorar la utilización de recursos, así como disminuir la estancia hospitalaria, con la correspondiente mejora del coste-efectividad^(51, 71). Existen datos que sugieren que independientemente de la mejora en los síntomas de IC, si no se acompaña de una respuesta en las concentraciones de BNP, el riesgo de eventos cardiacos posteriores es mayor^(74, 111, 114). Dado que parece probable que los valores de BNP ayuden a la valoración de una descompensación de la IC, algunos autores sugieren que se realice una medida del BNP en el momento del ingreso, y otro en el momento de la alta médica (después de aplicar el tratamiento oportuno) para así evaluar el éxito de la resolución. Otro uso potencial del BNP

puede ser la monitorización del tratamiento diurético en situaciones de descompensación de la IC⁽¹¹⁵⁾.

En términos de IC crónica, está claramente establecido que las terapias beneficiosas, como son los diuréticos, iECAs, ARA II, β -bloqueante, espironolactona y nesiritide, disminuyen las concentraciones tanto de BNP como de NT-proBNP. Llegados a este punto, parece inevitable formularse la hipótesis de si sería beneficioso dirigir el tratamiento a mantener los niveles de estos péptidos por debajo de un valor determinado. En un estudio realizado por Troughton et al ⁽¹¹⁶⁾ en el que participaron pacientes con IC crónica, una FE <40% y a los que se les trató para una diana de NT-proBNP de 1700 pg/mL, se observó una reducción de los eventos cardiovasculares en dichos pacientes frente al grupo de pacientes que fue tratado ateniéndose sólo a su clínica. No obstante, este estudio tiene sus limitaciones ya que se realizó en una muestra pequeña de pacientes, y además la terapia no fue la óptima según las guías actuales. En un estudio multicéntrico más reciente, el estudio STARS-BNP ⁽¹¹⁷⁾, 220 pacientes en clase funcional II-IV fueron randomizados en dos grupos: uno en el que la estrategia terapéutica fue la de mantener valores de BNP menores a 100 pg/mL, y otro en la que el tratamiento variaba en función de la clínica del paciente. Los resultados a los 15 meses de seguimiento mostraron que el 24% de los pacientes guiados por valores de BNP sufrieron algún evento cardiovascular, mientras que en el grupo guiado por la clínica, este porcentaje fue superior (52%). Sin embargo, también existen estudios en los que la terapia guiada por el BNP no resulta ser mejor que la convencional ⁽¹¹⁸⁾.

Aunque parece estar claro su importante poder predictivo, existen una serie de limitaciones para el uso del BNP como guía para el tratamiento, como la dificultad de establecer valores dianas, o el establecimiento del momento en el que debe ser medido y la secuencia lógica de los cambios de tratamientos cuando se presentan valores elevados de BNP. A pesar de ello, existen una serie de recomendaciones de expertos basadas en los estudios recogidos en la literatura ⁽⁷²⁾. Por ejemplo, pacientes que sufren una reagudización cardíaca y que consiguen una caída rápida del BNP después de ésta, indican un tratamiento óptimo, mientras que incrementos en el BNP durante la hospitalización reflejan una terapia inadecuada. Otro caso sería el de pacientes estables en los que el BNP basal aumenta, lo que podría sugerir que la terapia es inadecuada

4. LA IC EN ANCIANOS

Como ya se ha expuesto en apartados anteriores la prevalencia de la IC está asociada a la edad avanzada ⁽⁶⁾, en los que la mortalidad es mayor, si los comparamos con pacientes más jóvenes. El diagnóstico y tratamiento de la IC en el anciano supone un reto para los clínicos, debido a que esta población, así como la IC-FEP está poco representada en ensayos clínicos⁽¹¹⁹⁾. Teniendo en cuenta el aumento de la prevalencia de la IC-FEP, la alta prevalencia de IC y otras comorbilidades, el diagnóstico de esta patología en ancianos se vuelve complicado⁽¹²⁰⁾. Particularmente en ancianos, los signos y síntomas de la IC pueden ser atípicos y enmascarados por otras comorbilidades como enfermedad respiratoria, obesidad o insuficiencia venosa. Además, el diagnóstico se complica cuando la FE está preservada, ya que los signos y síntomas clínicos en la población anciana son ambiguos, así por ejemplo la disnea que es un síntoma típico de la IC no es muy específica y difícil de valorar en ancianos. A pesar de que una historia clínica y exploración física exhaustiva puede dar información útil en el caso de sospecha de IC, el diagnóstico requiere de otros test, en los que se incluyen principalmente, un electrocardiograma, determinación de péptidos natriuréticos y ecocardiograma ⁽¹⁾. La concentración plasmática de BNP o NT-proBNP, es útil para excluir el diagnóstico de IC. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en pacientes ancianos la función renal puede estar afectada y por lo tanto los puntos de corte deben usarse con cautela en este colectivo. Además, el punto de corte óptimo para descartar IC en pacientes ancianos con disnea y otras comorbilidades, todavía no está establecido^(72, 121).

Por otro lado, hay que tener en cuenta las frecuentes reagudizaciones o exacerbaciones de la IC que sufren los pacientes ancianos, debido a múltiples causas. La clínica de las reagudizaciones de la IC se caracteriza por un aumento de disnea asociado a una rápida acumulación de líquido dentro del espacio alveolar e intersticial de los pulmones. Para su diagnóstico se usan una serie de signos y síntomas clínicos, entre los que destacan la tos, disnea y fatiga, las cuales pueden estar o no asociadas a molestias en el pecho. La evaluación de la reagudización de la IC, debe incluir anamnesis y un examen físico para evaluar los signos y síntomas de IC. En este caso, al igual que ocurre en el diagnóstico de novo de IC, estos signos y síntomas clínicos son ambiguos y podrían estar enmascarados por las comorbilidades que presenta el paciente. En resumen, IC en ancianos es una patología de difícil diagnóstico y manejo

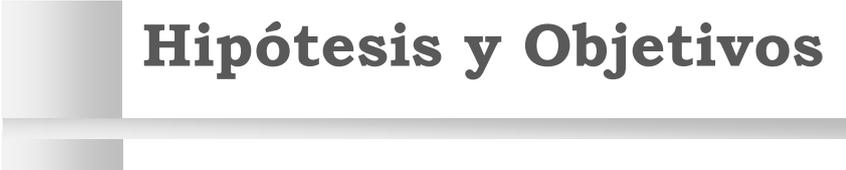
5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A la vista de lo anteriormente expuesto, observamos que la insuficiencia cardiaca (IC) es un problema sanitario de gran importancia y que además, afecta en mayor medida a la población anciana, donde ésta alcanza más prevalencia ⁽⁹⁾. No hay que olvidar la alta frecuencia de hospitalizaciones por **descompensaciones de la IC** que acontece en estos pacientes, así como la alta mortalidad y el incremento del riesgo de nuevos eventos y reingresos después de un episodio de descompensación ^(8,11). Por ello, es fundamental un seguimiento y monitorización estrecha de pacientes ancianos con IC, para conseguir una disminución de eventos adversos y una mejora de la calidad de vida ^(8, 9, 11).

Muchos estudios han mostrado que la monitorización de los niveles de BNP son útiles para minimizar los eventos cardíacos y maximizar la calidad de vida (QOL) en los pacientes ambulatorios con IC, ya que se relacionan directamente con el pronóstico de la IC ^(97, 117, 122).

Por otro lado, conceptualmente los valores de BNP en pacientes con una reagudización de la IC, se podrían explicar como la suma de dos componentes, el BNP basal o seco, que sería el que el paciente tiene en estado basal y estable, y el BNP “wet” derivado del aumento de la presión y la volemia por la descompensación ⁽⁷²⁾. Además, parece razonable pensar que un empeoramiento de síntomas en pacientes con diagnóstico de IC y que además presente un aumento en las concentraciones de BNP, es sugestivo de una descompensación de la IC ⁽⁷²⁾.

Ante estos hechos se dispuso evaluar los valores de BNP en las reagudizaciones de IC y en situación de estabilidad clínica de pacientes ancianos diagnosticados con anterioridad de IC, así como sus cambios con respecto a un BNP basal, para así comprobar su posible utilidad en la identificación de una descompensación ⁽⁷²⁾, como parámetro objetivo y fácilmente medible en pacientes ancianos con IC, con el fin de aplicar el tratamiento adecuado en la mayor brevedad posible y evitar complicaciones mayores.



Hipótesis y Objetivos

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Son útiles los valores de péptido natriurético tipo-B (BNP) y sus cambios relativos en el seguimiento ambulatorio de pacientes ancianos con IC y en la identificación de descompensaciones de IC?

2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

Las determinaciones de la concentración plasmática del péptido natriurético tipo-B (BNP) y sus cambios relativos, son útiles en el seguimiento y en la identificación de descompensaciones en pacientes con IC y de edad avanzada en seguimiento ambulatorio

Hipótesis nula (H0).

No hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las determinaciones de las concentraciones plasmáticas de BNP y sus cambios relativos cuando los pacientes pasan de una situación estable clínicamente a una reagudización cardiaca, por lo tanto, no es útil para la identificación de descompensaciones de la IC.

Hipótesis alternativa (H1).

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las determinaciones de las concentraciones plasmáticas de BNP y sus cambios relativos con respecto al BNP basal cuando los pacientes pasan de una situación estable clínicamente a una reagudización de la IC. Por lo tanto, podría resultar útil para la identificación de descompensaciones de la IC.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1 Objetivos primarios

- Comparar las concentraciones aisladas de BNP plasmático, entre las visitas en las que el paciente se encuentra estable clínicamente, y las visitas en las que el paciente presenta una descompensación de la IC.
- Comparar los cambios relativos producidos en las concentraciones plasmáticas de BNP basales cuando se produce una reagudización de la IC, frente a los cambios cuando el paciente se mantiene estable clínicamente.

3. 2 Objetivos secundarios

- **Descripción de la población de estudio:** conocer la frecuencia de los factores de riesgos y antecedentes cardiovasculares asociados en la muestra estudiada, además del estado de la IC en cada paciente.
- **Análisis descriptivo de las visitas.** Descripción en las distintas visitas de las diferentes variables recogidas en el estudio.
- **Análisis bivariante** de las diferentes variables recogidas en los dos tipo de visitas, las de descompensación de la IC y las de estabilidad clínica.
- **Análisis bivariante** de los factores que influyen en las concentraciones plasmáticas de BNP.
- Evaluar a través de un **modelo explicativo (análisis multivariante)** la diferencia real de BNP entre episodios de reagudización y de estabilidad clínica, ajustando por variables que han demostrado afectar a las concentraciones plasmáticas de BNP con mayor evidencia científica, como son la edad, función renal e IMC.
- Conocer la **sensibilidad, especificidad y valor predictivo de valores aislados de BNP** para la identificación de una reagudización de la IC en pacientes de edad avanzada.

- Conocer la **sensibilidad, especificidad y valor predictivo** de los **cambios relativos de BNP** con respecto a un BNP basal previo en la identificación de una reagudización de la IC en pacientes de edad avanzada.



Material y Métodos

1. MATERIAL Y MÉTODOS DEL ESTUDIO.

1.1 Población y tipo de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, realizado en la unidad especializada de IC del anciano y riesgo vascular (UICARV) de Medicina Interna del Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Dicha unidad atiende a una población de pacientes ancianos con IC, ofreciendo un cuidado integral de acuerdo con protocolos estandarizados. Los pacientes son monitorizados clínicamente cada 3-6 meses, realizando asimismo, la determinación de BNP en cada visita, y en el caso de una descompensación de la IC. El diagnóstico de la IC es establecido por médicos expertos en IC y según las guías clínicas actuales ⁽¹²³⁾. El diagnóstico de IC con fracción de eyección conservada, se llevó a cabo bajo los siguientes criterios: signos y síntomas de IC, una FE > 50% y cualquiera de las siguientes: a) Dilatación de la aurícula derecha + concentración de BNP > 100 pg/ml o un ratio E / Ea > 8 o b) Dimensión normal de la aurícula derecha + concentración de BNP > 500 pg/ml o un ratio E / Ea > 15 ⁽¹²⁰⁾.

1.2 Criterios de inclusión y de exclusión

En el estudio se incluyeron aquellos pacientes que, durante un periodo de 12 meses (marzo 2007- febrero 2008), cumplieran los siguientes criterios:

- Sufrir al menos una descompensación de la IC en este periodo.
- Disponer de al menos una visita en situación estable, en este periodo.

- Tener disponible la determinación de BNP en cada una de las visitas recogidas.

Se excluyeron a aquellos pacientes que presentaban:

- Insuficiencia respiratoria crónica con oxígeno crónico domiciliario.
- Síndrome coronario agudo.
- Tasa de filtrado glomerular según MDRD $<15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (estadio 5, fallo renal) en estado basal.
- Enfermedad del pericardio con repercusión hemodinámica significativa: taponamiento pericárdico o pericarditis constrictiva.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado general de la UICARV en el momento de la inclusión en la unidad, por el cual, autorizan a que sus datos puedan ser analizados en este tipo de estudios. Dicho registro está aprobado por el comité de ética del hospital.

1.3 Plan general de estudio.

Con el fin de dar un mayor poder estadístico al estudio, los casos fueron revisados por dos médicos expertos en IC. Estos evaluaron la presencia diagnóstica de reagudización de la IC teniendo en cuenta los datos clínicos y bioquímicos, pero sin conocer el valor del BNP. En cada una de las visitas obtenidas se recopilaron los datos de anamnesis, exploración física, electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma, tratamiento y parámetros bioquímicos.

1.4 Definición de periodos y cambios relativos de BNP

Durante el periodo de estudio y dado que los pacientes son vistos cada 3-6 meses, cada individuo puede tener más de una descompensación de la IC y/o más de una visita en situación estable, por lo que se podría calcular cambios relativos con respecto al BNP *basal o seco* dentro de un mismo paciente. Así, se seleccionaron aquellos cambios relativos de BNP basal que se producen cuando un paciente sufre una descompensación de la IC y cuando el paciente se mantiene estable clínicamente entre dos visitas consecutivas. Para ello se han definido los periodos CD y CC:

- **Periodos de descompensación clínica (CD).** Cuando el paciente pasa de un estado de estabilidad clínica a una descompensación de la IC entre dos visitas consecutivas.
- **Periodos de estabilidad clínica (CC).** Cuando el paciente permanece estable clínicamente entre dos visitas consecutivas.

Para obtener el cambio relativo de las concentraciones plasmáticas de BNP(Δ BNP) entre dos visitas consecutivas (periodos) se realizó la siguiente fórmula (124).

$$\Delta\text{BNP} = (\text{BNP vista (n+1)} - \text{BNP vista (n)}) / \text{BNP vista (n)}$$

1.5 Medida plasmática de BNP

Para la determinación plasmática de BNP, se extrajeron muestras de sangre en un tubo de plástico con EDTA, que posteriormente fueron centrifugadas a 3500 r.p.m y analizadas en el momento por el Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Ramón y Cajal. El tipo de análisis realizado es un inmuno análisis quimio luminiscente de micropartículas (Architect-Abbott®). El ensayo muestra una imprecisión de $\leq 12\%$ y un límite de detección $\leq 10\text{pg/mL}$.

2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

2.1 Análisis descriptivo

Para la estadística descriptiva se utilizaron medias y desviaciones típicas para la descripción de las variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. En el análisis estadístico se ha considerado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov si las variables se ajustaban a una distribución normal, de forma que las que no lo hacían se expresaron a través de la mediana y el rango intercuartílico (RIC).

2.2 Análisis bivalente

Relación de reagudización con el BNP

Teniendo en cuenta que el BNP no sigue una distribución normal, se han utilizado diferentes test. Por un lado, se usó la prueba de la **U de MannWhitney** para el contraste de hipótesis para pruebas no paramétricas. Por otro lado, y para tener en cuenta las medidas repetidas dentro de un mismo paciente, se ajustó un modelo de regresión lineal simple modelada a través de **ecuaciones de estimación generalizadas (GEE)** ⁽¹²⁵⁾. Esta técnica se puede utilizar cuando la variable dependiente es continua y las respuestas están correlacionadas. Las observaciones realizadas en los mismos individuos se agrupan en grupos o “clusters” cuyas respuestas presentan una correlación intra-grupo, pero son independientes entre los diferentes grupos. Debido a la distribución asimétrica del BNP, se realizó una

transformación logarítmica y se introdujo como variable dependiente en el modelo de regresión lineal simple. Por último, se aplicó el test de la **t-student** para muestras independientes, usando también como variable el logaritmo del BNP.

Variables relacionadas con el BNP

Además del estudio de la reagudización, se estudió la relación de manera individual de aquellos factores que se han visto relacionados con el BNP a través de modelo de regresión lineal simple modelada a través de **GEE**.

Factores relacionados con la reagudización

Se estudió la relación de una serie de factores con la reagudización mediante una regresión logística simple modelada a través de **GEE**, introduciendo la reagudización como variable dependiente.

2.3 Análisis multivariante.

Para evaluar el efecto independiente de la reagudización y los niveles de BNP, se ajustó un modelo de regresión lineal múltiple modelada a través de **GEE**. La variable independiente principal fue la presencia o ausencia de reagudización. Se incluyeron en el modelo también potenciales factores de confusión. Partiendo del modelo completo (aquel que incluye la variable independiente principal y las covariables de ajuste) se fueron eliminando una a una las variables de confusión y valorando el cambio en el coeficiente del modelo de la variable independiente

principal. El modelo final es aquel que incluye los potenciales factores de confusión que tras su eliminación del modelo producen un cambio en el coeficiente de la reagudización superior al 10%. Debido a la transformación logarítmica de la variable dependiente, los coeficientes del modelo, tras realizar el antilogaritmo, se interpretan como la razón de las medias geométricas en cada grupo⁽¹²⁶⁾. Para todos los contrastes de hipótesis se aceptó un nivel de significación ($p < 0,05$).

2.4 Elaboración de la curva ROC

Para la variable continua de los Δ BNP y los valores aislados de BNP, se realizó la curva ROC (“Receiver Operating Characteristic”) con el fin de obtener una medida global de la exactitud de la prueba para el conjunto de todos los posibles puntos de corte. El punto de corte óptimo es el que obtenga la mínima distancia para el punto de corte ideal (sensibilidad=especificidad=100%) en la curva. Se han realizado tablas de contingencia, de dos por dos, para hallar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, coeficiente de probabilidad positivo y negativo junto a sus intervalos de confianza al 95%.

2.3 Paquete estadístico

El análisis estadístico se ha efectuado a través del programa SPSS y STATA, en la Unidad de Bioestadística Clínica del Hospital Ramón y Cajal.

3 DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES RECOGIDAS

Descripción de las características demográficas y antecedentes personales:

- **Datos generales y demográficos:** Código del Paciente (cada paciente se identificará con 3 dígitos numéricos comenzando por el 001, siguiendo una numeración secuencial progresiva en función del orden de inclusión), fecha de inclusión en el estudio, fecha de nacimiento y sexo.
- **Antecedentes personales**
 - **Tabaquismo:** se calculará el número de paquetes-años = (Nº cigarrillos al día x N° años de fumados) / 20, y se definirá:
 - **Fumador actual:** persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos.
 - **Ex fumador:** abandono de tabaco desde hace más de un año.
 - **Nunca** ha fumado.
 - **Hipertensión arterial:** se considerará que el paciente la presenta si cumple cualquiera de los siguientes criterios:
 - Presión Arterial $\geq 140/90$ mmHg (confirmada en al menos dos ocasiones en cualquier momento pasado) y $\geq 130/80$ mmHg en diabéticos, IRC o CI.
 - Estar recibiendo tratamiento antihipertensivo farmacológico.

- ***Diabetes mellitus:*** si es referida por el paciente, o cualquiera de los siguientes criterios están documentados en la historia clínica o analíticas:
 - Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL (confirmada en dos ocasiones).
 - Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicada) y una determinación casual (en cualquier momento del día, independientemente del tiempo pasado desde la última comida) de glucemia ≥ 200 mg/dL.
 - En tratamiento con dieta o fármacos antidiabéticos.

- ***Dislipemia:***
 - Hipercolesterolemia (colesterol total > 200 mg/dL, LDL colesterol > 100 mg/dL (si tiene un riesgo alto de enfermedad cardíaca) o > 70 mg/dL (si padece enfermedad cardíaca o diabetes), en cualquier momento pasado)
 - Hipertrigliceridemia (triglicéridos > 150), en cualquier momento pasado.
 - Mixta si presenta Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (en cualquier momento pasado)
 - En tratamiento con fármacos hipolipemiantes.

- ***Diagnóstico previo de cardiopatía isquémica:*** El diagnóstico debe sustentarse en uno o más de los siguientes criterios objetivos: a) cambios en el ECG característicos obtenidos de forma espontánea o tras prueba de esfuerzo; b) cambios enzimáticos significativos; c) estudio de imagen ecocardiográfico y/o isotópico compatible; d) demostración de lesión coronaria por cateterismo; e) Revascularización coronaria. La presencia de clínica compatible en ausencia o

negatividad de los parámetros anteriormente mencionados se catalogará como CI dudosa.

- ***Diagnóstico previo de fibrilación auricular:*** Se considerará que el paciente tiene antecedente de FA, cuando ésta se presente bien de forma permanente, persistente o paroxística.

- ***Diagnóstico previo de enfermedad arterial periférica:*** El diagnóstico de enfermedad arterial periférica debe fundamentarse en los siguientes criterios objetivos: a) Clínica de claudicación intermitente típica (según cuestionario de Edimburgo); b) Antecedente de revascularización c) Índice tobillo-brazo < 0,9. La existencia de claudicación intermitente atípica será criterio de enfermedad arterial periférica dudosa.

- ***Diagnóstico previo de enfermedad cerebrovascular:*** Se considerará cualquier evento cerebrovascular diagnosticado por cuadro clínico compatible y/o imagen radiológica.

- ***Anemia:*** Hemoglobina menor de 12mg/dl en mujeres y menor de 13 mg/dL en hombres, en situación basal en los últimos tres meses del inicio del periodo de estudio.

- **Diagnóstico previo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):** Se estratificó en función de la fracción de volumen espirado en el primer segundo (FEV1):
 - Probable
 - Leve (FEV1 \geq 70%)
 - Moderado (FEV1 50-69%)
 - Grave (FEV1 30-49%)
 - Severo (FEV1 <30%)

- **Portador de Marcapasos:** Cualquier tipo de marcapasos que posea cable ventricular (no se incluye los marcapasos exclusivamente auriculares).

- **Portador de prótesis valvular:** Mitral, aórtica o mitral-aórtica.

- **Ecocardiograma:** Se considerarán válidos los parámetros recogidos durante los seis meses previos al periodo de estudio. Siendo éstos los siguientes: fracción de eyección (FE), presión sistólica pulmonar (PSP en mmHg), aurícula izquierda(AI en cm), diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, (DDVI en cm), diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DSVI en cm), medidos en eje paraesternal largo, insuficiencias y estenosis:
 - Insuficiencia aórtica (IA): Leve (grado I), moderada (grado II), moderada-severa (grado III), severa (grado IV).
 - Estenosis aórtica (EA): Leve (grado I), moderada (grado II), moderada-severa (grado III), severa (grado IV).

- Insuficiencia mitral (IM): Leve (grado I), moderada (grado II), moderada-severa (grado III), severa (grado IV).
- Estenosis mitral (EM): Leve (grado I), moderada (grado II), moderada-severa (grado III), severa (grado IV).
- Insuficiencia tricuspídea (IT): Leve (grado I), moderada (grado II), moderada-severa (grado III), severa (grado IV).

- **Hipertensión pulmonar** (en función de la Presión sistólica pulmonar (mmHg): Se considerarán válidos los parámetros recogidos durante los seis meses previos al periodo de estudio.
 - PSP 35-45 (mmHg): Ligera
 - PSP 46-60 (mmHg): Moderada
 - PSP >60 (mmHg): Severa

- **Índice de masa corporal (IMC).**
 - IMC < 18,5 kg/m²: subpeso.
 - IMC 18,5-24,9 kg/m²: peso normal.
 - IMC 25-29,9 kg/m²: Sobrepeso.
 - IMC 30-34,9 kg/m²: Obesidad tipo I.
 - IMC 35-39,9 kg/m²: Obesidad tipo II.
 - IMC >40 kg/m²: Obesidad mórbida.

- **Enfermedad renal crónica:** Se define a través de la medida de la tasa filtrado glomerular según MDRD - 4 IDMS (FG estimado= $175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$), expresado en mL/min/1.73m².
 - Estadio 1 (>90) Tasa de filtración glomerular normal.
 - Estadio 2 (60-89) Tasa de filtración glomerular disminuida ligeramente.
 - Estadio 3 (30-59) Tasa de filtración glomerular disminuida moderadamente.
 - Estadio 4 (15-29) Tasa de filtración glomerular disminuida severamente.
 - Estadio 5 (<15) fallo renal.

- **Clase funcional de la NYHA.**
 - *Clase funcional I:* No existe limitación. La actividad física ordinaria no provoca disnea, fatiga o palpitaciones
 - *Clase funcional II:* Limitación ligera de la actividad física. Las actividades de la vida diaria producen disnea, fatiga o palpitaciones
 - *Clase funcional III:* Limitación moderada de la actividad física. Las actividades que se consideran de menor intensidad que las de la vida diaria producen disnea, fatiga o palpitaciones. Sin embargo el paciente no presenta disnea en reposo.
 - *Clase funcional IV:* Incapacidad para realizar ninguna actividad física sin limitación. La sintomatología puede estar presente incluso en reposo.

Descripción de las variables recogidas en cada visitas (en descompensación o en estabilidad clínica) incluidas en el periodo de estudio.

- **Anamnesis y exploración física.**
 - Clase funcional de la NYHA: sólo evaluada en situación de estabilidad de la IC.
 - Ortopnea (número de almohadas).
 - Disnea paroxística nocturna (DPN)(Sí/NO).
 - Edema en miembros inferiores (maleolar o más que maleolar).
 - Tos nocturna (Sí/NO).
 - Dolor torácico isquémico (típico o atípico).
 - Síntomas de Broncoespasmo (Sí/NO).
 - Talla (cm).
 - Peso (kg).
 - Índice de masa corporal (kg/m^2).
 - Tasa filtrado glomerular (según MDRD- 4 IDMS expresado en $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$).
 - Frecuencia cardíaca (latidos por minuto, (lpm)).
 - Aumento de la Presión venosa yugular (PVY) (Sí/NO).
 - Presencia de tercer tono (Sí/NO).
 - Crepitantes (mínimos, basales o diseminados).
 - Roncus/sibilancias (Sí/NO).
 - Reflujo hepatoyugular (Sí/NO).
 - Hepatomegalia (Sí/NO).

- Presión arterial sistólica (mm Hg).
- Presión arterial diastólica (mm Hg).
- **Exploraciones complementarias.**
 - **Analítica** completa que incluye: hematimetría, bioquímica general, gasometría arterial, perfil tiroideo, otros marcadores, PCR y BNP.
 - **Electrocardiograma.**
 - Frecuencia cardiaca.
 - Ritmo Sinusal.
 - Fibrilación auricular.
 - Flutter.
 - Marcapasos.
 - Bloqueo aurículo-ventricular (AV).
 - Bloqueo de rama.
 - Hemibloqueo anterior de rama izquierda (HARI).
 - Bloqueo completo de rama izquierda (BRI).
 - Bloqueo completo de rama derecha (BRD).
 - Bloqueo bifascicular (HARI + BRD).
 - **Radiografía de tórax.**
 - Rx-HTVC: Redistribución vascular en bipedestación.
 - Rx-Intersticial: Aumento de la trama.

- Rx-EAP: Opacidades al menos subsegmentarias.
- Rx-derrame: Pinzamiento, $<1/3$ ó $>1/3$.
- **Tratamiento:** Se recogió también los tratamientos en cada una de las visitas. Para el caso de los IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), betabloqueante, ARA II (antagonista de los receptores de la aldosterona), diuréticos (no ahorradores de potasio), antagonistas del calcio no dihidropiridinas y antagonistas del calcio dihidropiridinas, se especificará dosis “baja”, “media” o “alta”, según se refleja en la tabla 6. En el caso de que la medicación en uso no se encuentre registrada en dicha tabla, se utilizará el siguiente criterio:
 - Dosis baja: hasta el 25% de la dosis máxima.
 - Dosis media: del 26% al 74% de la dosis máxima.
 - Dosis alta: mayor o igual al 75% de la dosis máxima.

Para otros fármacos, como digoxina, espironolactona, estatinas, antiagregantes, anticoagulantes, simplemente se recoge si el paciente está o no en tratamiento.

- Se recogieron los exitus y sus causas acontecidos durante el periodo de estudio de los pacientes incluidos:
 - **Causa cardíaca:** toda aquella debida a cardiopatía isquémica, fibrilación auricular y otras arritmias, progresión de la disfunción cardíaca, o por descompensación cardíaca aguda de la IC.

- **Causa mixta:** aquella donde coexistan una causa de origen cardíaco y otra no cardíaca, o aquellas descompensaciones de la IC de origen desconocido.
- **Causa no cardíaca:** Las debidas a cualquier causa que no se considere causa cardíaca.

• TABLA6: EQUIVALENCIA DE DOSIS.

Porcentaje de la dosis oral diaria	Baja $\leq 25\%$	Media: $>25\% - <75\%$	Alta: $\geq 75\%$
IECAs (mg/día)			
Captoprilo	≤ 37.7	$> 37.5 - < 112.5$	≥ 112.5
Enalaprilo	≤ 5	$> 5 - < 15$	≥ 15
Perindopril	≤ 1	$> 1 - < 3$	≥ 3
Lisinopril	≤ 5	$> 5 - < 15$	≥ 15
Ramiprilo	≤ 2.5	$> 2.5 - < 7.5$	≥ 7.5
Quinapril	≤ 10	$> 10 - < 30$	≥ 30
Trandolapril	≤ 1	$> 1 - < 3$	≥ 3
Fosinopril	≤ 10	$> 10 - < 30$	≥ 30
Benazeprilo	≤ 5	$> 5 - < 15$	≥ 15
zofenopril	≤ 15	$> 15 - < 45$	≥ 45
ARAII (mg/día)			
Lorsatán	≤ 25	$> 25 - < 75$	≥ 75
Candestán	≤ 4	$> 4 - < 12$	≥ 12
Iberstán	≤ 75	$> 75 - < 225$	≥ 225
Eprostán	≤ 200	$> 200 - < 600$	≥ 600
Telmisartan	≤ 20	$> 20 - < 60$	≥ 60
Valsartán	≤ 40	$> 40 - < 120$	≥ 120
Olmesartán	≤ 10	$> 20 - < 30$	≥ 30
Diuréticos (mg/día)			
Furosemida	≤ 60	$> 60 - < 120$	≥ 120
Torasemida	≤ 15	$> 15 - < 30$	≥ 30
Clortalidona	≤ 25	$> 25 - < 50$	≥ 50

Hydrochlorothiazida	≤ 12.5	$> 12.5 - < 50$	≥ 50
Indapamina	≤ 1.25	$> 1.25 - < 3.75$	≥ 3.75
Amilorida	≤ 5	$> 5 - < 15$	≥ 15
Espironolactona	≤ 12.5	$> 12.5 - < 50$	≥ 50
Antagonista Ca Dihidropiridinas (mg/día)			
Amlodipino	≤ 2.5	$> 2.5 - < 7.5$	≥ 7.5
Lercanipino	≤ 5	$> 5 - < 15$	≥ 15
Nicardipino	≤ 30	$> 30 - < 90$	≥ 90
Nifedipino	≤ 15	$> 15 - < 45$	≥ 45
Antagonista Ca no dihidropiridinico (mg/día)			
Diltiazem	≤ 90	$> 120 - < 360$	≥ 360
Verapamilo	≤ 90	$> 90 - < 180$	≥ 180
Cinarizida	≤ 56.25	$> 56.25 - < 168.75$	≥ 168.75
Flunaricina	≤ 2.5	$> 2.5 - < 7.5$	≥ 7.5
B-Bloqueantes (mg/día)			
Carvedilol (máx 50)	≤ 12.5	$> 12.5 - < 37.5$	≥ 37.5
Bisoprolol (max. 10)	≤ 2.5	$> 2.5 - < 7.5$	≥ 7.5
Atenolol (max. 100)	≤ 25	$> 25 - < 75$	≥ 75
Nebivolol (max. 10)	≤ 2.5	$> 2.5 - < 7.5$	≥ 7.5
Metoprolol (max 200)	≤ 50	$> 50 - < 150$	≥ 150



Resultados

1. Análisis descriptivo de la población de estudio

1.1 Análisis descriptivo de los antecedentes de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular.

Durante el periodo de estudio se recogieron 108 pacientes que cumplían criterios de inclusión, los cuales tenían edades comprendidas entre 66- 98 años. La **media de edad** resultó de **81,6±6,1**años. En el presente estudio participaron **65 mujeres**, lo que representa un **60%**del total.

En cuanto a los factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares que presentaba la población de estudio, aparecen detallados en las tablas 7 y 8. En ella se observa que los factores de riesgo más fueron la **hipertensión arterial** (90%), **sobrepeso u obesidad** (80,2%), la **fibrilación auricular** (53,7%) y la **diabetes mellitus** (41,7%).

Entre los antecedentes de enfermedad cardiovascular, destacaron en orden de frecuencia, la **fibrilación auricular crónica** (53,7%) y la **cardiopatía isquémica** (27%). Cabe destacar que la **insuficiencia respiratoria crónica** (EPOC, asma) estuvo presente en el 34,3% de los casos.

Tabla 7. Frecuencia y porcentaje de factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares en los pacientes estudiados.

<i>Datos de la anamnesis</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje % (N=108)</i>
Hipertensión arterial	97	89,9
Fibrilación auricular	58	53,7
Diabetes Mellitus	45	41,7
Dislipemias	39	36,1
<i>Hipercolesterolemia</i>	29	26,9
<i>Hipertrigliceridemia</i>	4	3,7
<i>Mixta</i>	6	5,6
EPOC	36	33,3
<i>Probable</i>	2	1,9
<i>Leve</i>	17	15,7
<i>Moderado</i>	17	15,8
Anemia	31	28,7
Tabaquismo	32	29,6

<i>Exfumadores</i>	30	27,8
<i>Paquete/año (media ± DE)</i>	-	36±34
<i>Fumadores</i>	2	1,8
<i>Paquete/año (media ± DE)</i>	-	27,5±3,5
Cardiopatía isquémica	29	26,9
Enfermedad cerebrovascular	9	8,3
Prótesis valvular	7	6,5
<i>Mitral</i>	4	3,7
<i>Aórtica</i>	3	2,8
Enfermedad arterial periférica	3	2,8
Asma	1	0,9

Tabla 8. Frecuencias y porcentajes de las categorías según el índice de masa corporal (IMC).

Categorías según IMC (kg/m²)	Frecuencia (N=101*)	Porcentaje %
Peso Normal (IMC 18,5-24,9)	20	19,8
Sobrepeso (IMC 25-29,9)	37	36,6
Obesidad tipo I (IMC 30-34,9)	25	24,8
Obesidad tipo II (IMC 35-39,9)	10	9,9
Obesidad mórbida (IMC>40)	9	8,9

*No se obtuvieron datos en 7 de los pacientes.

A continuación se muestran las frecuencias, separadas por sexo, de los antecedentes de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular (tabla 9), en la que se expone cómo se distribuyen las diferentes comorbilidades entre hombres y mujeres, así como el nivel de significación estadística.

Como se puede observar, sólo existen diferencias estadísticamente significativas para el caso de fumadores/exfumadores, siendo superior en varones. Por otro lado, se puede destacar que la fibrilación auricular, la obesidad y la anemia, se da con una frecuencia mayor en las mujeres, aunque no sean estadísticamente significativas. En cambio, el tabaquismo, EPOC y la cardiomiopatía isquémica, son

comorbilidades que afectan a más hombres que mujeres. Por último, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemias aparecen con una frecuencia similar en ambos sexos.

Tabla 9. Frecuencia de ambos sexos de los factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares en los 108 pacientes estudiados y nivel de significancia estadística entre ambos sexos.

FACTORES DE RIESGO	Frecuencias en hombres (n=43)	Porcentaje en hombres	Frecuencia en mujeres (n=65)	Porcentaje en mujeres	p
HTA	35	81,4	62	95,4	0,016
FA	18	41,9	40	61,5	0,033
DM	16	37,2	29	44,6	0,505
Obesidad	12	27,9	32	49,2	0,059
Dislipemias	14	32,6	25	38,5	0,623
EPOC	18	41,9	18	27,7	0,691
Anemia	7	16,3	24	36,9	0,030
Exfumadores/ Fumadores	30	69,8	2	3,1	<0,001
Cardiopatía isquémica	15	34,9	14	21,5	0,236
ECV	3	7,0	6	9,2	0,423
Prótesis valvular	3	7,0	4	6,2	0,523
EAP	1	2,3	2	3,1	0,385
Asma	0	0,0	1	1,5	0,317

EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ECV=enfermedad cerebro vascular y EAP= enfermedad arterial periférica), DM = diabetes Mellitus, FA= Fibrilación auricular, HTA= hipertensión arterial.

En cuanto a **la enfermedad renal crónica** en base al cálculo del MDRD (que podemos observar en la tabla 10), sólo un 31,7% no presentaban daño renal (Estadios 1 y 2). Cabe destacar que en torno a la mitad de los pacientes (un 51,92%) se encuentran en estadio 3 (tasa de filtración glomerular moderadamente disminuida) y que un porcentaje no despreciable de la muestra (16,35%) tiene una tasa de filtración severamente disminuida.

Tabla 10. Frecuencia y porcentaje de los pacientes clasificados según su función renal, calculada por la fórmula del MDRD.

MDRD	Frecuencia(n=104*)	Porcentaje
Estadio 1	2	1,92
Estadio 2	31	29,81
Estadio 3	54	51,92
Estadio 4	17	16,35
Total	104	100

*En 4 de los pacientes no obtuvimos los datos del MDRD

Por otro lado, se ha estudiado el número de factores de riesgo y comorbilidades asociados a cada paciente, entre las que se incluyeron hipertensión arterial, diabetes mellitus, asma, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cardiovascular, tabaquismo, EPOC, prótesis valvular, dislipemia, obesidad, insuficiencia renal y anemia. Se observa que la gran mayoría de los pacientes (77.8%) tienen asociados cuatro o más factores de riesgo y/o comorbilidades (tabla 11).

Tabla 11. Frecuencias y porcentajes del número de comorbilidades asociadas en cada paciente.

N° de comorbilidades asociadas	Frecuencia (N=108)	Porcentaje %
2	6	5,56
3	18	16,67
4	26	24,07
5	25	23,15
6	27	25,00
7	6	5,56

1.2 Análisis descriptivo del estado de la IC

Clase funcional

En cuanto a la valoración del grado funcional de la IC, se empleó la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), en situación basal al inicio del periodo de estudio. Los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos como viene representado en la tabla 12.

Tabla 12. Frecuencias y los porcentajes de la clase funcional según la clasificación de la NYHA para IC.

<i>Clase Funcional (NYHA)</i>	<i>Frecuencia (n=108)</i>	<i>Porcentaje</i>
Clase Funcional I	7	6,48 %
Clase Funcional II	68	62,96 %
Clase Funcional III	31	28,70 %
Clase Funcional IV	2	1,85 %

La mayoría de los pacientes (62,96%) se encuentran en clase funcional II, seguidos de un 28,7 % de pacientes en clase funcional III.

Datos ecocardiográficos

En cuanto a los datos ecocardiográficos (obtenidos en los seis meses previos al inicio del periodo de estudio), se observa que los pacientes tienen una media de fracción de eyección normal del $55,69 \% \pm 15,95 \%$ (n=85). Sin embargo, se encuentra elevada la media de la presión sistólica pulmonar, siendo ésta de $47,48 \text{ mmHg} \pm 14,88 \text{ mmHg}$ (n=65), lo cual es indicativo de hipertensión pulmonar.

En la siguiente tabla se presentan los datos de las frecuencias y porcentajes de fracción de eyección clasificados, y la presión sistólica pulmonar según el grado de afectación, además de las frecuencias y porcentajes de los pacientes con dilatación de la aurícula izquierda y ventrículo izquierdo (tabla 13).

Tabla 13. Frecuencia y porcentajes de las diferentes clasificaciones de los distintos parámetros ecocardiográficos de la población de estudio.

<i>Hallazgos del ECO (unidades)</i>		<i>n</i>	<i>Porcentaje</i>
Fracción de eyección (FE) (%) (N=85)	FE Normal > 50%	58	68,2
	FE ligeramente disminuida 40-50%	11	12,9
	FE moderadamente disminuida 30-40%	11	12,9
	FE severamente disminuida <30%	5	5,9
Presión sistólica pulmonar (PSP) (mmHg) (N=65)	PSP Normal	23	35,4
	PSP 35-45	22	33,8
	PSP 46-60	11	16,9
	PSP > 60	9	13,8
Aurícula izquierda dilatada (diámetro > 4 cm) (N=92)		80	87
Ventrículo izquierdo dilatado (diámetro telediastólico > 5,5 cm) (N=81)		50	61,7

Se muestra que un 68,2% de los pacientes tienen una fracción de eyección conservada. Un 87% y un 61,7% presentaban dilatación de la aurícula izquierda y ventrículo izquierdo respectivamente, mientras que en cuanto a la presión pulmonar se refiere, ésta se encuentra aumentada en el 64,6% de los casos.

En la tabla 14 se muestran los hallazgos de los diferentes tipos de estenosis e insuficiencias valvulares y su grado de severidad encontrados en los ecocardiogramas.

Tabla 14. Porcentajes y frecuencias de los diferentes tipos de valvulopatías encontradas en los ecocardiogramas.

Hallazgos del ECO (N=72)	Porcentajes (frecuencia)			
	Sin alteración	leve	moderada	severa
Estenosis aórtica	90,3 % (65)	5,5% (4)	2,8% (2)	1,4% (1)
Insuficiencia aórtica	67,6% (49)	23,5% (17)	8,8% (6)	-
Estenosis mitral	96,1% (69)	2,4% (2)	-	1,5% (1)
Insuficiencia mitral	29,4% (21)	44,1% (32)	19,6% (14)	6,9% (5)
Insuficiencia tricúspide	22,2% (16)	41,7% (30)	25,0% (18)	11,1% (8)

Las valvulopatías más prevalentes fueron las *insuficiencias*, siendo la más frecuente la tricuspídea (77,8%) seguida de la mitral (70,6%) y la aórtica (32,4%).

1.3 Tratamiento al inicio y al final del periodo de estudio

En la tabla 15 se muestra la evolución de las diferentes estrategias farmacológicas, tomadas al inicio y al final del periodo de estudio. Para ello, cada tipo de fármaco se ha clasificado a su vez en función de las dosis (dividiéndolas en dosis bajas, medias y altas para cada grupo farmacológico). Para el cálculo de las dosis se ha seguido las instrucciones del anexo II (tabla 6) del material y métodos.

Se puede comprobar que en las visitas basales la gran mayoría de los pacientes toman diuréticos no ahorradores de potasio (en un 92,6%), a los que les siguen los iECAs con un 52,8% y los β -bloqueantes con un 47,2%.

Prácticamente la totalidad de los pacientes están tratados con diuréticos no ahorradores de potasio (*93% al inicio y 95% al final del periodo de estudio*), observándose un aumento de las dosis durante el seguimiento del paciente.

Por otro lado, existe un aumento en el uso de antagonistas de la aldosterona y β -bloqueantes. En general, se puede observar un incremento de dosis en casi todos los grupos, excepto en los iECAs y en los antagonistas de Ca dihidropiridínico.

Además de los tratamientos descritos en dicha tabla, el 14,8% de los pacientes están tratados con digoxina, el 51,9% con anticoagulantes orales, el 40,7% con estatinas y el 29,6% con antiagregantes plaquetarios.

Tabla 15. Porcentajes de las diferentes dosis de fármacos utilizadas en el tratamiento de la IC de los pacientes al inicio y al final del periodo de estudio.

Fármaco	Porcentaje total de pacientes tratados (N=108)		Porcentaje de Dosis bajas		Porcentaje de Dosis Medias		Porcentaje de Dosis Alta	
	Visita inicial	Última visita	Visita inicial	Última visita	Visita inicial	Última visita	Visita inicial	Última visita
IECAs	52,8	49,1	3,7	6,5	23,1	20,4	25,9	22,2
ARAII	26,9	27,8	4,6	3,7	13	13	9,3	11,1
Diuréticos (no ahorradores de K)	92,6	95,4	43,5	28,7	32,4	34,4	16,7	32,4
Antagonistas de la aldosterona	28,7	50	13,9	22,2	12	21,3	2,8	6,5
Antagonistas del Ca no dihidropiridínico	4,7	6,4	1,9	0,9	1,9	0,9	0,9	4,6
Antagonistas del Ca dihidropiridínico	15,7	13	-	-	4,6	3,7	11,1	9,3
β-bloqueantes	47,2	68,5	22,2	26,8	16,7	21,4	8,3	20,3
Carvedilol	25,9	37,1	12	10,2	9,3	13	4,6	13,9
Atenolol	11,2	6,5	3,7	3,7	5,6	1,9	1,9	0,9
Nevibolol	6,4	20,3	4,6	12	0,9	3,7	0,9	4,6
Metoprolol	2,7	3,7	0,9	0,9	0,9	1,9	0,9	0,9
Bisoprolol	0,9	0,9	0,9	-	-	0,9	-	-

2. Análisis descriptivo de las diferentes visitas

2.1 Frecuencia, tipo de visitas y exitus

Durante el periodo de estudio se recogieron 343 visitas de un total de 108 pacientes incluidos en este trabajo. De ellas, 197 (57,4%) fueron **visitas donde el paciente se encontraba estable clínicamente, mientras que el resto se debieron a descompensaciones de la IC** (146 visitas, 42,6%).

De los 108 pacientes incluidos, y durante el periodo de estudio, se registraron 26 éxitus (20,4%, n=108).

2.2 Signos clínicos y síntomas clínicos en las diferentes visitas

En las siguientes tablas se muestran los signos y síntomas clínicos que presentan los pacientes según se traten de visitas en estabilidad clínica o en descompensación de la IC. En la tabla 16, se recogen las variables categóricas y sus frecuencias, y en la tabla 17 las variables continuas, con sus frecuencias, medias, desviaciones típicas, máximos y mínimos.

Se analizaron a través de la prueba xt-gee las diferencias existentes entre las diferentes variables de signos y síntomas clínicos (tabla 16) y otros parámetros (tabla 17), recogidos en las visitas de descompensación de la IC y en las de estabilidad clínica. Las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre episodios de descompensación y de estabilidad clínica fueron la ortopnea, DPN, disnea, edema en MMII, crepitantes, la FC y el porcentaje de saturación de O₂.

Tabla 16. Frecuencias, porcentajes y nivel de significación estadística de los signos y síntomas clínicos, en las diferentes visitas de descompensación y estabilidad cardíaca.

Signos y síntomas clínicos	Visitas de estabilidad clínica (n=197)	Visitas de inestabilidad clínica (descompensación) (n=146)	P
Ortopnea	42,1%	66,2%	< 0.001
N° de almohadas			
• 2	36,4%	52,8%	0,013
• ≥3	5,6 %	13,9%	
DPN	-	13,8%	< 0.001
Disnea	6,6%	91,8%	< 0.001
PVY	14,8%	39%	0,005
• dudoso	9,7%	8,9 %	
RHY	8,2 %	10,3 %	0,545
Hepatomegalia	0,5%	1,4%	0,461
Tos nocturna	-	4,1%	0,0347
Edema			
• Maleolar	29,1%	34,2%	< 0.001
• Más que maleolar	2,6%	45,9%	
Crepitantes			
• Mínimos	6,6%	7,5%	
• Bases	24,5%	63,7%	< 0.001
• Diseminados	-	2,1%	
Dolor torácico isquémico			0,043
• Típico	0,5 %	3,4 %	
• Atípico	-	-	
Broncoespasmo	-	1,4 %	0,283
3° tono	-	-	-
Roncus/sibilancias	3,1%	11,1%	0,073

(DPN=disnea paroxística nocturna, PVY=presión venosa yugular, RHY= reflujo hepato-yugular).

Tabla 17. Descriptivos de otros parámetros recogidos en las visitas compensadas y en las descompensadas y nivel de significancia estadística entre ambos tipos de visitas.

Parámetro (unidad)	V	n	Mín	Máx	Media	Mediana	Desv. típ	RIQ (25%-75%)	p
Peso (kg)	C	187	42,5	125,7	71,9	69	15,7	61,3-80,5	0,072
	D	75	46	114,7	75,1	70,2	16,9	65-84	
FC (lpm)	C	193	18	115	71	70	12,3	62-80	< 0,001
	D	140	35	145	79	76	18	68-90	
PAS (mmHg)	C	194	84	200	122	120	20,7	110-135	0,028
	D	143	68	210	130	130	23,4	115-145	
PAD (mmHg)	C	194	39	90	67	67	9,6	60-73	0,422
	D	143	35	118	71	70	12,8	62-80	
Saturació O2 (%)	C	188	77	100	95	95	2,9	93-97	< 0,001
	D	139	60	99	90	93	7	86-96	
IMC (kg/m2)	C	187	20	49	30	29	5,9	26-34	0,236
	D	75	20	52	31	30	7,1	26-34	

FC: Frecuencia cardíaca, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica. IMC: índice de masa corporal, Desv.típ: desviación típica, RIQ: Rango intercuartílico, V=visita, C = visita compensada, D = visita en descompensación de la IC, n= frecuencia, mín= valor mínimo, máx= valor máximo.

2.3 Datos radiológicos realizados en las visitas reagudizadas

El estudio radiográfico de tórax sólo se realizó cuando el médico lo consideró oportuno, y en aquellos pacientes con sospecha de sufrir una reagudización cardíaca (n=146, 42,6%). Así, se obtuvieron datos radiológicos de 72 de las visitas, mostrándose en la siguiente tabla 18 los más significativos.

Tabla 18. Frecuencias y porcentajes de los datos radiológicos más relevantes recogidos en 72 de las visitas en la que los pacientes se encuentran en estado de reagudización cardíaca.

<i>Hallazgos radiológicos relevantes</i>	<i>Frecuencia (N=72)</i>	<i>Porcentajes</i>
Redistribución vascular	33	45,8
Edema intersticial	21	29,2
Derrame pleural	33	45,8
Pinzamiento pleural	11	15,3
Menor de 1/3	16	22,2
Mayor de 1/3	6	8,3

Los hallazgos más frecuentes fueron el derrame pleural (45,8 %) y la distribución vascular (45,8 %).

2.4 Datos electrocardiográficos en las diferentes visitas

Los datos electrocardiográficos disponibles se muestran en la tabla 19, existiendo 56 del total de visitas estables, y 90 del total de visitas en descompensación clínica.

Tabla 19. Frecuencias, porcentajes y nivel de significación estadística de los datos ecocardiográficos en las visitas compensadas y en las descompensadas.

Parámetros del ECG	Visitas de estabilidad clínica		Visitas de inestabilidad clínica		P
	Frecuencia (N=56)	Porcentaje	Frecuencia (N=90)	Porcentaje	
Marcapasos	5	8,9%	5	8,9%	0,159
Ritmo					0,0043
Sinusal	36	64,3%	44	49,4%	
F.A	19	33,3%	37	41,6%	
Flutter	1	1,8%	-	-	
Bloqueo AV					-
1° Grado	3	5,4%	3	5,4%	1,000
Bloqueo de rama					0,6850
HBARI	3	5,4%	9	10,1%	
BRI	9	16,1%	15	16,9%	
BRD	10	17,9%	13	14,6%	
HBARI+BRD	4	7,1%	3	3,4%	

(F.A: Fibrilación auricular. HBARI: Hemibloqueo anterior de rama izquierda. BRI: Bloqueo completo de rama izquierda. BRD: Bloqueo completo de rama derecha. HARI + BRD: Bloqueo bifascicular).

Lo más destacable es el aumento del porcentaje de la FA y del hemibloqueo anterior de rama izquierda en las visitas de descompensación clínica en comparación con las de estabilidad clínica, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

2.5 Datos de los parámetros bioquímicos en las diferentes visitas

A continuación se muestran los descriptivos de los parámetros bioquímicos recogidos en las visitas estables y en las visitas con descompensación de la IC, así como los valores de p del análisis bivalente de cada parámetro bioquímica entre ambos tipos de visitas (tabla 20).

Tabla 20. Descriptivo de los parámetros bioquímicos y nivel de significación estadística en las diferentes visitas recogidas de descompensación de la IC y de estabilidad clínica.

Parámetro (Unidad)	V	n	Mín	Máx	Media	Mediana	Desv. típ	RIQ (25%-75%)	p
Glucosa (mg/dl)	C	195	53	370	131	115	50,8	100-142	0,031
	D	142	34	413	143	122	63	104-175	
Hb A1c (%)	C	51	5,3	12,5	7,2	6,7	1,69	6-7,9	0,674
	D	20	5	9,5	7,0	6,9	1,2	6,2-7,8	
Creatinina (mg/dl)	C	193	0,64	3,39	1,37	1,24	0,49	1,1-1,64	0,429
	D	146	0,63	4	1,45	1,26	0,58	1-1,8	
MDRD	C	193	16,5	111,8	47,8	44,5	17,8	34,6-60,3	0,114
	D	146	10,6	91,2	45,9	44	18,9	29,8-57,7	
Urea (mg/dl)	C	185	15	238	76,73	66	40,91	47-92	0,985
	D	135	13	245	75,7	65	41,3	46-95	
Sodio (mEq/mL)	C	193	125	154	140	140	3,97	138-143	< 0,001
	D	144	107	150	138	140	5,5	136-142	
Potasio (mEq/mL)	C	192	2,8	5,9	4,16	4,1	0,52	3,8-4,5	0,241
	D	142	2,5	5,6	4,1	4,1	0,54	3,7-4,5	

Albúmina (g/dL)	C	75	3,3	5,2	4,5	4,5	0,35	4,3-4,8	0,007
	D	30	3,36	5,20	4,2	4,3	0,46	3,8-4,6	
Hemoglobina (g/dL)	C	180	9	16,8	12,6	12,8	1,6	11,4-13,7	< 0,001
	D	140	4,76	17,4	12	12,1	1,8	11,1-13,2	
Leucocitos (*103/mL)	C	180	9	16,8	12,6	12,8	1,6	11,4-13,7	0,149
	D	140	4,76	17,4	12	12,1	1,8	11,1-13,2	
Micro-albuminuria (mg/L)	C	80	0,20	61	4,1	1,1	9,3	0,37-3,5	0,083
	D	22	0,20	74,3	8,76	2,3	17,15	0,5-7,5	
PCR (mg/dl)	C	49	0,63	113	14,8	5,9	24	3,1-18,65	0,434
	D	26	0,76	136	21,5	6,2	36,68	3,33-14,75	
TSH (μUI/mL)	C	93	0,0	16,98	2,78	2,16	2,32	1,3-3,7	0,241
	D	43	0,01	8,04	2,2	1,96	1,84	0,82-3,07	
T4 libre (ng/dL)	C	88	0,88	2,85	1,23	1,14	0,32	1,03-1,31	0,475
	D	30	0,83	1,58	1,17	1,19	0,19	1,04-1,31	
T3libre (pg/mL)	C	88	1,17	67	3,28	2,57	6,89	2,23-2,95	0,016
	D	30	1,0	3,5	2,3	2,3	0,60	1,88-2,67	

(HbA1c= hemoglobina glicosilada, MDRD= cálculo de la tasa de filtración glomerular, PCR= proteína C reactiva, V= visita, C = visita compensada, D = visita en descompensación de la IC, n= frecuencia, mín= valor mínimo, máx= valor máximo).

Vemos que, aunque hay parámetros que muestran un aumento en situación de descompensación clínica (como son la creatinina y MDRD, microalbuminuria, leucocitos y PCR), al realizar el análisis bivalente los únicos parámetros bioquímicos que muestran diferencias estadísticamente significativas fueron la hemoglobina y el sodio.

2.6 Frecuencias de ingreso en las descompensaciones de la IC

El 47,3% (n=69) de las visitas descompensadas (n=146) requirieron ingreso hospitalario. Del total de ingresos, 10 pacientes lo hicieron en dos ocasiones (20 ingresos) mientras que el resto (49 pacientes de los 108 que sufrieron descompensaciones) ingresaron sólo en una ocasión.

Tabla 21. Frecuencias y porcentajes de los grupos que no requieren ingreso hospitalario y los que sí lo requieren, de los 108 pacientes incluidos en el estudio.

	Frecuencia	Porcentaje
No requieren ingreso hospitalario	77	52,7
Requieren ingreso hospitalario	69	47,3
Total	146	100

2.7 Descripción de exitus durante el seguimiento.

De los 108 pacientes incluidos y durante el periodo de estudio se registraron 26 éxitos (20,4%, n=108), de los cuales el 57,7 % murió por causa cardíaca y el 26,9 % por causa no cardíaca, mientras que un 15,4 % fue debido por causa mixta.

Tabla 22. Datos estadísticos de frecuencias y porcentajes de las diferentes causas de exitus.

Causa del Exitus	Frecuencia	Porcentaje % (N=26)
Causa Cardíaca	15	57,7
Causa Mixta	4	15,4
Causa No cardíaca	7	26,9
Total	26	100

3. Evaluación de las concentraciones plasmáticas aisladas de BNP

3.1 Análisis de los valores de BNP y de clase funcional (NYHA) en las visitas de estabilidad clínica.

Dada escasa cantidad de pacientes que se encontraron en clase funcional I y IV, se decidió agrupar a los pacientes en dos categorías: por un lado, los pacientes en clase funcional I y II; y por otro, los pacientes en clase funcional III y IV. En la tabla 23 que se muestra a continuación, aparecen las frecuencias, medias y desviaciones típicas de las medias de BNP y de las medias de los logaritmos de BNP en ambos grupos.

Tabla 23. Frecuencias, medias y desviaciones típicas de los valores de BNP y los log BNP de los pacientes que se hallan en clase funcional I-II y en clase funcional III-IV, según la clasificación de la NYHA.

Clase Funcional (NYHA)	I y II (n=152)	III y IV (n= 45)	p
BNP (pg/mL) (Desviación típica)	345,8 (286,7)	774,5 (607,7)	< 0,001
Log BNP (Desviación típica)	2,39	2,75	< 0,001

Para analizar la diferencia entre las medias de ambos grupos se utilizó el test de la t-student para muestras independientes. Éste rindió resultados positivos, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las medias de BNP y de los logaritmos de BNP, para los grupos de pacientes en clase funcional I-II y los de clase funcional III-IV.

A continuación se representan las medianas, cuartiles y valores atípicos de las concentraciones plasmáticas de BNP y de sus logaritmos, a través de los diagramas cajas.

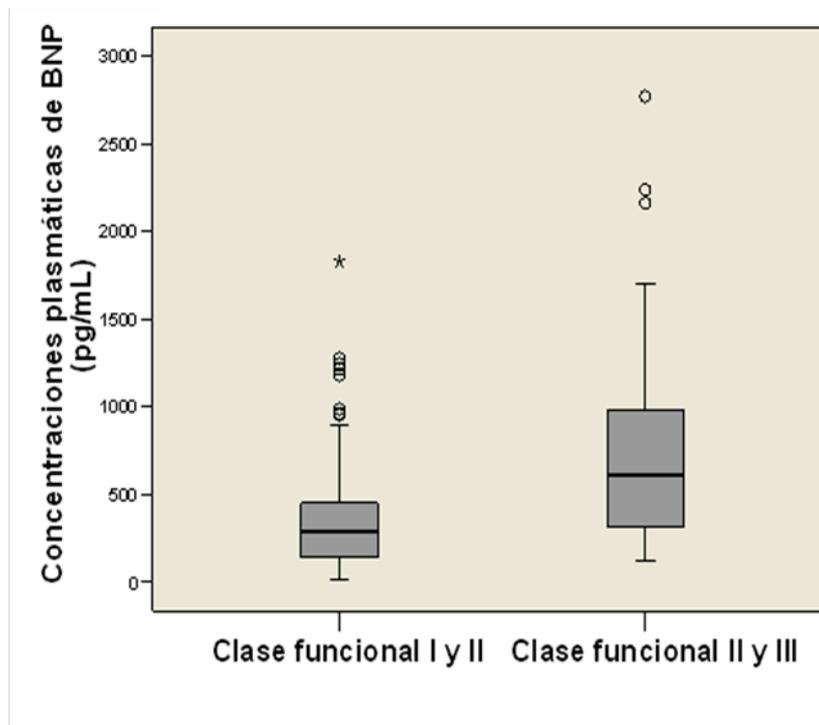


Figura 12A

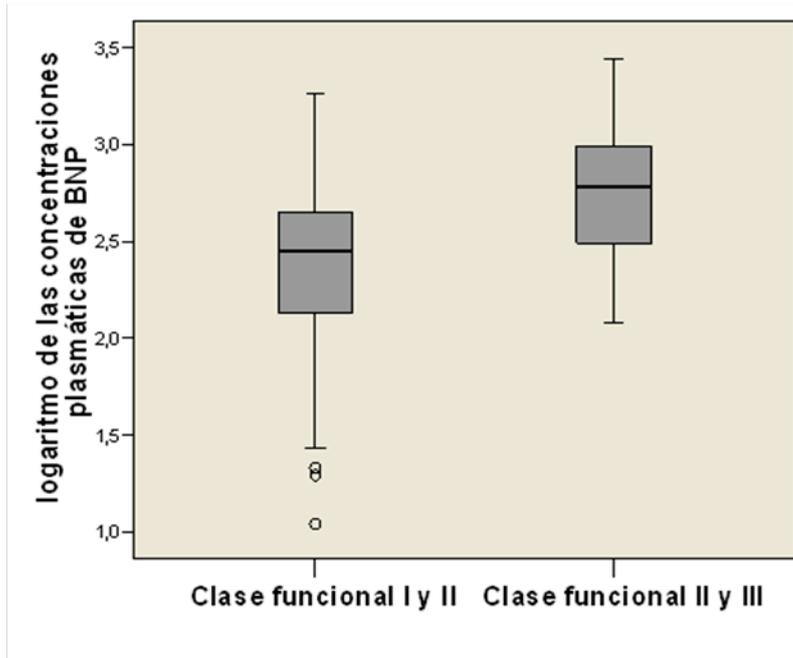


Figura 12B

Figuras 12A y 12B. Diagrama de cajas donde se representan los valores plasmáticos de BNP (figura A) y los logaritmos de los valores plasmáticos de BNP en las visitas de estabilidad clínica (figura B) frente a los dos grupos de clase funcional el I-II y el III-IV.

3.2 Análisis de valores aislados de BNP entre visitas estabilidad clínica visitas de descompensación de la IC

Como quedó reflejado en la descripción de nuestra muestra, existe un **57,4%** ($n=197$) de visitas estables y un **42,6 %** ($n=146$) de visitas en descompensación de un total de 343 visitas. En los siguientes gráficos podemos observar las frecuencias de los de las concentraciones plasmáticas de BNP y sus logaritmos en los episodios de estabilidad clínica y en los de descompensación clínica.

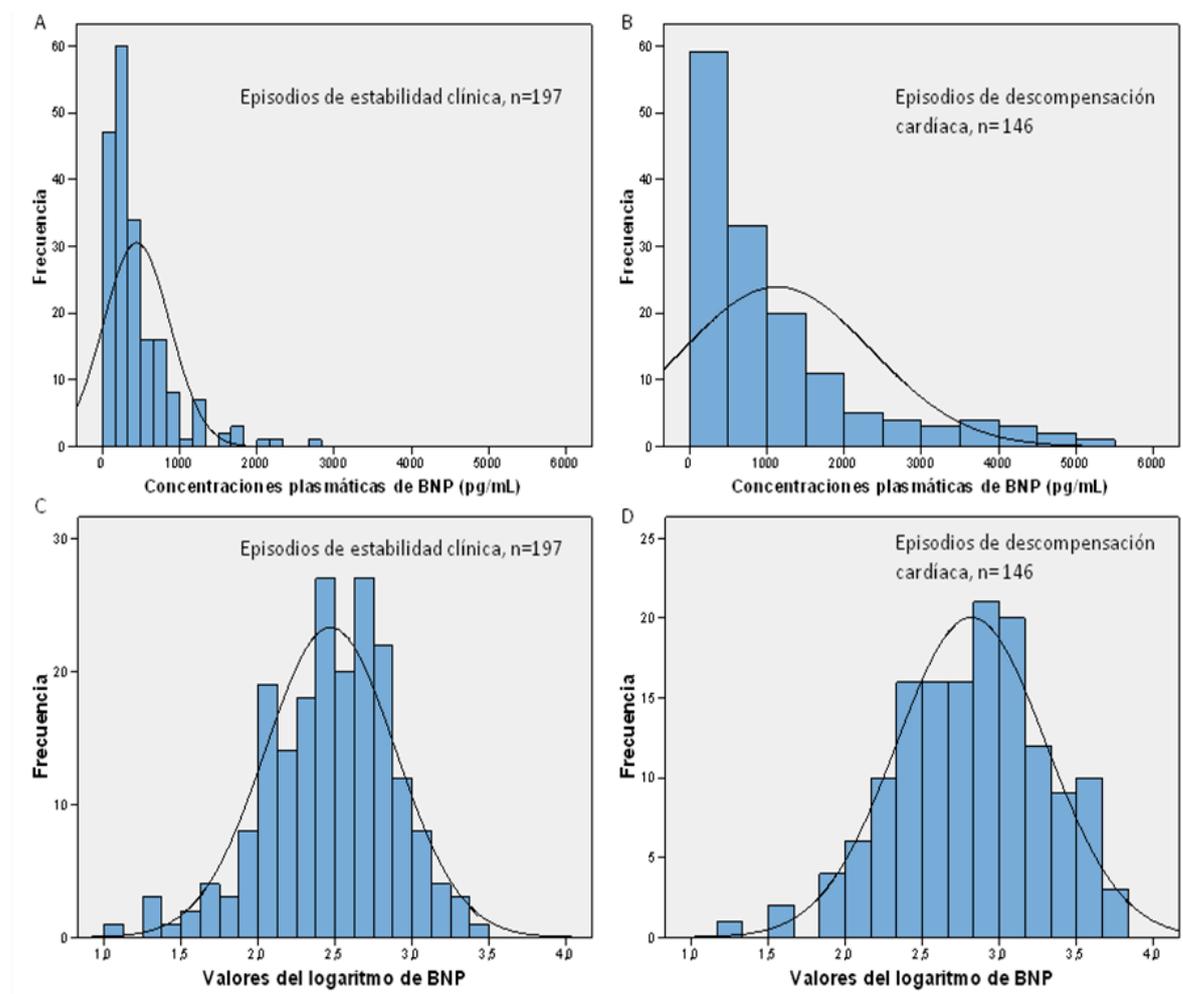


Figura 13 (A-D). Histogramas donde se representan la frecuencia de las concentraciones plasmáticas de BNP (A y B) y sus logaritmos (C y D) en los episodios de estabilidad clínica y en los de descompensación de la IC.

En la tabla 24 se muestran la media, mediana, máximo, mínimo, percentiles y desviaciones típicas de los valores de las concentraciones plasmáticas de BNP en los dos grupos de visitas, las que el paciente se encuentra estable clínicamente y en las que el paciente presenta una descompensación de la IC.

Tabla 24. Descriptivos de los valores plasmáticos del BNP (pg/mL) en las visitas descompensadas y en las visitas de estabilidad clínica.

Estadísticos	BNP en las visitas	BNP en las visitas
	Estables	descompensadas
Media	443,73	1133,71
Desv. típ.	422,84	1219,73
Mínimo	11	19,40
Máximo	2770	6759
Mediana	310,00	722,50
Percentil 25	169,0	303,5
Percentil 75	581,0	1451,0

Tal y como queda reflejado en las figuras 14A y 14B, el BNP no sigue una distribución normal, y sólo al aplicar el logaritmo de BNP es cuando se consigue normalizar los valores de BNP (figuras 14C y 14D). Por lo tanto, para el contraste de hipótesis entre los valores de BNP y los dos grupos de episodios de estabilidad clínica y de episodios de reagudización de la IC, se han utilizado dos test diferentes:

por un lado, se ha aplicado el test no paramétrico **U de Mann whitney**; y por otro lado, el **xt-gee** para pruebas paramétricas como variable dependiente el log de BNP. Este último test tiene en cuenta las medidas repetidas dentro de un mismo paciente.

Al aplicar la prueba de la **U de Mann Whitney**, las medianas del BNP fueron mayores en el grupo de episodios de descompensación de la IC (212,19 pg/mL) que en el grupo de episodios de estabilidad clínica (142,21pg/mL), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

Con la prueba del **xt-gee** se observaron también diferencias estadísticamente significativas entre las medias del **log BNP** entre los dos grupos independientes. El coeficiente β del modelo para los sujetos con descompensación de la IC frente a los individuos con estabilidad fue de 0,35 con un intervalo de confianza de 0,25-0,44 y con un valor de $p < 0,001$, siendo mayor en el grupo de descompensación de la IC. Aplicando el antilogaritmo, obtenemos que la media geométrica para los episodios de descompensación es 2,24 veces mayor que la media geométrica de los episodios de estabilidad clínica.

Desde un punto de vista práctico, se decidió emplear también la prueba del **xt-gee**, usando como variable dependiente los **valores de BNP en pg/mL**, que son las unidades referidas en la literatura por otros autores y las de referencia en la práctica clínica. En este caso, se volvieron a observar diferencias estadísticamente significativas entre las medias del BNP de los dos grupos. La diferencia de medias del **BNP** entre el grupo de episodios de descompensación de la IC y el grupo de episodios de estabilidad clínica fue de $689,98 \pm 103,83$ pg/mL con un intervalo de

confianza de 486 -893 pg/mL con un valor de $p < 0,0001$, siendo mayor en el grupo de descompensación de la IC.

Por último, se calculó la potencia estadística para nuestro tamaño muestral de 197 visitas estables y 146 visitas en el grupo descompensado, que fue del 99% para detectar las diferencias obtenidas.

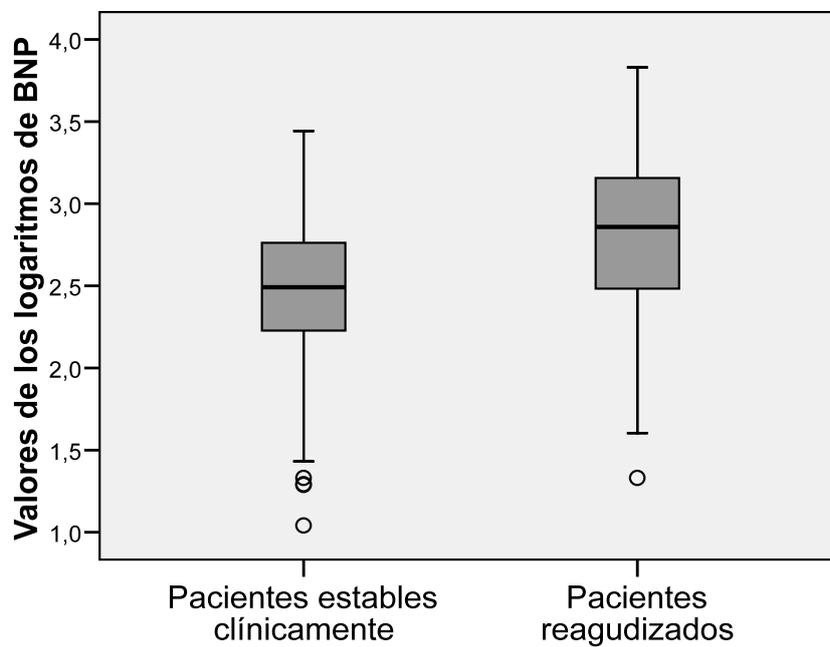


Figura 14. Diagrama de cajas de los logaritmos de BNP en los dos grupos de estabilidad clínica y de descompensación clínica.

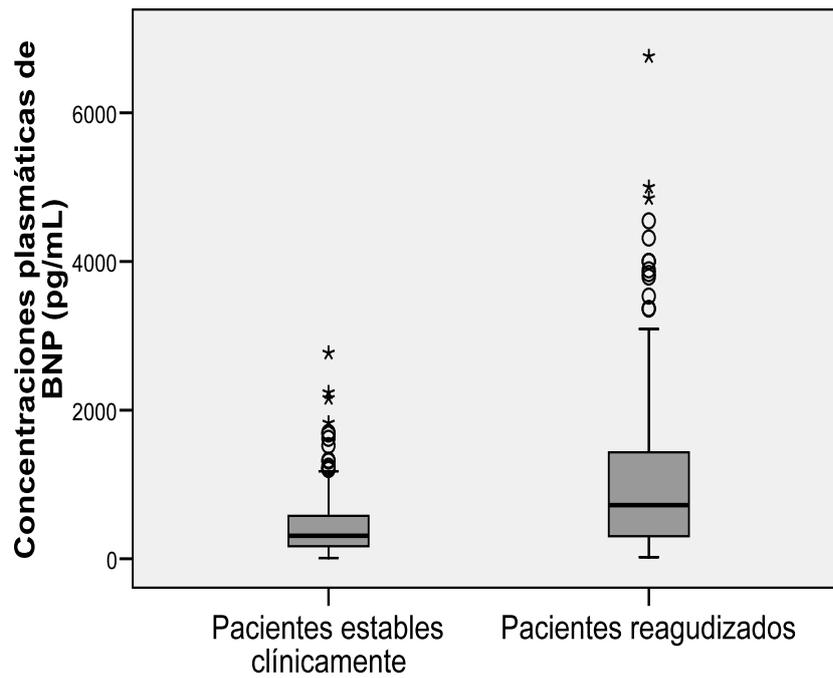


Figura 15. Diagrama de cajas de los valores absolutos de las concentraciones plasmáticas de BNP en los dos grupos de estabilidad clínica y de descompensación clínica.

3.3 Estudio de factores relacionados con las concentraciones plasmáticas de BNP.

En este apartado se estudió la relación de manera individual de aquellos factores que se han visto relacionados con las concentraciones plasmáticas de BNP a través de modelo de regresión lineal simple modelada a través de GEE. Las variables estudiadas son la edad, sexo, IMC y función renal (MDRD). En la siguiente tabla se muestran los coeficientes del modelo entre la media geométrica de los log BNP y los diferentes factores:

Tabla 25. *Se representan los tres modelos gee aplicados con sus coeficientes, significación estadística e intervalo de confianza.*

Log BNP	coeficientes	P	IC 95%
SEXO	-0.076	0.356	(-0,239)-(-0,086)
IMC	-0.013	< 0.001	(-0,025)-(-0,002)
MDRD	-0.005	< 0.001	(-0,008)-(-0,003)
EDAD	0.189	< 0.001	(0,006)-(0,317)

Aplicando el antilogaritmo de los coeficientes y así obtener la razón de media, observamos que para el caso del sexo, las mujeres presentan valores de 0.84 más bajos de BNP que los hombres, aunque estos cambios no se muestran estadísticamente significativos. Por otro lado, el resto de variables si presentan cambios estadísticamente significativos mostrando: por cada aumento de un kg/m^2 de IMC el BNP disminuye en una media relativa del 3%; por cada disminución de una unidad de MDRD, el BNP aumenta en una media relativa de de un 2%; y por

cada aumento de un año de edad, se produce un aumento del 0.4% de media relativa del BNP.

Aplicando el antilogaritmo de los coeficientes para así obtener la razón de media, observamos que para el caso del sexo, los hombres presentan una reducción relativa de medias de BNP frente a las mujeres del 16% aunque estos cambios no se muestran estadísticamente significativos. Por otro lado, el resto de variables sí presentan cambios estadísticamente significativos mostrando: por cada aumento de una unidad de IMC (un kg/m^2), el BNP presenta una reducción relativa de medias del 3%; por cada aumento de una unidad de MDRD, el BNP presenta una reducción relativa del 1,14% y por cada aumento de un año de edad la razón de medias se incrementa 1,5 veces.

3.4 Modelo explicativo (análisis multivariante)

Para saber cuál es la diferencia real de BNP entre episodios de reagudización y de estabilidad clínica se aplicó un modelo de regresión lineal múltiple modelada a través de GEE y ajustando por otras variables que como han visto en otros estudios afectan al BNP (la edad, sexo, función renal e índice de masa corporal). Para la evaluación de la función renal se usó el MDRD. En este caso, los coeficientes del modelo entre la media geométrica de los logaritmos de BNP de las reagudizaciones y de las no reagudizaciones fueron las siguientes:

Tabla 26. Se representan los tres modelos gee aplicados con sus coeficientes, significación estadística e intervalo de confianza.

Log BNP	coeficientes	P	IC 95%
Reagudización (sin ajustar) ¹	0,35	< 0.001	0,25-0,44
Reagudización (ajustado por todas las variables) ²	0,25	< 0.001	0,14-0,36
Reagudización (ajustado sólo por IMC) ³	0,24	< 0.001	0,13-0,35

1) Tomando sólo los valores de los log BNP sin tener en cuenta otros factores

2) Ajustando el modelo con los factores edad, sexo, IMC y MDRD

3) Ajustando sólo por IMC.

Podemos objetivar en la tabla 26 que ajustando los valores del log de BNP por los factores edad, sexo, MDRD e IMC, el coeficiente del modelo de la variable reagudización es positivo, y continúa siendo significativo ($p < 0,001$). Por otro lado, observamos que el único factor confusor en este caso es el IMC, puesto que el

coeficiente prácticamente no varía con respecto al modelo completo ajustado por todos los factores (0,25 vs 0,24). Aplicando el antilogaritmo del coeficiente ajustado por IMC, obtenemos que la media geométrica para los episodios de descompensación es 1,74 veces mayor que la media geométrica de los episodios de estabilidad clínica.

3.5 CURVA ROC. Cálculo de la especificidad, sensibilidad y valor predictivo de los cambios en el BNP entre visitas en estabilidad clínica y visitas en descompensación de la IC

Para la variable continua de BNP en las visitas de descompensación de la IC y en las visitas clínicamente estable, se realizó la curva ROC (“Receiver Operating Characteristic”) con el fin de obtener una medida global de la exactitud de la prueba para el conjunto de todos los posibles puntos de corte. El área bajo la curva ROC (se simboliza como AUC “Area Under Curve”) es un valor comprendido entre 0,5 y 1 que se utiliza como medida de exactitud global; un área igual a 1 indica que una prueba diagnóstica perfecta, mientras que una prueba sin poder diagnóstico le corresponde un área igual a 0,5. Para cada variable dependiente se calcularon las AUC junto con sus intervalos de confianza al 95% y su significación estadística. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, coeficiente de probabilidad positivo y negativo junto a sus intervalos de confianza al 95%.

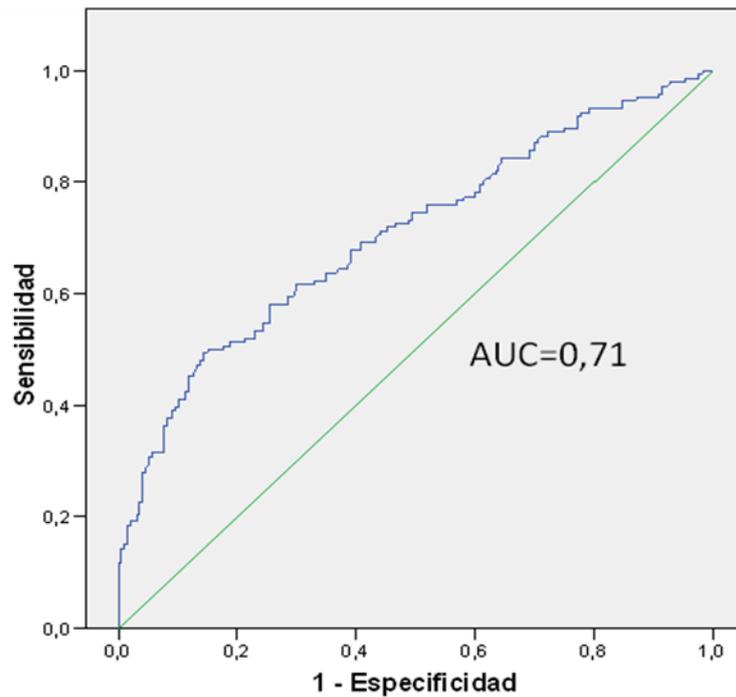


Figura 16. Curva ROC mostrando los valores de BNP (pg/mL) en el diagnóstico de descompensaciones de la IC.

El área bajo la curva ROC fue de 0,71, con un intervalo de confianza del 95% de 0,65-0,76, un $ee=0,03$ y una $p<0,001$. En la tabla 27 se refleja las sensibilidad, especificidad y los valores predictivos para los diferentes puntos de corte de los valores de BNP en la curva ROC.

Tabla 27. *Sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo para diferentes puntos de corte de los valores de BNP para el diagnóstico de reagudizaciones de la IC.*

<i>Valores de BNP</i> (pg/mL)	<i>Sensibilidad</i> (IC 95%)	<i>Especificidad</i> (IC 95%)	<i>VPN</i> (IC 95%)	<i>VPP</i> (IC 95%)
300	0,76 (68,79-83,29)	0,48 (40,9-55,45)	73% (65,07-81,09)	52% (45,17-59,06)
400	0,68 (59,89-75,73)	0,60 (53,32-67,49)	72% (64,53-78,84)	56% (37,19-47,94)
500	0,60 (51,29-67,89)	0,70 (65,02-78,13)	70% (63,93-77,07)	61% (52,49-69,19)
600	0,53 (44,99-61,86)	0,76 (69,94-82,35)	68% (62,49-75,19)	62% (53,51-71,9)
700	0,50 (42,23-59,14)	0,82 (76,64-87,82)	69% (63,10-75,36)	68% (58,67-77,11)
800	0,47 (34,11-50,83)	0,86 (84,18-93,48)	69% (61,67-73,46)	73% (63,81-83,31)
900	0,42 (34,11-50,83)	0,89 (84,11-93,48)	68% (61,67-73,46)	74% (63,81-83,81)

VPN: valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo.

Como puede observarse en la tabla anterior, el punto de corte de BNP que mejor sensibilidad y especificidad frente al diagnóstico de reagudizaciones cardiacas en pacientes ancianos con IC, se situaría en torno a **400 pg/mL**, con una sensibilidad de 68% y una especificidad del 60%., presentando un valor predictivo positivo del

56% y un valor predictivo negativo del 79%, y un cociente de probabilidad positivo de 1,7, y un cociente de probabilidad negativo de 0,53.

4. Análisis de los cambios relativos de las concentraciones de BNP

En este apartado se evaluaron los cambios relativos que se producen en las concentraciones plasmáticas de BNP “seco” (BNP cuando el paciente se encuentra clínicamente estable) cuando se produce una descompensación de la IC vs cuando el paciente permanece estable. Para ello, se seleccionaron dentro de las visitas recogidas para un mismo individuo, los siguientes periodos entre dos visitas consecutivas:

Períodos de estabilidad clínica (CC), definido como el período entre dos visitas consecutivas en las cuales el paciente se mantiene estable clínicamente

Períodos el que el paciente se descompensa (CD), definido como el período entre dos visitas consecutivas en el que paciente pasa de una situación estable a una descompensación de la IC.

Una vez seleccionados ambos periodos, se calcularon los cambios relativos de las concentraciones plasmáticas de BNP producidos en ellos, a través de la fórmula siguiente:

$$\Delta\text{BNP} = (\text{BNP vista } n+1 - \text{BNP vista } n) / \text{BNP vista } n$$

Siendo visita n y visita n+1, dos visitas consecutivas.

Al final contamos con un total de 141 visitas consecutivas, de las cuales el 40% son CC, el 60 % son CD.

Al aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov para toda la muestra de los valores de los cambios relativos de BNP, el resultado fue de una distribución no normal.

En la tabla 28 se muestran los datos descriptivos de los valores de los cambios relativos del BNP, en la que cabe destacar que la mediana del cambio relativo del BNP para los períodos CC es de cero, es decir, permanece constante. El cambio en los períodos CD es de un aumento del 85%.

Tabla 28. Descriptivos de los cambios relativos de BNP en cada periodo estudiado.

Valores de los cambios relativos de BNP (ΔBNP)	CC	CD
Recuento	56	85
Media	0.16	1.38
Desviación típica	0.79	1.94
Mediana	0.00	0.85
Máximo	3.58	14.41
Mínimo	-0.79	-0.65
Percentil 25	-0.25	0.38
Percentil 75	0.27	1.64

Periodos: CC (períodos de estabilidad clínica) CD (períodos en los que el paciente se descompensa).

4.1 Análisis bivariante de periodos CC vs CD

Como en este caso los valores de cambios relativos de BNP tampoco siguen una distribución normal, para el estudio del contraste de hipótesis entre los valores de cambios relativos de BNP y los dos periodos (CC vs CD), se ha utilizado el test de la **U de Mann Whitney** para pruebas no paramétricas, usando como variable dependiente, los cambios relativos de BNP. Para tener en cuenta las medidas repetidas dentro de un mismo paciente, se utilizó **el xt-gee** para pruebas paramétricas usando como variable dependiente el log de los cambios relativos BNP.

El resultado al usar la prueba de la **U de Mann Whitney** fue el siguiente: el rango de los cambios relativos del BNP fue mayor (89,64 pg/mL) en el periodo CD que en los periodos CC (42,71 pg/mL). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

Al emplear la prueba del **xtgee**, se han observado diferencias estadísticamente significativas entre las medias del log BNP de las dos muestras independientes. La diferencia de medias **del log BNP** entre el grupo de episodios de descompensación de la IC y el grupo de episodios de estabilidad clínica fue de $1,25 \pm 0,25$, con un intervalo de confianza de 0,76- 1,75 con un valor de $p < 0,0001$, siendo mayor en el periodo CD.

A continuación se representa en un diagrama de cajas las medianas y los rangos intercuartílicos de los valores de los cambios relativos del BNP en los periodos de estabilidad clínica (CC), y periodo en los que se produce una descompensación de la IC (CD) (figura 17).

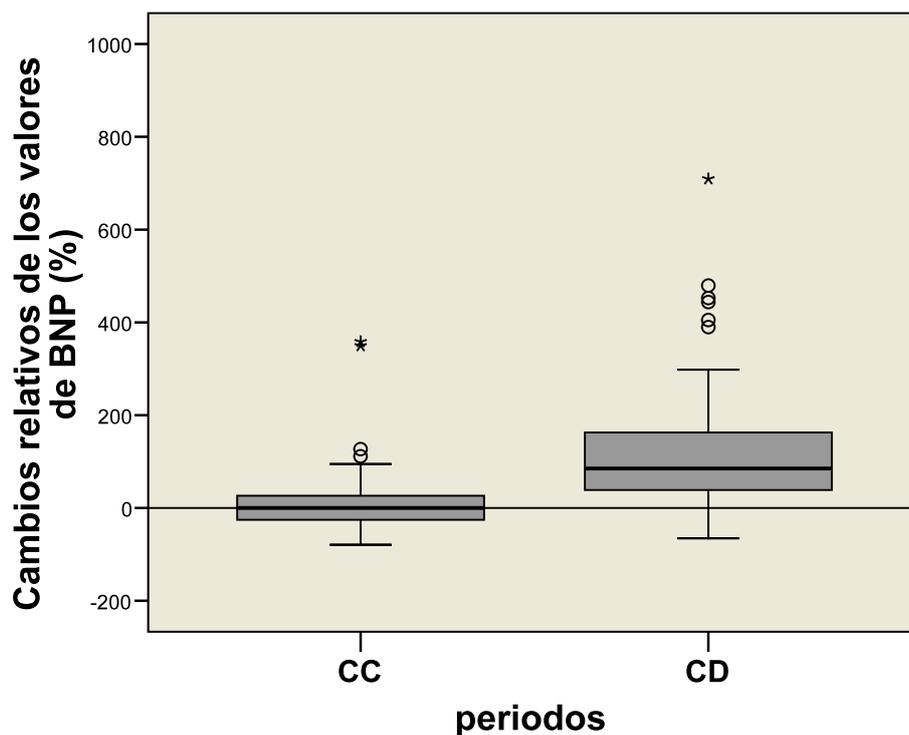


Figura 17. Diagrama de cajas donde se representan las medias de los porcentajes de cambios del BNP frente a los diferentes periodos. Estos son: CC o periodos de estabilidad clínica, CD o periodos en los que el paciente se descompensa, DC o periodos en los que el paciente se estabiliza y DD periodos en los que el paciente continúa inestable.

5. Curva ROC. Cálculo de la especificidad, sensibilidad y valor predictivo de los cambios relativos en el BNP seco entre periodos.

En el caso de los cambios relativos del BNP (Δ BNP), en los periodos **CC y CD consecutivos**, se ha evaluado su exactitud en el diagnóstico de la descompensación o reagudización cardíaca en pacientes ancianos con IC a través de la siguiente curva ROC (figura 18).

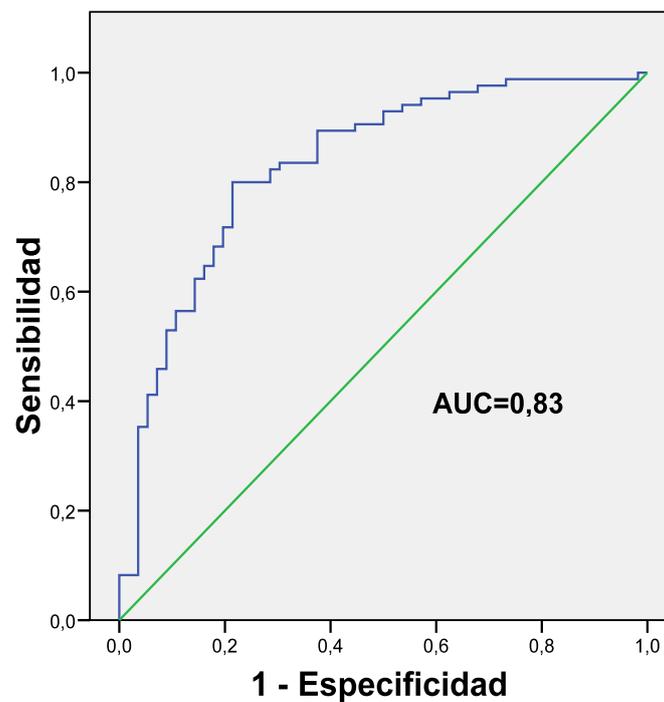


Figura 18. Curva ROC mostrando los valores del cambio relativo de las concentraciones plasmáticas de BNP en el diagnóstico de descompensaciones de la IC.

El área bajo la curva es de 0,83, con un intervalo de confianza del 95% (0,76-0,90), un ee=0,04 y una $p < 0,001$. El cambio de BNP que mejor sensibilidad y especificidad presentaba fue el del 29%, con una sensibilidad de 80% y una especificidad del 79%. El valor predictivo positivo fue del 85% y el negativo del 72,1%, presentando un cociente de probabilidad positivo de 3,8 y negativo de 0,25.

Valores del cambio relativo del BNP inferiores 29% se han asociado a un aumento en la sensibilidad con disminución en la especificidad, mientras que cambios relativos superiores al 29% se asocian a un ligero aumento de la especificidad y a una importante disminución de la sensibilidad.

En la tabla 29 se observan las sensibilidad, especificidad y valores predictivos para los diferentes valores de cambios relativos del BNP en la curva ROC

Tabla 29. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo para diferentes puntos de corte de los cambios relativos de BNP para el diagnóstico de reagudizaciones de la IC.

<i>Valores de cambio relativo de BNP</i>	<i>Sensibilidad (IC 95%)</i>	<i>Especificidad (IC 95%)</i>	<i>VPN (IC 95%)</i>	<i>VPP (IC 95%)</i>
10%	0,89 (82,28-96,54)	0,61 (47,03-74,40)	80% (65,75 -92,39)	78% (68,78-86,32)
20%	0,82 (73,66-91,05)	0,71 (58,70-84,15)	73% (60,05-85,41)	82% (72,59-90,20)
29%	0,80 (70,91-89,09)	0,79 (66,93-90,21)	72% (60,06-84,2)	85% (76,55-93,45)
40%	0,73 (55,22-76,55)	0,79 (71,22-93,07)	61% (49,65-73,02)	85% (75,44-94,26)
60%	0,66 (51,46-73,24)	0,82 (75,66-95,77)	60% (49,64-71,36)	87% (77,59-96,18)

VPN: Valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo.

Como puede observarse en la tabla anterior, el **incremento en el valor basal de BNP en un 29%** ha sido el de mayor exactitud como indicativo de una reagudización cardiaca en pacientes ancianos con IC.

Por otro lado, con el objetivo de obtener un efecto ajustado del punto de corte seleccionado (>29%) para la variable cambio relativo de BNP, se aplicó un modelo de regresión logística (con variable dependiente, periodo CD) ajustado por el IMC y MDRD. Los sujetos con un cambio relativo superior al 29% presentaron una mayor

probabilidad de ser CD, tras ajustar por IMC y MDRD (OR: 16,1 IC 95%:6,5-40,5);
p<0,001).



Discusión

1. Introducción

La IC es un problema sanitario de gran magnitud, estrechamente relacionado con el envejecimiento de la población ^(6,7). En España se estima que en el momento actual cerca del 2% de la población menor de 60 años padece IC, alcanzándose una prevalencia del 10% en los mayores de 70 años. Es, además, responsable del 5% de todas las hospitalizaciones, y la principal causa de ingreso en mayores de 65 años, debido a las frecuentes descompensaciones que acontecen en estos pacientes. Por otra parte, la supervivencia es de sólo del 50% a los 5 años del diagnóstico, constituyendo la tercera causa de muerte cardiovascular, por detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular ^(8,11). Teniendo en cuenta el incremento progresivo de la población anciana, su importancia socio-sanitaria en las próximas décadas será aún mucho más relevante.

La descompensación de la IC se define por el desarrollo de nuevos o empeoramiento de signos y los síntomas de la insuficiencia cardíaca como consecuencia del aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. A pesar de esta simple definición, la descompensación de la IC presenta una constelación de signos y síntomas que reflejan etiologías heterogéneas y precipitantes. Además, es conveniente destacar que durante el seguimiento de los pacientes con IC, la frecuencia de recurrencia de descompensaciones cardíacas se estima en torno al 50% a los 6 meses, asociándose una elevada tasa de mortalidad ^(9,127). Ante esta situación se deben tomar medidas preventivas dirigidas no sólo a disminuir la incidencia (actuando sobre los factores de riesgo potenciales de

desarrollar IC ⁽¹²⁸⁾, sino también el número de ingresos por descompensaciones cardíacas, mejorando la monitorización y seguimiento de los pacientes con IC.

Tanto el BNP como el NT-proBNP han sido ampliamente estudiados para su uso en el diagnóstico, estimación de pronóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento en pacientes con IC ⁽⁷²⁾. Muchos autores han demostrado que, tanto la determinación aislada, como la seriada de los niveles de BNP durante el seguimiento del paciente con IC, el BNP es un importante factor pronóstico de nuevos eventos cardíacos y muerte ^(73, 76, 87, 100, 104, 129-131). Sin embargo, existen dificultades a la hora de incorporarlo a la práctica clínica, debido en parte a la variabilidad inter e intraindividual que presentan en pacientes con IC crónica ⁽⁷²⁾.

Conceptualmente, el BNP durante una descompensación de la IC (“*wet*” BNP), es el resultado de la suma del BNP basal cuando el paciente con IC está estable clínicamente (“*dry*” BNP), y el aumento de BNP que se produce como consecuencia de una sobrecarga de volumen en una descompensación de la IC ^(34,38,132). Como se ha mencionado anteriormente, muchos han sido los autores que han evaluado el factor pronóstico del BNP para nuevos eventos cardíacos y mortalidad. Sin embargo, en la literatura no se recogen estudios que evalúen el cambio de los niveles basales de BNP cuando se produce una descompensación de la IC, como es el caso de este trabajo. Esto podría ser de gran utilidad en la identificación temprana de reagudizaciones, en pacientes ancianos con IC y otras comorbilidades asociadas. Con ello, se podrían evitar o reducir el número de ingresos hospitalarios y mejorar la calidad de vida de los pacientes, por esta causa ^(51,71).

Por lo tanto, el **objetivo** de este trabajo fue la evaluación de los valores aislados de BNP en situación clínica estable y en descompensación de la IC de pacientes ancianos, y otras comorbilidades asociadas, así como los cambios que sufren las concentraciones plasmáticas basales de BNP ("dry" BNP) cuando se produce una descompensación de la IC vs cuando se el paciente se mantiene estable clínicamente, con el fin de ver su posible utilidad en el manejo de las descompensaciones de la IC. En esta línea los hallazgos más relevantes fueron los siguientes:

Primero, este estudio muestra que las concentraciones plasmáticas de BNP fueron significativamente mayores cuando se produce una descompensación de la IC que cuando los pacientes se mantienen estables clínicamente (**mediana 722,50 pg/mL vs 310,00 pg/mL**, $p < 0,0001$). Se aplicó un modelo de regresión lineal múltiple modelada a través de GEE (que tiene en cuenta las variaciones dentro de un mismo individuo) ajustando por otras variables que pueden afectar al BNP como son la edad, sexo, función renal e IMC. Aún así, seguía existiendo diferencias significativas entre las concentraciones de BNP en episodios de reagudización y de estabilidad clínica. Además, la potencia obtenida al comparar las diferencias entre episodios de descompensación de la IC y visitas estables, es del 99%, por lo que tenemos suficiente potencia estadística para poder detectar diferencias (>80%).

Segundo, con respecto a los cambios relativos producidos durante el seguimiento de los pacientes, el porcentaje de cambio del BNP basal se incrementa considerablemente cuando se produce una descompensación de la IC (**media 138%, mediana 85%**), con respecto a los pacientes que permanecen estables clínicamente

(*media 16%, mediana 0%*). Las diferencias entre ambos grupos son estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

Tercero, se obtuvo un punto de corte de BNP de **400 ng/mL** para la identificación de una descompensación de la IC en una medida aislada, en pacientes ancianos con IC, con una **sensibilidad del 68%** y **especificidad del 60%**, y un **área bajo la curva de $0,71 \pm 0,03$** , con un **intervalo de confianza de 0,665-0,76**. El valor predictivo negativo (VPN) fue de 72% y el valor predictivo positivo (VPP) de 56%.

Cuarto, se obtuvo un punto de corte de **29% de incremento del BNP** para la identificación de una descompensación de la IC en pacientes ancianos, con una **sensibilidad del 80%** y una **especificidad del 79%** y un **área bajo la curva de $0,83 \pm 0,04$** , con un **intervalo de confianza de 0,76-0,90**. El valor predictivo negativo (VPN) fue de 72 % y el valor predictivo positivo (VPP) de 85%.

Se responde así a la hipótesis de nuestro estudio, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las determinaciones de las concentraciones plasmáticas de BNP y sus cambios relativos con respecto al BNP basal cuando los pacientes pasan de una situación estable clínicamente a una reagudización cardiaca. Por lo tanto, resultan útiles en el seguimiento y podrían serlo en la identificación precoz de reagudizaciones en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) y de edad avanzada en seguimiento ambulatorio. Esta celeridad en el diagnóstico de descompensación permitirá al médico establecer un tratamiento adecuado que pueda evitar un posterior ingreso hospitalario.

2. Importancia de medidas seriadas de BNP y los cambios en el BNP basal durante la monitorización de pacientes ancianos con IC.

Tanto en nuestro estudio como en otros, queda patente la importancia de la monitorización de los niveles plasmáticos de BNP en pacientes con IC, aunque muchos trabajos recogidos en la literatura no están enfocados, como en nuestro caso, a la evaluación de los cambios de BNP basal en reagudizaciones y en estabilidad de la IC, y su utilidad en la identificación de descompensaciones de la IC. Sin embargo, con ellos queda ampliamente demostrada la capacidad del BNP como factor pronóstico de la progresión de la enfermedad, para la estratificación del riesgo de mortalidad, y para el riesgo de sufrir nuevos eventos cardíacos ^(99,100, 130, 133). Se muestra una correlación significativa de una sólo **medida de BNP basal**, por un lado con la supervivencia, y por otro, con el riesgo de sufrir una nueva descompensación de la IC en pacientes con IC moderada y seguidos de manera ambulatoria ^(90,91). Posteriormente, otros estudios muestran no sólo el uso de una única medida basal de BNP, sino además el uso de **medidas seriadas en pacientes con IC estable**. Se comprobó que aquellos pacientes con un BNP basal superior a la mediana de la población estudiada tenían mayor riesgo de nuevos eventos que los individuos que se mantenían por debajo de la mediana (97 pg/mL) ^(76, 92) 260 pg/mL ⁽⁹³⁾. También se objetivó que los pacientes en los que el BNP aumentaba a lo largo del seguimiento eran los que mayor riesgo de eventos presentaban, mientras que en los que el BNP disminuía lo hacía también el riesgo ^(76, 92, 97). Así, los pacientes con un incremento de BNP >30% son los que mayor riesgo de presentar eventos tenían, mientras que los que mostraban una disminución de BNP de >45% eran los que menor riesgo

presentaban, siendo la diferencia entre ambos estadísticamente significativa ⁽⁷⁶⁾. Cabe resaltar, aunque no indiquen exactamente lo mismo, la coincidencia entre el estudio citado con anterioridad para el que un incremento del BNP basal de más del 30% es indicador de un mayor riesgo de eventos, con nuestro mejor punto de corte para la identificación de una descompensación de la IC que es de un aumento del BNP basal de un 29%.

Tan importante parece ser la monitorización del BNP en pacientes con IC, que en un estudio posterior ⁽⁴⁹⁾ evaluó el valor pronóstico del BNP en pacientes con riesgo de padecer IC (estado A y B según la clasificación de la ACC/AHA). En él, los estados A/B con BNP elevados (>100 pg/mL) tuvieron el mismo o incluso mayor riesgo de eventos que los pacientes en estados C/D bajos (<100 pg/mL). De hecho, el pronóstico para pacientes con bajos niveles de BNP (<100 pg/mL) en estado A/B no presentaron diferencias significativas con los estados C/D con bajos niveles de BNP (<100 pg/mL), lo que sugiere la importancia de obtener BNP basal incluso en pacientes con riesgo de padecer IC.

El BNP también ha destacado por su importancia a nivel pronóstico tras una reagudización cardiaca. En esta línea se han evaluado las medidas de BNP tanto al ingreso por descompensación aguda de IC, como los valores después de un tratamiento adecuado, y los cambios en el BNP durante la hospitalización. Así, se ha comprobado que el BNP en el ingreso es un fuerte predictor de nuevos eventos, siendo mayor el riesgo cuanto mayor son las concentraciones de éste ^(73, 99, 100, 130, 133). Por otro lado, valores altos de BNP después de la aplicación de un tratamiento adecuado, podían constituir un factor de riesgo de pronta readmisión o muerte

debida a IC ^(88, 101, 104), siendo en algunos casos mejor el valor pronóstico del BNP en el momento del ingreso ⁽⁷⁴⁾. Por último, una reducción significativa de los valores de BNP desde el momento del ingreso hasta el momento del alta médica, es un signo de buen pronóstico, mientras que una disminución poco marcada e incluso aumentos de los valores de BNP, indican un peor pronóstico ^(93,105, 106, 107, 108, 109, 110, 113, 134). De dichos estudios se obtiene un amplio rango de porcentajes que van desde una disminución del 26% al 50%, para los pacientes que tras una reagudización de la IC presentan un mejor pronóstico, a un aumento desde el 15% al 56% del BNP para los pacientes que mayor riesgo tienen de padecer nuevos eventos después de una reagudización cardiaca.

Como se puede comprobar, por lo expuesto en este apartado, el BNP juega un papel muy útil en la monitorización del paciente con IC. Hasta la fecha lo que más se ha estudiado es su función como factor pronóstico y todo indica que es un buen medidor del riesgo para nuevos eventos y mortalidad. Sin embargo, no ha sido posible establecer puntos de cortes universales, debido probablemente a múltiples causas como las diferencias metodológicas entre los estudios, los factores que pueden afectar a las concentraciones plasmáticas de BNP, y/o a las variaciones biológicas.

En nuestro trabajo se ha abordado la importancia en la monitorización del BNP en pacientes con IC, pero desde una perspectiva diferente a los estudios mencionados con anterioridad, la de evaluar los cambios en el BNP basal cuando un paciente se mantiene clínicamente estable o cuando sufre una descompensación de la IC, y su

posible utilidad en la identificación de una nueva descompensación de la IC. El análisis de estos datos los exponemos a continuación.

3. Características y comorbilidades de la población de estudio

Las **comorbilidades** presentes en los pacientes con IC afectan, tanto al pronóstico como al tratamiento del paciente con IC. Muchas de estas comorbilidades son a su vez el origen de la IC. Así, por ejemplo, la *hipertensión arterial* es la más frecuente, tanto en la IC sistólica como en la IC con fracción de eyección conservada. La *enfermedad coronaria* conduce a la IC por varios mecanismos, como es la necrosis después de un IAM, o bien por infarto de pequeñas regiones que conllevan a disfunción de la contracción, remodelado, e hipertrofia del miocito. Los pacientes con *diabetes mellitus* tienen un riesgo más elevado de padecer IC, presentando además una mayor mortalidad. Las *arritmias ventriculares* y *auriculares* pueden también estar implicadas en las causas de IC. Son muchos los factores que pueden contribuir a las arritmias, como la enfermedad isquémica, anomalías electrofisiológicas, hipertrofia miocárdica y la activación de numerosos sistemas neurohormonales. Otras comorbilidades importantes son las enfermedades pulmonares, disfunción cognitiva, depresión, anemia, enfermedad renal crónica y artritis. Todas ellas añaden complejidad a la monitorización y tratamiento de la IC⁽⁶⁾.

Por otro lado, debemos destacar el hecho de que estas patologías asociadas influyen directa o indirectamente en las concentraciones plasmáticas de BNP tanto en situación basal como en una reagudización. En nuestro estudio el número de **comorbilidades** es elevado, debido a que la población proviene de una consulta especializada en IC y riesgo cardiovascular del anciano. Así observamos que un 78.5 % de los pacientes tiene entre cuatro y siete comorbilidades asociadas, un 16.8%

tiene tres y sólo el 4.7% tiene dos comorbilidades asociadas, por lo que podemos observar una gran **variabilidad interindividual** en los valores de BNP en situación de estabilidad clínica, tal y como observamos en la siguiente figura (media 443pg/mL , desviación típica de 422pg/mL y percentiles 25 y 75 de 169 y 581pg/mL , respectivamente). Esto es indicativo de que cada individuo tiene un valor propio de BNP basal y que este a su vez es reflejo de los múltiples factores que lo condicionan. Por ello, resulta complicado encontrar puntos de corte universales que nos sirvan en la práctica clínica habitual.

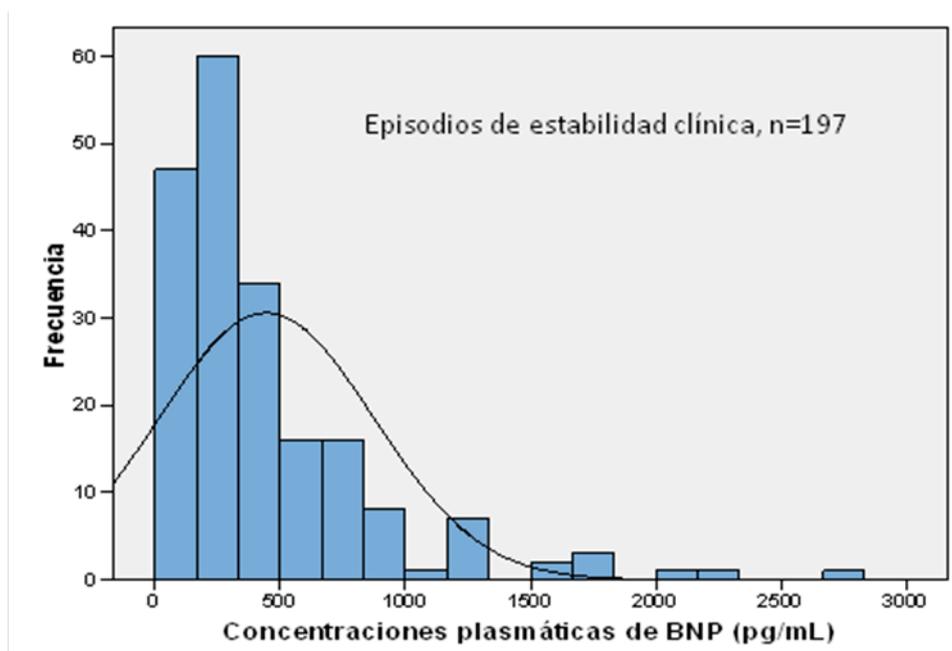


Figura 19. *Histograma de frecuencias de las concentraciones plasmáticas de BNP en los episodios de estabilidad clínica.*

A continuación se detallan las características más relevantes de nuestra población, y cómo influyen en las concentraciones de BNP.

El hecho de tener una **edad avanzada** ha demostrado ser un factor que aumenta los valores de BNP ⁽⁸⁹⁾, como ocurre también en nuestro estudio, donde por cada aumento de un año de edad la razón de medias de BNP se incrementa 1,5 veces. Aunque todavía no se ha dilucidado la causa, se ha sugerido que podría deberse a alteraciones en la función y estructura cardíaca, como la fibrosis miocárdica y la disfunción diastólica, no detectables con las técnicas actuales ⁽¹³⁵⁾. Otro estudio también sugiere que con la edad disminuye el aclaramiento del receptor tipo C ⁽¹³⁶⁾. Además, no hay que olvidar que con la edad aumenta el número de comorbilidades entre las que se incluye la función renal que también pueden causar un aumento de los valores de BNP en ancianos ⁽¹³⁷⁾. Nuestra población de estudio presenta edad avanzada, con una media de edad de 81,6±6,1 años, pudiendo afectar a las concentraciones de BNP, y encontrarse persistentemente elevadas a pesar de un tratamiento adecuado.

Por otro lado, el 60 % de la población del presente trabajo **son mujeres**. En la bibliografía se describe que el sexo femenino a cualquier edad se ha relacionado con aumentos en los valores de BNP y de NT-proBNP ^(75,89). En nuestro estudio, se observa que las mujeres presentan un aumento relativo con respecto a los hombres de un 16% de los valores de BNP, aunque este cambio no se muestra estadísticamente significativo. Sin embargo, la razón de estas mayores concentraciones de BNP tampoco es conocida. Se piensa que los estrógenos pueden jugar algún papel debido a que en un estudio se observa que mujeres mayores tratadas con terapia hormonal sustitutiva presentaron concentraciones mayores de BNP que las que no estaban en terapia ⁽¹³⁵⁾. No obstante, en un estudio similar, el uso de estrógenos tuvo un mínimo efecto sobre las concentraciones de NT-

proBNP⁽¹³⁸⁾. Otro trabajo sugiere que son los niveles de testosterona libre, y no los estrógenos, los que se relacionan de forma independiente e inversamente proporcional a los valores de BNP⁽¹³⁹⁾.

Además, hay que destacar las diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la frecuencia de comorbilidades asociadas. Así pues, en el caso de mujeres hemos observado que aparecen con mayor frecuencia la fibrilación auricular, la obesidad y la anemia, mientras que en los hombres son el tabaquismo, EPOC, y la cardiomiopatía isquémica.

Entre dichas comorbilidades se encuentra la **hipertensión arterial (HTA)**, que en nuestro estudio alcanza hasta un 90%. Existen numerosas evidencias de que los valores de NT-proBNP y de BNP aumentan en sujetos con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda^(61,89,140), incluso en sujetos hipertensos sin disfunción ventricular sistólica⁽¹⁴¹⁾.

También se ha visto que las arritmias supraventriculares, como la **fibrilación auricular (FA)**, se relacionan con valores más altos de BNP, incluso en pacientes que no padecen IC^(48, 142). Por otro lado, la incidencia de FA en la población general se estima que está en 1-3% y que su prevalencia aumenta con la edad⁽³⁰⁾. Sin embargo, esta incidencia es mucho mayor en pacientes con IC, que puede llegar en torno al 30%⁽¹⁴³⁾. En nuestro estudio esta incidencia es aún mayor, de un 53,7%, lo que puede deberse, por un lado, a que se trata de una población anciana, y por otro, al alto porcentaje de mujeres presentes en nuestra población. Además, podemos observar un discreto aumento de la FA en las visitas de descompensación con

respecto a las visitas estables, que aunque no es estadísticamente significativo, puede ser indicativo de que sea el factor precipitante de una reagudización cardiaca en muchos de los casos. Esto no es de extrañar teniendo en cuenta que tanto la FA rápida como la propia caída en FA (por la pérdida de contracción auricular tan importante en el llenado ventricular en el paciente anciano) pueden precipitar el desarrollo de IC.

Otra de las comorbilidades que observamos con una alta prevalencia en nuestro estudio es la **Diabetes Mellitus (DM)**, la cual padecen un 41,7% de los pacientes. Esto concuerda con el hecho de que la DM se estima que tiene una prevalencia entre pacientes con IC entre un 20-40% ⁽¹⁴⁴⁾. La DM es un factor que predispone al desarrollo de IC en edades más tempranas que los pacientes que no presentan DM ⁽¹⁴⁵⁾. En estudios de población se ha visto que los niveles de BNP son mayores en pacientes con DM que sin la enfermedad ⁽¹⁴⁶⁾. Por otro lado, hay que tener en cuenta el hecho de que la DM a su vez, se asocia con frecuencia a enfermedad renal y/o a obesidad, por lo que los niveles de BNP pueden incrementar o disminuir, respectivamente, de manera independiente ⁽⁵³⁾.

Muchos estudios han documentado que los niveles de BNP varían inversamente con el **índice de masa corporal (IMC)** aunque el mecanismo fisiopatológico es todavía desconocido ^(49, 75, 147). En este estudio también se encuentran resultados similares, obteniendo que para cada unidad (kg/m^2) que aumente el IMC, el BNP presenta una reducción relativa de medias del 3%. Esta relación se ha observado en individuos con y sin IC, y además los individuos obesos tienen mayor riesgo de padecer IC ⁽¹⁴⁸⁾. Se ha observado que la influencia de la obesidad en los valores de

BNP es independiente de la hipertensión y de la diabetes, comorbilidades que aparecen con frecuencia asociadas⁽¹⁴⁹⁾. Un estudio preliminar sugirió que el aparente aumento del número de receptores tipo C en los adipocitos podría ser la causa de que disminuyera la concentración de BNP en pacientes obesos⁽¹⁵⁰⁾. Sin embargo, estudios posteriores no han apoyado esta teoría. En uno de ellos se encuentra una correlación mayor entre el BNP y la masa magra, que entre el BNP y la masa grasa⁽¹⁵¹⁾. En esta línea, existe otro trabajo que sugiere que la asociación entre un IMC elevado y la cantidad de masa magra con los valores de BNP puede estar mediada por la testosterona^(139, 152). En otro trabajo, se encuentra la misma correlación negativa entre el IMC y el NT-proBNP, a pesar del hecho de que el NT-proBNP no es aclarado a través de los receptores tipo C⁽¹⁵³⁾. Por otro lado, van Kimmenade et al, mostraron que en pacientes obesos a los que se les practicó cirugía bariátrica, tanto el BNP como el NT-proBNP aumentaron después de la misma, lo que sugiere que la obesidad suprime, de algún modo, la producción de BNP⁽¹⁵⁴⁾. A pesar de que en los obesos los niveles de BNP y NT-proBNP sean más bajos, éstos siguen manteniendo la capacidad pronóstica⁽¹⁵⁵⁾, por lo que se ha sugerido que en pacientes con IMC elevado, se usen puntos de cortes de BNP menores para el diagnóstico de IC^(49, 156).

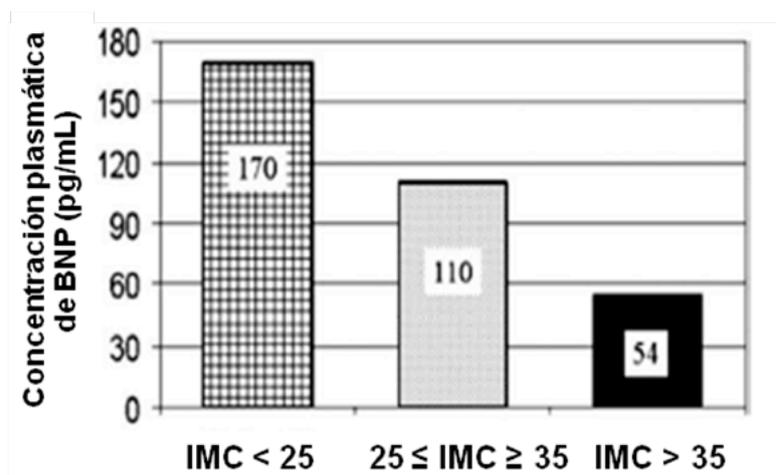


Figura 20. En esta figura se muestra los puntos de corte para el diagnóstico de IC para cada grupo en función del IMC (kg/m²). Con unas especificidad del 90% y sensibilidad de al menos 70% para los 3 grupos ⁽⁴⁹⁾.

En nuestra población en la que el número de pacientes con obesidad es del 44,6%, y en la que este porcentaje aumenta hasta el 80,2 % si se añade los pacientes con sobrepeso, los valores de BNP podrían verse disminuidos por dicha causa. De hecho al aplicar el modelo de regresión múltiple ajustando por la edad, sexo, función renal e IMC para observar la diferencia real de los valores de BNP en episodios de descompensación de la IC y episodios de estabilidad clínica, se observó que el único factor confusor era el IMC. A pesar de ello, las diferencias de los valores de BNP entre episodios continuaba siendo significativas.

La relación entre la **función renal** y las concentraciones de BNP es compleja. Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) suelen presentar mayor presión arterial, hipervolemia, y mayor masa ventricular. Todo ello puede conducir a un aumento fisiológico del BNP por estimulación de su secreción, o debido a una

disminución en la filtración renal o del aclaramiento a través de los receptores tipo C y endopeptidasas del tejido renal. La IR crónica provoca por lo tanto un aumento tanto del BNP y NT-proBNP, lo cual se refleja en nuestro estudio donde se obtiene que por cada unidad de aumento de la tasa de filtrado glomerular el BNP se incrementa en una media relativa de 1,14%. En el estudio de Vickery et al., se muestra que una disminución de la función renal aumenta los niveles de BNP en pacientes que no padecen IC ⁽⁴³⁾. Otros han encontrado la misma relación en pacientes con IC, donde los niveles de BNP parecen aumentar cuando la tasa de filtración glomerular estimada (GFRe) es menor a 60 ml/min/1,7m² ⁽¹⁵⁷⁾. El estudio realizado por McCullough et al. sugiere un aumento del punto de corte de BNP de 100 a 200 pg/mL para pacientes con IRC (GFRe < 60 ml/min/1.73m²). Usando esta aproximación, parece que el BNP mantiene un alto nivel diagnóstico con un área bajo la curva mayor de 0.80 ⁽¹⁵⁸⁾. El aclaramiento del NT-proBNP, al no estar mediado por los receptores tipo C ni las endopeptidasas, puede ser más sensible que el BNP a la reducción del filtrado renal. En un estudio realizado en pacientes con disnea, hubo una correlación mayor entre el GFR y los niveles de NT-proBNP, que con los niveles de BNP ⁽¹⁵⁹⁾. Dada la mayor correlación del NT-proBNP con la función renal, la interpretación de sus valores en pacientes con IC puede ser más compleja que para el BNP. Otro estudio realizado con 2784 pacientes mostró que para valores de GFR \geq 90 ml/min/1.73m², ni el BNP ni el NT-proBNP están asociados con la GFRe. Sin embargo, en pacientes con GFR < 90 ml/min/1.73m², ambos aumentan exponencialmente con la disminución del GFRe, y en pacientes con disfunción renal, la proporción de incremento del NT-proBNP es aproximadamente del doble que para el BNP con la disminución de la GFRe ⁽¹⁵¹⁾. En nuestra población, el 98% posee tasas de filtrados glomerulares inferiores a 60 ml/min/1,73 m², por lo

este factor puede también contribuir a que los valores de BNP se encuentren más elevados.

Por otro lado, a la hora de interpretar los valores de BNP, debemos tener en cuenta que éstos se elevan a medida que avanza la **clase funcional de la NYHA**. Dado que la clase funcional hace referencia a los diferentes grados de evolución de la IC, cabe esperar que a peor clase funcional, más elevados se encuentren las concentraciones plasmáticas de BNP. Estas diferencias de los valores de BNP con el grado funcional de la NYHA han sido observadas en nuestro estudio (figura 21B) y por otros autores ^(55, 56, 57, 160) siendo además estadísticamente significativas, como se puede observar en la figura 21A ⁽⁵⁵⁾. En el trabajo de Blondé-Cynober et al, realizado en este caso en pacientes ancianos también se encuentran estas diferencias ⁽¹⁶¹⁾.

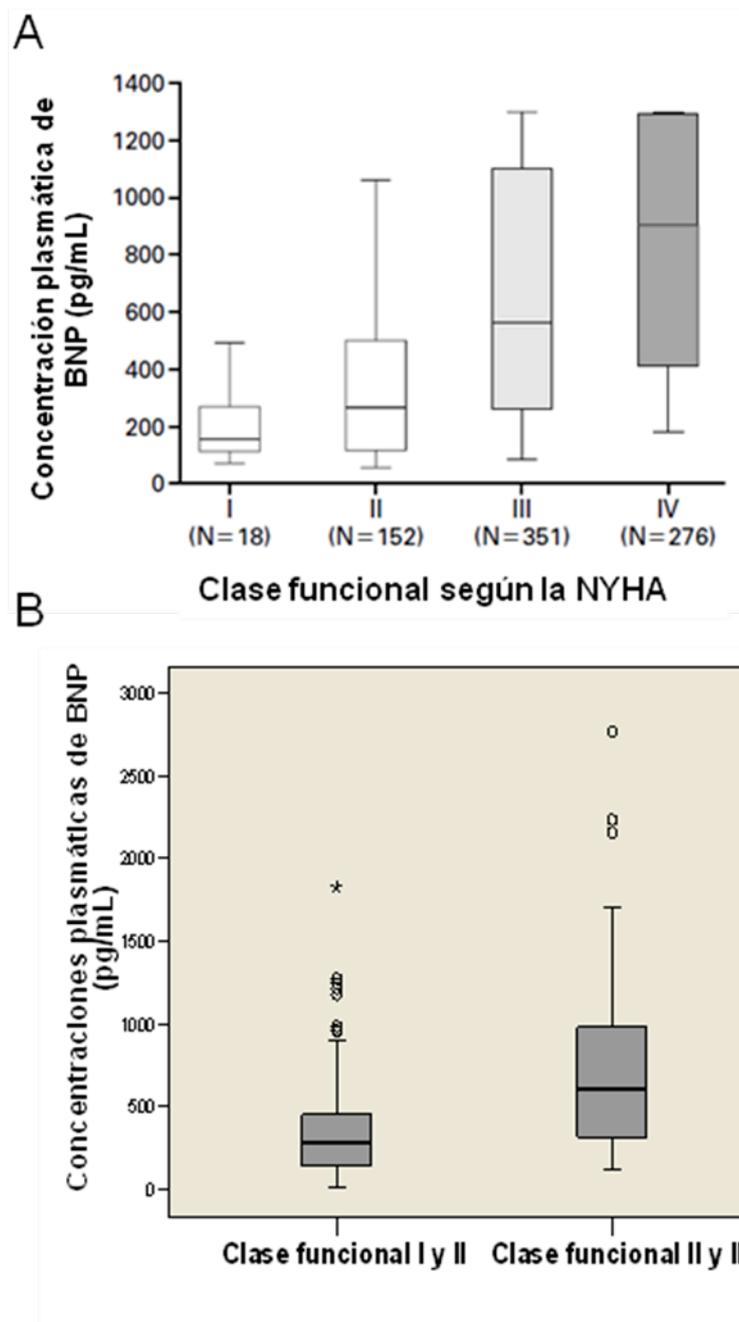


Figura 21. Diagrama de cajas donde se muestran las medianas de BNP entre los pacientes para cada una de las clases funcionales de la New York Heart Association Classifications A (55) y B el presente estudio, donde se agrupa la clase I-II y la III-IV.

En cuanto a los **datos ecocardiográficos** recogidos en la visita basal, cabe destacar que casi el 70% de los pacientes tienen una fracción de eyección preservada. Este tipo de insuficiencia cardiaca es la que más afecta a enfermos de edad avanzada de sexo femenino, factores que definen bien el grupo de pacientes de esta investigación ⁽¹⁶²⁾.

Por último, no podemos obviar el **tratamiento** de los pacientes con IC. En términos de IC crónica, está claramente establecido que las terapias beneficiosas, como son los diuréticos, iECAs, ARA II, b-bloqueante, antagonistas de la aldosterona y nesiritide, disminuyen las concentraciones, tanto de BNP, como de NT-proBNP. Incluso, se ha postulado usar los valores de BNP como diana terapéutica, obteniéndose resultados positivos ^(89, 116, 117). El tratamiento adecuado requiere la combinación de diferentes fármacos en pauta y dosificación secuencial. Además, exigen una estrecha monitorización por sus efectos secundarios e interacciones, sobre todo al principio y hasta que se alcanza la estabilidad del paciente. Esta complejidad es especialmente relevante en el anciano, no sólo por la mayor frecuencia de efectos secundarios, sino también por el escaso conocimiento científico que existe del tratamiento de la IC en esta población. Tampoco existe mucha evidencia acerca del tratamiento en pacientes con fracción de eyección preservada, que es a su vez el modelo predominante en el enfermo de edad avanzada y de nuestra población a estudio ⁽¹⁶³⁾. En líneas generales, la secuencia terapéutica para el tratamiento de la IC se suele iniciar con los IECAs hasta alcanzar la dosis máxima terapéutica o tolerada y posteriormente se introducirá el β -bloqueante, tal y cómo podemos observar en nuestro trabajo, donde aumenta el porcentaje de pacientes tratados con B-bloqueantes y sus dosis. Sin embargo, para los IECAs,

ARAI, diuréticos y antagonistas del calcio, el porcentaje de pacientes tratados permanece más o menos constante. También aumentan los pacientes tratados con antagonistas de la aldosterona, los cuáles pueden haberse añadido tras un episodio agudo de IC o por disminución de la FE. Prácticamente la totalidad de los pacientes están tratados con diuréticos no ahorradores de potasio (*93% al inicio y 95% al final del seguimiento*), observándose un aumento de las dosis durante el seguimiento del paciente. A pesar de recomendarse la dosis mínima, vemos cómo es necesario aumentarla para el control de los síntomas congestivos ^(4, 6, 9).

Según lo expuesto en este apartado, existen multitud de factores y comorbilidades que pueden afectar a las concentraciones de BNP incluso cuando el paciente se encuentra estable clínicamente. Así, la interacción de estos factores determina el valor de BNP en estado basal, y que será distinto para cada individuo. Si además se tiene en cuenta que nuestra muestra es la de una población anciana con varias comorbilidades asociadas (un 78.5% tiene entre 4 y 7 comorbilidades y sólo el 4.7% tiene 2), se explica el hecho de la gran **variabilidad interindividual**, o lo que es lo mismo a las diferencias en el punto de equilibrio de los componentes de los fluidos biológicos entre las distintas personas.

Esta gran variación interindividual, es en parte responsable de la dificultad en la obtención de puntos de cortes universales del BNP como factor pronóstico del paciente con IC, tal y como se aprecia en los trabajos que aparecen en la literatura, expuestos anteriormente.

En nuestro trabajo, debido a que se obtuvieron datos de BNP basal o seco de todos los pacientes, no sólo se evaluaron los valores de BNP aislados en función de si el paciente tiene o no una reagudización cardíaca, sino que además se estudió los cambios que sufre el BNP seco o basal, durante el seguimiento del paciente. Con el estudio de los cambios relativos de BNP se pretende minimizar el efecto de la variabilidad interindividual, que como ya se ha expuesto con anterioridad es muy amplia. Así, se obtuvieron cambios relativos de BNP basal en el caso de sufrir una descompensación de la IC o en el caso de mantenerse estable, y obtener a partir de ellos el mejor punto de corte que identifique una reagudización cardíaca. Bajo esta premisa se consiguió obtener un punto de corte con una mejor sensibilidad y especificidad para la detección de una reagudización cardíaca, que usando valores absolutos.

4. Variaciones intraindividuales en los valores de BNP

Hasta ahora, se ha comentado la gran variabilidad que tienen los valores de BNP a nivel interindividual, debido a las diferentes comorbilidades que pueden afectar a cada uno de estos pacientes, y que influyen a su vez en las concentraciones de dicho péptido. Pero la interpretación de los valores de BNP requiere conocer también la variabilidad biológica de estos péptidos a nivel intraindividual, o lo que es lo mismo la fluctuación de la concentración de BNP alrededor de un punto de equilibrio homeostático, dentro de cada individuo, lo cual es importantísimo para una correcta interpretación de medidas seriadas de BNP. Algunos autores han estudiado dicha variabilidad biológica, tanto en personas sanas, como en pacientes con IC, a través del coeficiente de variación individual ($CV_i = (CV_t^2 - CV_a^2)^{1/2}$, donde CV_t y CV_a son los coeficientes de variación total y analítico) y los valores de referencia de cambio (VRC), que es el valor mínimo de cambio analítico estadísticamente significativo entre dos resultados para considerar que provienen de dos muestras de concentración distintas, combinado la variación biológica y la analítica ($VRC = Z * 2^{1/2} * (CV_a^2 + CV_i^2)^{1/2}$, donde $z=1.96$ para una probabilidad de cambio del 95%, CV_a coeficiente de variación analítica y CV_i coeficiente de variación biológico) (164;165).

En una revisión llevada a cabo por un panel de expertos ⁽⁷²⁾, proponen que un aumento del BNP de 50% con respecto al basal, y acompañado de los correspondientes síntomas y signos clínicos, confirman un episodio de descompensación, mientras que un aumento de menos del 25% puede deberse a las propias variaciones biológicas o cambios en la función renal. Dicho algoritmo se basa

precisamente en que los cambios en las medidas seriadas de BNP, durante el seguimiento de un paciente, debe sobrepasar dichos coeficientes (VRC) para que se consideren como cambios significativos clínicamente. Para ello, revisaron los trabajos realizados en esta línea, tanto en pacientes sanos como en pacientes con IC estable, observando un amplio rango de coeficientes de variación intraindividuo entre semanas que van desde un 25% hasta un 44%⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁸⁾.

Sin embargo, otros estudios han mostrado unos VRC y CV más bajos en pacientes con IC. Así, Schou et⁽¹⁶⁵⁾ al obtuvieron un VRC del 15% entre semanas, y en otro estudio más reciente realizado en 133 pacientes con IC estable, se obtuvo un CV del 22% para un intervalo de 2 meses. En este caso las condiciones de estabilidad fueron que la clase funcional NYHA y la fracción de eyección permanecieran constantes⁽⁹⁷⁾.

Como se puede observar en estos estudios publicados que evalúan la variación biológica intraindividuo del BNP tanto en sujetos sanos como en sujetos con BNP estables, los rangos de variación de los CV y VRC son muy amplios. Estos estudios pueden presentar diferentes características metodológicas (analíticos, tamaños muestrales, seguimiento, número de determinaciones, definiciones clínicas de estabilidad) que hace que no sean directamente comparables. Además, el hecho de que estos estudios asuman que la no variación en los síntomas clínicos significa que el estado cardíaco permanece estable, crea cierta incertidumbre acerca de estas estimaciones. De hecho, el cambio en la función renal o cardíaca que no se traduzca a un cambio clínico, puede afectar a las concentraciones de BNP y ayudar a la identificación temprana de una descompensación. Por ese lado, hay que decir a favor

de nuestro estudio, que los periodos de estabilidad (CC) han sido definidos por dos especialistas en IC, y que además se comprobó la no existencia de variaciones significativas en el IMC, MDRD o la clase funcional según la NYHA (datos no mostrados).

En nuestro trabajo no se han calculado CV ni VRC, ya que para ello es necesario realizar estudios prospectivos y protocolos específicos. Lo que se ha evaluado es el porcentaje de cambio en el BNP basal que es lo que realmente interesa en la práctica clínica diaria. En nuestro caso lo se puede observar es que los pacientes que se mantienen estables entre dos visitas, la media y mediana del porcentaje de cambio es baja, como podemos observar también en otros estudios. Por ejemplo Lee et al ⁽¹⁶⁹⁾ mostraron que el BNP no cambia en pacientes con IC seguidos de manera ambulatoria y para los que la clase funcional de la NYHA se mantenía constante (-1%.±10%). En el estudio realizado por Schou et al ⁽¹⁶⁵⁾ en pacientes con IC estables, se obtuvo una media y mediana del porcentaje de cambio de BNP entre el primer y el séptimo día del 13% y del 2%, respectivamente. Estos resultados están en concordancia con los nuestros ya que en los pacientes que permanecían estables entre visitas la media y mediana del porcentaje de cambio del BNP fue del 16% y del 0%, respectivamente.

En nuestro estudio además se ha evaluado el cambio en el BNP basal cuando el paciente sufre una descompensación de la IC. En este caso, y según el significado de la variabilidad biológica, nuestro cambio real en el BNP en pacientes que sufren una descompensación de la IC supera en cualquier caso los CV y RCV encontrados en la literatura, siendo la media de 138% y la mediana del 85%. Además, el punto de

corte derivado de los cambios de BNP y que mejor diferencia una descompensación de la IC de un paciente que continua estable es de un incremento del 30% del BNP basal, que también es superior a los RCV y CV obtenidos en varios de los estudios señalados ⁽¹⁶⁵⁾.

5. Reagudizaciones de la IC

Un paciente con IC, puede sufrir descompensaciones o exacerbaciones de esta debida a múltiples causas. La clínica se caracteriza por un aumento de disnea asociado a una rápida acumulación de líquido dentro del espacio alveolar e intersticial de los pulmones. Para su diagnóstico se usa una constelación de signos y síntomas clínicos, entre los que destacan la tos, disnea y fatiga. En el presente trabajo tanto en los episodios de reagudización, como en los de estabilidad clínica, se han recogido datos de los signos y síntomas clínicos así como otras pruebas diagnósticas (tablas 16-20). Cabe destacar, que tras realizar un análisis de regresión logística de todas estas variables recogidas en cada visita, las que se ha visto que tienen diferencias estadísticamente significativas entre visitas estables y en descompensación de la IC, son la ortopnea, la disnea paroxística nocturna, la aparición de edemas en miembros inferiores, el aumento de la frecuencia cardíaca, la disminución de la saturación de oxígeno, la hiponatremia y la disminución de hemoglobina.

En cuanto a los **signos y síntomas clínicos**, hay que decir que la disnea se ha mostrado en otros estudios como un síntoma bastante sensible, pero poco específico, mientras que el resto parece tener una especificidad mayor pero baja sensibilidad (170).

La prevalencia de **la anemia** entre los pacientes con IC es mayor que la población en general y puede ir desde un 4-55% dependiendo de la población, y aumenta con la progresión de la enfermedad^(171, 172). Sus causas suelen ser

multifactoriales, como la hemodilución, deficiencia de hierro, uso de iECAs, insuficiencia renal y desnutrición en paciente anciano. En este trabajo la presencia de anemia es de un 29% al inicio del seguimiento, siendo este porcentaje superior en mujeres. Al comparar la diferencia de medias de hemoglobina entre episodios de descompensación de la IC o episodios de estabilidad, se observan resultados significativos, siendo menor en el caso de las descompensaciones de la IC. Estos hallazgos concuerdan con lo publicado en la literatura sobre que la presencia de anemia se asocia a un empeoramiento de los síntomas, estado funcional y supervivencia, y que su corrección tiene efectos beneficiosos ⁽¹⁷³⁾. Aunque en estudios iniciales la anemia aparecía como un predictor independiente de mal pronóstico, en posteriores y mayores estudios observacionales controlados por un alto número de posibles variables confusoras, han puesto de manifiesto que la anemia no es un factor independiente como predictor pronóstico ⁽¹⁷⁴⁾.

La **hiponatremia** puede aparecer en el contexto de una IC por la activación de la vasopresina y resto de neurohormonas. En el presente estudio se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de sodio en situación de estabilidad clínica y en descompensación, siendo menores en este último caso. Esto se puede explicar por el hecho el grado de activación hormonal está relacionado generalmente con la gravedad de la función cardíaca, según la fracción de eyección ventricular izquierda o la clase funcional ⁽¹⁷⁵⁾.

El diagnóstico de la reagudización cardíaca se basa, por lo tanto, en un compendio de síntomas y signos clínicos y otros test que carecen de la sensibilidad y especificidad suficientes y que, por lo tanto, precisan de personal muy entrenado en

dicha patología. Esta situación se agrava en el caso de pacientes ancianos debido al alto número de comorbilidades asociadas y en los que muchos de estos signos o síntomas clínicos pueden ser difíciles de interpretar.

6. Utilidad del BNP en la identificación de descompensaciones de la IC.

Las descompensaciones de la IC son causa frecuente de **ingreso hospitalario**, que como es natural, son más importantes cuanto más grave sea dicha reagudización. En España la IC causa alrededor de 80.000 ingresos cada año, lo que supone un 5% del total de los ingresos, siendo la IC la principal causa de hospitalización en mayores de 65 años, al igual que ocurre en el resto de Europa occidental ⁽⁸⁾. Estos datos apuntan a un gasto económico muy importante, estimándose que los costes directos de la IC suponen el 1-2% del presupuesto sanitario de los países desarrollados ^(13, 14). Pero no sólo se debe tener en cuenta el peligro que conlleva una reagudización de IC en sí misma, sino también la recurrencia después de uno de estos episodios, ya que su frecuencia es de un 50% a los 6 meses, y su tasa de mortalidad, elevada ^(93, 127).

Es importante tener en cuenta que, dada la complejidad de esta enfermedad y su tratamiento en pacientes ancianos, se vuelve imprescindible la estrecha monitorización de estos pacientes a través de consultas monográficas o unidades que permitan un seguimiento continuado del enfermo, las cuales pueden disminuir los ingresos hospitalarios ⁽¹⁷⁶⁾. Nuestra población de estudio pertenece a una de estas unidades (UICARV), y en la cual se puede observar que más del 50% de las descompensaciones de la IC que se producen en un año no requieren ingreso hospitalario y se monitorizan a nivel ambulatorio. Con nuestros datos se puede observar la importancia que tiene el seguimiento estrecho en pacientes ancianos con IC, ya que en caso de exacerbación cardiaca se podría evitar el ingreso de algo más de la mitad de los casos.

Como hemos visto hasta ahora, muchos estudios exponen que la monitorización de las concentraciones de BNP puede ser útil para minimizar los eventos adversos y para maximizar la calidad de vida de los pacientes en seguimiento por IC ⁽¹¹⁷⁾. En este estudio observamos que los valores aislados de BNP son mayores en visitas estables que en visitas en descompensación de la IC, y que además, los valores de BNP aumentan con respecto a sus valores basales en los episodios de descompensación de la IC de manera significativa. Por este motivo nos propusimos a analizar los posibles puntos de corte para la identificación de una descompensación de la IC.

El primer punto de corte obtenido fue el que resulta de comparar los valores aislados de BNP en pacientes estables clínicamente y en pacientes en descompensación de la IC. Así, el punto de corte obtenido con los valores absolutos fue de **400 ng/mL**, con una **sensibilidad del 68%** y **especificidad del 60%**, y un **área bajo la curva de 0,71±0,03** (0,665-0,76). En un estudio realizado por Boldanova et al ⁽⁶⁸⁾ se obtuvo un punto de corte similar al nuestro (**403 pg/mL**), para pacientes con histórico previo de IC y para el diagnóstico de descompensación por causa cardíaca, consiguiendo ellos una mejor sensibilidad del 80% y especificidad del 77%. Sin embargo, no se pudo obtener puntos de corte para cambios en los valores de BNP al carecer del dato sobre el BNP basal. En la tabla 27 se observan distintos puntos de corte con sus especificidades, sensibilidades, VPP y VPN. Con el punto de corte de 300 pg/mL se consigue mejorar la sensibilidad con lo que se identificarían a más pacientes con descompensación de la IC, pero a costa de obtener más falsos positivos. Sin embargo, a medida que se aumenta el punto de corte por

encima de los 400 pg/mL se consigue clasificar mejor a los pacientes que se encuentran estables clínicamente a costa de mayor número de falsos negativos.

En la literatura revisada pocos han sido los trabajos realizados en esta línea. De hecho, la revisión realizada por la Sociedad Europea de Cardiología⁽⁷²⁾, que como se ha mencionado anteriormente, propone un algoritmo para pacientes en seguimiento por IC, en el que: un aumento del BNP de 50% con respecto al basal, y acompañado de los correspondientes síntomas y signos clínicos, confirman un episodio de descompensación; mientras que un aumento de menos del 25% puede deberse a las propias variaciones biológicas o cambios en la función renal, dejando una zona gris entre el aumento entre un 25-50% de BNP basal. Sin embargo, estos porcentajes como se ha visto, están basados en los valores de referencia de cambio (VRC) que son el resultado de la variabilidad biológica (hemodinámica, renal, etc.)⁽⁷²⁾ y no en estudios donde se calculen puntos de cortes, cómo se ha realizado en nuestro trabajo. En nuestro estudio los cambios en el BNP en periodos de estabilidad clínica (CC) son menores (media 16% y mediana 0%) y los cambios en el BNP basal cuando el paciente sufre una reagudización (CD) son mayores (media 138% y mediana 85%), que los RCV y CV obtenidos en muchos estudio^(97,165, 166, 167, 168), obteniendo por lo tanto un punto de corte de un aumento del 30% de BNP basal para la identificación de una reagudización cardíaca, por lo que dicho resultado, estaría en concordancia con lo postulado en la revisión de la Sociedad Europea de Cardiología⁽⁷²⁾.

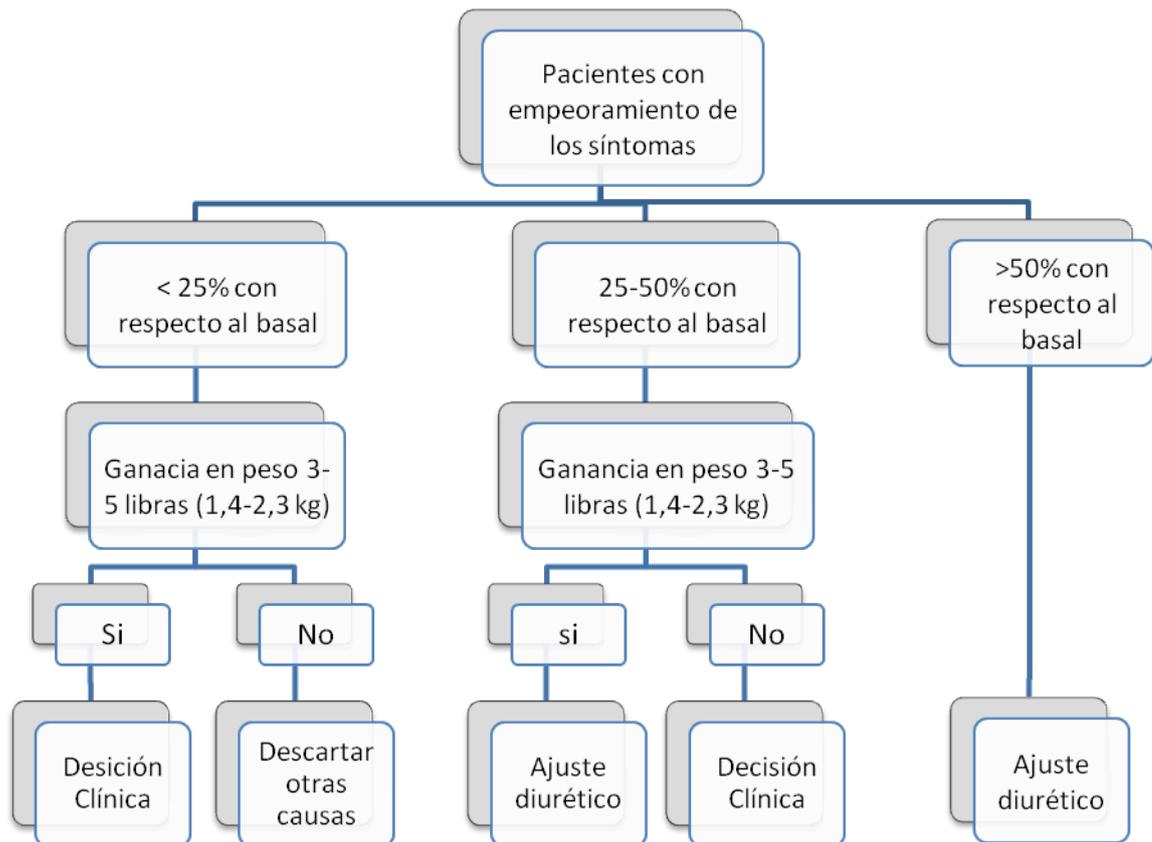


Figura 22. Algoritmo en la monitorización de pacientes ambulatorio ⁽⁷²⁾

El segundo punto de corte obtenido en nuestro estudio es el que resulta de comparar el cambio en el BNP *basal o seco* del paciente cuando se produce una descompensación cardíaca frente a los cambios en el BNP *basal o seco* cuando el paciente se mantiene estable clínicamente, entre dos visitas consecutivas.

Así, un **incremento en el BNP del 29%**, es el que mejor sensibilidad (**80%**) y especificidad (**79%**) rindió para la identificación de una descompensación de la IC (AUC **0,83 ±0,04**). En este caso se observa que la sensibilidad y especificidad mejora con respecto a los valores de BNP aislados obtenidos también en este estudio.

Por lo expuesto anteriormente se comprueba que los puntos de corte de los cambios relativos que se producen en los valores basales de BNP entre dos visitas rinden una mejor capacidad en la identificación de una reagudización cardiaca, que los valores aislados.

En cuanto a los valores predictivos de la curva de valores aislados de BNP, tienen un VPN de 72% y un VPP de 56%, y para cambios relativos, de VPN 72% y un VPP de 85%. Tal y como se puede observar los VPN son iguales en ambos casos, con lo que la probabilidad de que un paciente con un incremento menor al 29%, no tenga una reagudización cardiaca, es similar a la de un paciente con un BNP menor de 400 ng/mL (72%). Sin embargo, la probabilidad de que un paciente con un BNP mayor a 400 ng/mL tenga una reagudización es sólo del 56%, mientras que esta probabilidad aumenta hasta el 85% en el caso de que se produzca un incremento del BNP basal en más de un 29%. Además, para los valores relativos se obtuvieron buenas precisiones ($\leq 10\%$) para la estimación de la sensibilidad y la especificidad (8,5% y un 10,7%, respectivamente). En la tabla 29 se representan diferentes puntos de corte para los cambios relativos de BNP con respecto al basal, observando que disminuyendo el punto de corte por debajo del 29%, se consigue mejorar la sensibilidad con lo que se identificarían a más pacientes con una descompensación de la IC real, pero a costa de obtener más falsos positivos. Sin embargo, a medida que se aumenta el punto de corte se consigue clasificar mejor a los pacientes que se encuentran estables clínicamente entre dos visitas a costa de mayor número de falsos negativos.

Estos resultados muestran la concordancia con lo postulado por algunos autores acerca de que el BNP basal (“dry”BNP) es el que tiene el paciente en un

estado euvolémico estable, mientras que el “wet” BNP es el resultado de una sobrecarga de volumen que se produce en las descompensaciones de la IC ⁽⁷²⁾, y que un aumento en el BNP basal puede ser útil para una pronta identificación de una reagudización cardíaca, por lo que se justificaría el uso de medidas seriadas de BNP en el seguimiento de la IC a nivel ambulatorio.

7. Limitaciones del estudio

Aunque para calcular el punto de corte se usaron los cambios relativos para disminuir el efecto de la variación interindividual del BNP, también se ha de tener en cuenta las limitaciones a la hora de calcular dichos cambios. Así, al calcular en un periodo de estabilidad clínica (CC) los cambios relativos de BNP, hay que tener en cuenta que aunque las condiciones de estabilidad clínica fueron dadas por médicos expertos en IC basándose en parámetros clínicos y analíticos (independientemente de los valores de BNP), y observando una no variación de otras variables que pueden afectar al BNP como la función renal, IMC o el cambio en la clase funcional, existen otros factores que sí han cambiado a lo largo del seguimiento y no se han podido controlar, como puede ser el tratamiento del paciente, y que afecta también a las concentraciones de BNP.

Lo mismo ocurre con los cambios de BNP basal producidos en un episodio de reagudización de la IC, ya que pueden existir diferentes grados en cuanto a la gravedad de éstos, y a su vez pueden aumentar en mayor o menor medida las variaciones de BNP. Para poder diferenciar distintos grados de gravedad en cuanto a las descompensaciones se refiere, se deberían desarrollar estudios prospectivos.

Otra limitación de nuestro estudio es su diseño retrospectivo. Sin embargo, teniendo en cuenta que los pacientes fueron vistos en una unidad especializada de IC según los protocolos estandarizados, no es descabellado suponer que los resultados podrían ser similares a los obtenidos en los estudios prospectivos.

Por último, se debe tener en cuenta que el presente estudio ha sido realizado en una población muy concreta de paciente ancianos con IC y otras comorbilidades asociadas, con lo que sólo se podría extrapolar los resultados a poblaciones similares.

En cualquier caso, son necesarios estudios prospectivos para determinar la implicación de los cambios en los valores de BNP a lo largo del seguimiento de un paciente con IC.



Conclusiones

CONCLUSIONES

1. Las concentraciones plasmáticas de BNP fueron significativamente mayores cuando los pacientes sufren una descompensación de la IC que cuando permanecen estables clínicamente (**mediana 722,50 pg/mL vs 310,00 pg/mL**, $p < 0,0001$), incluso después de ajustar por factores que afectan a las concentraciones de BNP como son la edad, sexo, función renal e IMC.
2. Se obtuvo un **punto de corte de 400 pg/mL para la identificación de una reagudización cardíaca** en medidas aisladas de las concentraciones plasmáticas de BNP en pacientes de edad avanzada con IC y otras comorbilidades asociadas, con una sensibilidad del **68%** y especificidad **60%**.
3. Nuestra población de estudio muestra un **alto número de comorbilidades asociadas a la IC**, lo que da lugar a una **gran variabilidad interindividual de los valores basales de BNP**.
4. Los cambios relativos en los **valores basales de BNP aumentan** de manera estadísticamente significativa cuando se produce una **reagudización cardíaca**, respecto a cuando el paciente **permanece estable clínicamente** (mediana 85% vs mediana 0%, $p < 0,001$).
5. Para los cambios relativos del BNP basal se obtuvo un punto de corte con una buena sensibilidad y especificidad para la identificación de una reagudización cardíaca. Así,

un **incremento del 29% del BNP basal** podría **identificar una descompensación de la IC** en pacientes de edad avanzada con IC y otras comorbilidades asociadas.

6. Por lo tanto, el BNP muestra la capacidad para diferenciar estados y/o periodos de estabilidad clínica y de descompensación de la IC, en **pacientes ancianos con IC** seguidos de manera ambulatoria, resultando útiles para entender lo que acontece en ellos clínicamente y ser un reflejo del estado hemodinámico de la IC.
7. Los **cambios relativos con respecto a un valor basal de BNP** parece resultar **mejores** a la hora de identificar una descompensación de la IC, en comparación con una medida aislada en el momento de sospecha de un episodio de reagudización cardíaca.
8. Por este motivo, pacientes ancianos en seguimiento por IC podrían **beneficiarse de determinaciones seriadas** de la concentración plasmática del **péptido natriurético tipo-B (BNP)**. Por tanto, se justificaría la **determinación de al menos un BNP basal cada cierto tiempo** y las **determinaciones en cualquier visita con sospecha clínica de reagudización cardíaca**.
9. El uso de las medidas seriadas del BNP, con el fin de poder obtener cambios relativos con respecto a BNP basales **facilita y agiliza el manejo** de esta patología a la hora de **identificar una descompensación** con rapidez, añadiendo información objetiva en la evaluación descompensación de la IC. Esto permite iniciar un tratamiento apropiado y podría **evitar el ingreso hospitalario, mejorando así, la calidad de vida** de estos pacientes.



Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

- (1) McMurray JV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, öhm M, Dickstein K et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. *Rev esp cardiol* 2012; 65(10):938e1-e-59.
- (2) Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119(14):1977-2016.
- (3) Pascual Hernández D, Serrano Sánchez JA, García Robles JA, Muñoz Aguilera R. Manual de Insuficiencia Cardíaca. Diagnóstico y tratamiento de una patología en Expansión. Just in time S.L., 2004.
- (4) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29(19):2388-2442.
- (5) Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic

Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(11):1115-1140.

(6) Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet* 2009; 373(9667):941-955.

(7) Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(4):e18-e209.

(8) de la Fuente CR, Hermida AA, Pazo NM, Lado LF. [Epidemiology of heart failure. Ratio of epidemic]. *An Med Interna* 2007; 24(10):500-504.

(9) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112(12):e154-e235.

(10) Anguita M, Esteban F, Castillo JC, Mazuelos F, Lopez-Granados A, Arizon JM et al. [Usefulness of brain natriuretic peptide levels, as compared with usual clinical control, for the treatment monitoring of patients with heart failure]. *Med Clin (Barc)* 2010; 135(10):435-440.

(11) Rodriguez-Artalejo F, Banegas B, Jr., Guallar-Castillon P. [Epidemiology of heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(2):163-170.

(12) Bueno H, Ross JS, Wang Y, Chen J, Vidan MT, Normand SL et al. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993-2006. *JAMA* 2010; 303(21):2141-2147.

- (13) McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83(5):596-602.
- (14) Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(3):361-371.
- (15) Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001; 110 Suppl 7A:37S-46S.
- (16) Dhalla NS, Saini-Chohan HK, Rodriguez-Leyva D, Elimban V, Dent MR, Tappia PS. Subcellular remodelling may induce cardiac dysfunction in congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2009; 81(3):429-438.
- (17) Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358(20):2148-2159.
- (18) Lee CS, Tkacs NC. Current concepts of neurohormonal activation in heart failure: mediators and mechanisms. *AACN Adv Crit Care* 2008; 19(4):364-385.
- (19) Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107(11):1486-1491.
- (20) Roig ME. [Clinical use of markers of neurohormonal activation in heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(4):347-356.
- (21) de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362(9380):316-322.
- (22) Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341(8):577-585.

- (23) Kalk P, Westermann D, Herzfeld S, Relle K, Pfab T, Bauer C et al. Additional lack of iNOS attenuates diastolic dysfunction in aged ET-1 transgenic mice. *Can J Physiol Pharmacol* 2008; 86(6):353-357.
- (24) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-153.
- (25) Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112(16):2426-2435.
- (26) Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di LA, Hanrath P, Komajda M et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9377):7-13.
- (27) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146):9-13.
- (28) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325(5):293-302.
- (29) Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23):1667-1675.

- (30) Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27(19):2338-2345.
- (31) Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992; 267(20):13928-13932.
- (32) Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339(5):321-328.
- (33) Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24(3):341-356.
- (34) Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(3):261-268.
- (35) Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(3):257-260.
- (36) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332(6159):78-81.
- (37) Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86(4):1081-1088.
- (38) Azzazy HM, Christenson RH. B-type natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics. *Heart Fail Rev* 2003; 8(4):315-320.
- (39) Goetze JP, Friis-Hansen L, Rehfeld JF, Nilsson B, Svendsen JH. Atrial secretion of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J* 2006; 27(14):1648-1650.
- (40) Zeidel ML, Kikeri D, Silva P, Burrowes M, Brenner BM. Atrial natriuretic peptides inhibit conductive sodium uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. *J Clin Invest* 1988; 82(3):1067-1074.

- (41) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93(11):1963-1969.
- (42) Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001; 310(2):193-197.
- (43) Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(4):610-620.
- (44) McCullough PA, Sandberg KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 Suppl 4:S13-S19.
- (45) Christ M, Laule-Kilian K, Hochholzer W, Klima T, Breidhardt T, Perruchoud AP et al. Gender-specific risk stratification with B-type natriuretic peptide levels in patients with acute dyspnea: insights from the B-type natriuretic peptide for acute shortness of breath evaluation study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(9):1808-1812.
- (46) Pimenta JM, Almeida R, Araujo JP, Azevedo A, Frioies F, Rocha-Goncalves F et al. Amino terminal B-type natriuretic peptide, renal function, and prognosis in acute heart failure: a hospital cohort study. *J Card Fail* 2007; 13(4):275-280.
- (47) Wu AH, Omland T, Wold KC, McCord J, Nowak RM, Hollander JE et al. Relationship of B-type natriuretic peptide and anemia in patients with and without

heart failure: a substudy from the Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Am J Hematol* 2005; 80(3):174-180.

(48) Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AH, Duc P et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(5):838-844.

(49) Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006; 151(5):999-1005.

(50) Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261(6):884-888.

(51) Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Frana B, Rodriguez D, Schindler C et al. Use of B-type natriuretic peptide for the management of women with dyspnea. *Am J Cardiol* 2004; 94(12):1510-1514.

(52) McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, Maisel AS, Hollander JE, Abraham WT et al. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med* 2004; 164(20):2247-2252.

(53) Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Nusbaumer C, Zeller T, Staub D et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: insights from a randomized comparison. *Kidney Int* 2005; 67(1):278-284.

(54) Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22(17):1527-1560.

- (55) 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; 347(3):161-167.
- (56) McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106(4):416-422.
- (57) Pfister R, Tan D, Thekkanal J, Erdmann E, Schneider CA. [Predictive value of NT-pro-BNP for the non-cardiologist. A study on 573 hospitalized patients with cardiovascular disease]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(12):564-569.
- (58) Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95(8):948-954.
- (59) Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Riegger GA, Schunkert H, Holmer S. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension* 2005; 46(1):118-123.
- (60) Struthers AD, Morris AD. Screening for and treating left-ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet* 2002; 359(9315):1430-1432.
- (61) Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288(10):1252-1259.

- (62) Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105(5):595-601.
- (63) Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999; 93(7):507-514.
- (64) Hargett CW, Tapson VF. Brain natriuretic peptide: diagnostic and therapeutic implications in pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26(4):385-393.
- (65) Kaczynska A, Kostrubiec M, Cieurzynski M, Pruszczyk P. B-type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2008; 398(1-2):1-4.
- (66) Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106(1):92-99.
- (67) 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):202-209.
- (68) Boldanova T, Noveanu M, Breidthardt T, Potocki M, Reichlin T, Taegtmeyer A et al. Impact of history of heart failure on diagnostic and prognostic value of BNP: results from the B-type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation (BASEL) study. *Int J Cardiol* 2010; 142(3):265-272.
- (69) Siebert U, Januzzi JL, Jr., Beinfeld MT, Cameron R, Gazelle GS. Cost-effectiveness of using N-terminal pro-brain natriuretic peptide to guide the diagnostic

assessment and management of dyspneic patients in the emergency department. *Am J Cardiol* 2006; 98(6):800-805.

(70) Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D et al. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006; 166(10):1081-1087.

(71) Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007; 115(24):3103-3110.

(72) Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(9):824-839.

(73) Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(19):1943-1950.

(74) Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F et al. Pre-discharge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4):635-641.

(75) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350(7):655-663.

(76) Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and

morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107(9):1278-1283.

(77) Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141(3):367-374.

(78) Hetmanski DJ, Sparrow NJ, Curtis S, Cowley AJ. Failure of plasma brain natriuretic peptide to identify left ventricular systolic dysfunction in the community. *Heart* 2000; 84(4):440-441.

(79) Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107(22):2786-2792.

(80) Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352(7):666-675.

(81) Kruger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004; 147(1):60-65.

(82) Lindahl B, Lindback J, Jernberg T, Johnston N, Stridsberg M, Venge P et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(4):533-541.

- (83) Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA, Sabatine MS, Murphy SA, Jarolim P et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *JAMA* 2005; 294(22):2866-2871.
- (84) Gardner RS, Chong V, Morton I, McDonagh TA. N-terminal brain natriuretic peptide is a more powerful predictor of mortality than endothelin-1, adrenomedullin and tumour necrosis factor-alpha in patients referred for consideration of cardiac transplantation. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(2):253-260.
- (85) Verma A, Kilicaslan F, Martin DO, Minor S, Starling R, Marrouche NF et al. Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies. *Heart* 2006; 92(2):190-195.
- (86) Pitzalis MV, Iacoviello M, Di Serio F, Romito R, Guida P, De Tommasi E et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in the management of patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2006; 8(5):509-514.
- (87) Casado JM, Diaz A, Suarez C. [Usefulness of NT-ProBNP as a biomarker of clinical status in outpatients with chronic heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(2):206-210.
- (88) Verdiani V, Nozzoli C, Bacci F, Cecchin A, Rutili MS, Paladini S et al. Pre-discharge B-type natriuretic peptide predicts early recurrence of decompensated heart failure in patients admitted to a general medical unit. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4):566-571.
- (89) Gopal DJ, Iqbal MN, Maisel A. Updating the role of natriuretic peptide levels in cardiovascular disease. *Postgrad Med* 2011; 123(6):102-113.
- (90) Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, Frieoes F, Martins L et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail* 2000; 6(4):306-313.

- (91) Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(7):1781-1787.
- (92) Latini R, Masson S, Wong M, Barlera S, Carretta E, Staszewsky L et al. Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure. *Am J Med* 2006; 119(1):70-30.
- (93) Bettencourt P, Frioies F, Azevedo A, Dias P, Pimenta J, Rocha-Goncalves F et al. Prognostic information provided by serial measurements of brain natriuretic peptide in heart failure. *Int J Cardiol* 2004; 93(1):45-48.
- (94) Moertl D, Hammer A, Huelsmann M, Pacher R, Berger R. Prognostic value of sequential measurements of amino-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide in ambulatory heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(4):404-411.
- (95) Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Rodeheffer RJ, Burnett JC, Jr. et al. Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure: the importance of change over time. *Circulation* 2007; 116(3):249-257.
- (96) Miller WL, Hartman KA, Grill DE, Burnett JC, Jr., Jaffe AS. Only large reductions in concentrations of natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) are associated with improved outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *Clin Chem* 2009; 55(1):78-84.
- (97) Nishiyama K, Tsutamoto T, Yamaji M, Kawahara C, Fujii M, Yamamoto T et al. Biological variation of brain natriuretic peptide and cardiac events in stable outpatients with nonischemic chronic heart failure. *Circ J* 2011; 75(2):341-347.

- (98) Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(6):1328-1333.
- (99) Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39(2):131-138.
- (100) Januzzi JL, Jr., Sakhuja R, O'Donoghue M, Baggish AL, Anwaruddin S, Chae CU et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med* 2006; 166(3):315-320.
- (101) Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(5):1587-1593.
- (102) Bettencourt P, Ferreira S, Azevedo A, Ferreira A. Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 113(3):215-219.
- (103) Verdiani V, Nozzoli C, Bacci F, Cecchin A, Rutili MS, Paladini S et al. Pre-discharge B-type natriuretic peptide predicts early recurrence of decompensated heart failure in patients admitted to a general medical unit. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4):566-571.

- (104) Valle R, Aspromonte N, Feola M, Milli M, Canali C, Giovinazzo P et al. B-type natriuretic peptide can predict the medium-term risk in patients with acute heart failure and preserved systolic function. *J Card Fail* 2005; 11(7):498-503.
- (105) Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001; 7(1):21-29.
- (106) Johnson W, Omland T, Hall C, Lucas C, Myking OL, Collins C et al. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(10):1623-1629.
- (107) Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(2):386-391.
- (108) Gackowski A, Isnard R, Golmard JL, Pousset F, Carayon A, Montalescot G et al. Comparison of echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide for monitoring the response to treatment in acute heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25(20):1788-1796.
- (109) Hamada Y, Tanaka N, Murata K, Takaki A, Wada Y, Oyama R et al. Significance of pre-discharge BNP on one-year outcome in decompensated heart failure--comparative study with echo-Doppler indexes. *J Card Fail* 2005; 11(1):43-49.
- (110) Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, Cai D, Nieminen MS, Mebazaa A. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine

treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(25):2343-2348.

(111) Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(3):301-308.

(112) Pascual-Figal DA, Domingo M, Casas T, Gich I, Ordonez-Llanos J, Martinez P et al. Usefulness of clinical and NT-proBNP monitoring for prognostic guidance in destabilized heart failure outpatients. *Eur Heart J* 2008; 29(8):1011-1018.

(113) Cournot M, Mourre F, Castel F, Ferrieres J, Destrac S. Optimization of the use of B-type natriuretic peptide levels for risk stratification at discharge in elderly patients with decompensated heart failure. *Am Heart J* 2008; 155(6):986-991.

(114) Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Fabregat J, Domingo M, Planas F, Casas T et al. Serial NT-proBNP monitoring and outcomes in outpatients with decompensation of heart failure. *Int J Cardiol* 2007; 120(3):338-343.

(115) 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.

(116) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355(9210):1126-1130.

(117) Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(16):1733-1739.

- (118) Shah MR, Claise KA, Bowers MT, Bhapkar M, Little J, Nohria A et al. Testing new targets of therapy in advanced heart failure: the design and rationale of the Strategies for Tailoring Advanced Heart Failure Regimens in the Outpatient Setting: Brain Natriuretic Peptide Versus the Clinical Congestion Score (STARBRITE) trial. *Am Heart J* 2005; 150(5):893-898.
- (119) Denvir MA, Leslie SJ. Best practice for chronic heart failure patients--writing guidelines is not enough. *Eur Heart J* 2008; 29(14):1706-1708.
- (120) Manzano L, Escobar C, Cleland JG, Flather M. Diagnosis of elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012.
- (121) Frankenstein L, Clark AL, Goode K, Ingle L, Remppis A, Schellberg D et al. The prognostic value of individual NT-proBNP values in chronic heart failure does not change with advancing age. *Heart* 2009; 95(10):825-829.
- (122) Tanino Y, Shite J, Paredes OL, Shinke T, Ogasawara D, Sawada T et al. Whole body bioimpedance monitoring for outpatient chronic heart failure follow up. *Circ J* 2009; 73(6):1074-1079.
- (123) Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28(20):2539-2550.
- (124) Araujo JP, Azevedo A, Lourenco P, Rocha-Goncalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Intraindividual variation of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98(9):1248-1250.

- (125) Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986; 42(1):121-130.
- (126) Bland JM, Altman DG. The use of transformation when comparing two means. *BMJ* 1996; 312(7039):1153.
- (127) Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363(24):2301-2309.
- (128) Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008; 117(19):2544-2565.
- (129) Noveanu M, Breidthardt T, Potocki M, Reichlin T, Twerenbold R, Uthoff H et al. Direct comparison of serial B-type natriuretic peptide and NT-proBNP levels for prediction of short- and long-term outcome in acute decompensated heart failure. *Crit Care* 2011; 15(1):R1.
- (130) Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(6):1328-1333.

- (131) McIntyre HF. Leveraging guidelines: understanding heart failure, organizing care. Commentary on the 2010 NICE chronic heart failure guideline update. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(1):14-17.
- (132) Maisel A. Biomonitoring and biomarker-guided therapy: the next step in heart failure and biomarker research. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(18):1890-1892.
- (133) Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27(3):330-337.
- (134) Di SS, Magrini L, Pittoni V, Marino R, Mastrantuono A, Ferri E et al. In-hospital percentage BNP reduction is highly predictive for adverse events in patients admitted for acute heart failure: the Italian RED Study. *Crit Care* 2010; 14(3):R116.
- (135) Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(5):976-982.
- (136) Kawai K, Hata K, Tanaka K, Kubota Y, Inoue R, Masuda E et al. Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging. *Am J Cardiol* 2004; 93(6):719-723.
- (137) Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2005; 26(21):2269-2276.
- (138) Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(2):345-353.

- (139) Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das SR, McGuire DK et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(1):109-116.
- (140) Freitag MH, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Wang TJ, Leip EP et al. Plasma brain natriuretic peptide levels and blood pressure tracking in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2003; 41(4):978-983.
- (141) Rivera M, Talens-Visconti R, Salvador A, Bertomeu V, Miro V, Garcia dB et al. [NT-proBNP levels and hypertension. Their importance in the diagnosis of heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(5):396-402.
- (142) Byrne M, Kaye DM, Power J. The synergism between atrial fibrillation and heart failure. *J Card Fail* 2008; 14(4):320-326.
- (143) Maisel AS, Peacock WF, McMullin N, Jessie R, Fonarow GC, Wynne J et al. Timing of immunoreactive B-type natriuretic peptide levels and treatment delay in acute decompensated heart failure: an ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(7):534-540.
- (144) Waring ME, Saczynski JS, McManus D, Zacharias M, Lessard D, Gore JM et al. Weight and mortality following heart failure hospitalization among diabetic patients. *Am J Med* 2011; 124(9):834-840.
- (145) Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004; 27(8):1879-1884.
- (146) Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112(12):1756-1762.

- (147) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90(3):254-258.
- (148) Bayes-Genis A, DeFilippi C, Januzzi JL, Jr. Understanding amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in obesity. *Am J Cardiol* 2008; 101(3A):89-94.
- (149) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109(5):594-600.
- (150) Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996; 19(9):581-585.
- (151) Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112(14):2163-2168.
- (152) Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Clin Biochem* 2008; 41(4-5):210-221.
- (153) Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 2005; 149(4):744-750.
- (154) Van Kimmenade R, van Dielen F, Bakker J, Nijhuis J, Crijns H, Buurman W et al. Is brain natriuretic peptide production decreased in obese subjects? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(4):886-887.

- (155) Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1):85-90.
- (156) Christenson RH, Azzazy HM, Duh SH, Maynard S, Seliger SL, deFilippi CR. Impact of increased body mass index on accuracy of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP for diagnosis of decompensated heart failure and prediction of all-cause mortality. *Clin Chem* 2010; 56(4):633-641.
- (157) Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, Ishikawa C, Tanaka T, Hayashi M et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(3):582-586.
- (158) McCullough PA, Kuncheria J, Mathur VS. Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 Suppl 7:S3-S12.
- (159) Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1):91-97.
- (160) Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350(7):647-654.
- (161) Blonde-Cynober F, Morineau G, Estrugo B, Fillie E, Aussel C, Vincent JP. Diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) concentrations in very elderly heart disease patients: specific geriatric cut-off and impacts of age, gender, renal dysfunction, and nutritional status. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 52(1):106-110.

- (162) Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98(21):2282-2289.
- (163) Feola M, Aspromonte N, Canali C, Ceci V, Giovinazzo P, Milani L et al. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide, urea nitrogen, and creatinine in outpatients >70 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96(5):705-709.
- (164) Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. 67-70. 2001. Washington, AACCC Press. Ref Type: Report
- (165) Schou M, Gustafsson F, Nielsen PH, Madsen LH, Kjaer A, Hildebrandt PR. Unexplained week-to-week variation in BNP and NT-proBNP is low in chronic heart failure patients during steady state. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(1):68-74.
- (166) Wu AH, Smith A, Wiecek S, Mather JF, Duncan B, White CM et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92(5):628-631.
- (167) O'Hanlon R, O'Shea P, Ledwidge M, O'Loughlin C, Lange S, Conlon C et al. The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients. *J Card Fail* 2007; 13(1):50-55.
- (168) Bruins S, Fokkema MR, Romer JW, Dejongste MJ, van der Dijs FP, van den Ouweland JM et al. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem* 2004; 50(11):2052-2058.
- (169) Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein DM, Nelson SM, Jougasaki M et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart

Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J Card Fail* 2002; 8(3):149-154.

(170) Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009; 13(32):1-207, iii.

(171) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(7):1737-1744.

(172) Felker GM, Adams KF, Jr., Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(5):959-966.

(173) Drakos SG, Anastasiou-Nana MI, Malliaras KG, Nanas JN. Anemia in chronic heart failure. *Congest Heart Fail* 2009; 15(2):87-92.

(174) Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masoudi FA, Foody JM et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med* 2005; 165(19):2237-2244.

(175) Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, Bourassa MG, Bittner V, Kay R et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(6):1410-1420.

(176) Adlbrecht C, Huelsmann M, Berger R, Moertl D, Strunk G, Oesterle A et al. Cost analysis and cost-effectiveness of NT-proBNP-guided heart failure specialist care in addition to home-based nurse care. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(3):315-322.

