



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA

Tesis Doctoral

**EVALUACIÓN DEL REGISTRO DE PRESIÓN
ARTERIAL DURANTE 24 HORAS EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA CARDÍACA**

Ana María González González

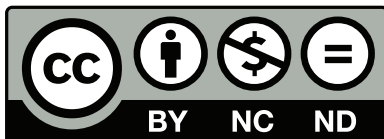
Málaga 2012



SPICUM
servicio de publicaciones

AUTOR: Ana María González González

EDITA: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:
Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):
[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar,
transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de
la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

A mi familia.
Con todo mi cariño.

Haz de tu vida un sueño, y de tu sueño una realidad.

Antoine De Saint Exupery

Agradecimientos:

- Al Prof. Dr. **Antonio J. García Ruiz**, Profesor Titular de Farmacología y Terapéutica Clínica de la Facultad de Medicina de Málaga, por la dirección de esta Tesis y por sus consejos y orientaciones.
- Al **Dr. D. Pedro Aranda Lara**, Director de la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular del Servicio de Nefrología del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, por la co-dirección y tutoría de esta Tesis, y por su magnífica implicación, persistencia, entrega y dedicación durante la realización de este trabajo.
- Al **Dr. D. Manuel de Mora Martín**, Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, por la co-dirección de esta Tesis y por sus enseñanzas y asesoramiento.
- A la **Dra. M^a Dolores Martínez Esteban** y enfermera **Goya del Campo Cortijo**, de la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular del Servicio de Nefrología del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, por su disposición y ayuda técnica en el manejo de MAPAs.
- Al Departamento de **Bioestadística** de la Fundación Imabis.
- A todos los miembros del **Servicio de Cardiología** del H.R.U. Carlos Haya, por todo lo que me han enseñado y por su amistad.

- A mi compañera de residencia y amiga, **Ana M^a García Bellón**, por su apoyo y cariño, y por todo lo que hemos vivido juntas antes y durante este tiempo y por todo lo que nos depara el futuro.
- A **Antonio**, mi esposo, por su apoyo constante, enorme paciencia y comprensión por todas las horas dedicadas a este trabajo, y por su cariño ofrecido durante tantos años.
- A mis **padres y hermano**, por el apoyo y ánimo que me han ofrecido en todos los retos a lo largo de mi carrera y por todos los valores que me han inculcado.

A todos los **pacientes** en general y en especial a aquellos que con todas las incomodidades ocasionadas, hicieron posible la realización de este trabajo.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	7
2. REVISIÓN	10
2.1. INSUFICIENCIA CARDIACA.....	11
2.1.1. Términos descriptivos	11
2.1.2. Epidemiología.....	14
2.1.3. Etiología.....	15
2.1.4. Diagnóstico.....	17
2.1.5. Tratamiento.....	25
2.1.6. Pronóstico.....	34
2.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	36
2.2.1. Definición.....	36
2.2.2. Epidemiología.....	36
2.2.3. Determinación de la hipertensión arterial.....	37
2.3. PRESIÓN ARTERIAL EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	45
2.3.1. Hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca: interrelaciones etiopatogénicas.....	45
2.3.2. Hipertensión arterial y su medida como factor pronóstico de la insuficiencia cardiaca.....	47
2.3.3. Valor de la monitorización ambulatoria de presión arterial en insuficiencia cardiaca.....	50
2.3.3.1. Predictor de riesgo de desarrollo de insuficiencia cardiaca.....	52
2.3.3.2. Alteraciones de monitorización ambulatoria de presión arterial en disfunción diastólica.....	53
2.3.3.3. Variabilidad circadiana en pacientes con insuficiencia cardiaca.....	54
2.3.3.4. Valor pronostico de alteraciones de monitorización ambulatoria de presión arterial en insuficiencia cardiaca.....	57

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	60
4. PACIENTES Y METODOLOGÍA.....	62
4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	63
4.2. METODOLOGÍA.....	64
4.3. MÉTODOS TÉCNICOS EMPLEADOS.....	72
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	72
5. RESULTADOS.....	73
5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA TOTAL.....	74
5.1.1. Características clínicas y demográficas.....	74
5.1.1.1. Descripción global de la muestra.....	74
5.1.1.2. Antecedentes personales de los pacientes.....	75
5.1.1.3. Datos clínicos de los pacientes.....	77
5.1.1.4. Tratamiento farmacológico y dispositivos.....	78
5.1.2. Parámetros analíticos.....	79
5.1.3. Parámetros ecocardiográficos.....	80
5.1.4. Parámetros de la monitorización ambulatoria de presión arterial.....	82
5.1.4.1. Valores comparativos entre hipertensos y normotensos.....	84
5.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO SEGÚN LA CLASE FUNCIONAL.....	88
5.2.1. Características clínicas y demográficas.....	88
5.2.1.1. Descripción de las poblaciones.....	88
5.2.1.2. Antecedentes personales de los pacientes.....	89
5.2.1.3. Tratamiento farmacológico y dispositivos.....	92
5.2.2. Parámetros ecocardiográficos.....	93
5.2.3. Parámetros de la monitorización ambulatoria de presión arterial.....	94
5.2.4. Predictores independientes de clase funcional avanzada..	100

5.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO SEGÚN GRADO MODERADO O SEVERO DE LA DE DISFUNCIÓN SISTÓLICA	101
5.3.1. Características clínicas y demográficas.....	101
5.3.1.1. Descripción de las poblaciones.....	101
5.3.1.2. Antecedentes personales de los pacientes.....	102
5.3.1.3. Tratamiento farmacológico y dispositivos.....	105
5.3.2. Parámetros ecocardiográficos.....	106
5.3.3. Comparación de los valores de MAPA en pacientes con disfunción ventricular moderada y severa.....	107
5.3.4. Predictores independientes de disfunción sistólica severa..	110
5.4. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO SEGÚN EL PATRÓN DE LLENADO MITRAL.....	111
5.4.1. Características clínicas y demográficas.....	111
5.4.1.1. Descripción de las poblaciones.....	111
5.4.1.2. Antecedentes personales de los pacientes.....	112
5.4.1.3. Tratamiento farmacológico y dispositivos.....	114
5.4.2. Valores medios de presión arterial de 24 horas según el patrón de llenado mitral.....	115
6. DISCUSIÓN.....	118
7. CONCLUSIONES.....	139
8. BIBLIOGRAFÍA.....	142
9. ÍNDICE DE FIGURAS.....	171
10.ÍNDICE DE TABLAS.....	172
11.PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.....	176

Abreviaturas

ACV: Accidente cerebrovascular.

AHA: American Heart Association.

AI: Aurícula izquierda.

ANP: Péptido natriurético auricular.

ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II.

BNP: Péptido natriurético de tipo B.

CF: Clase funcional.

cm: Centímetros.

cv: Cardiovasculares.

DAI: Desfibrilador automático implantable.

DM: Diabetes mellitus.

DTDVI: Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo.

DVI: Disfunción ventricular izquierda.

EAP: Enfermedad arterial periférica.

EC: Enfermedad coronaria.

ECG: Electrocardiograma.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

EEUU: Estados Unidos.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ESC: European Society of Cardiology.

ESH: European Society of Hypertension.

FA: Fibrilación auricular.

FC: Frecuencia cardiaca.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FGe: Filtrado glomerular estimado.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

h: Horas.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HDL: High density lipoproteins (lipoproteínas de alta densidad).

HR: Hazard ratio.

HRU: Hospital Regional Universitario.

HTA: Hipertensión arterial.

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IC: Insuficiencia cardiaca/ Intervalo de confianza.

IC-FEC: Insuficiencia cardiaca con la fracción de eyección conservada.

IECA: Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina.

IMC: Índice de masa corporal.

ITB: índice tobillos-brazo.

IVY: Ingurgitación venosa yugular.

Kg: Kilogramos.

Kg/m²: Kilogramos por metro cuadrado.

LDL: Low density lipoproteins (lipoproteínas de baja densidad).

lpm: Latidos por minuto.

MAPA: Monitorización ambulatoria de presión arterial.

mEq/l: Miliequivalentes por litro.

mg: Miligramos.

mg/dl: Miligramos por decilitro.

ml/24h: Mililitros en 24 horas.

mm Hg: Milímetros de mercurio.

ms: Milisegundos.

NYHA: New York Heart Association.

OR: Odds ratios.

PA: Presión arterial.

PAD: Presión arterial diastólica.

PAM: Presión arterial media.

PAS: Presión arterial sistólica.

PP: Presión de pulso.

S3: Tercer ruido.

SBP: Systolic blood pressure.

Seg.: Segundo.

SNS: Sistema nervioso simpático.

SRA: Sistema renina-angiotensina.

TDI: Tissue Doppler Imaging (Doppler tisular).

TIV: Tabique interventricular.

TRC: Terapia de resincronización cardiaca.

VI: Ventrículo izquierdo.

1.INTRODUCCIÓN

RAZÓN DEL ESTUDIO

Aproximadamente 1 - 2% de la población adulta en los países desarrollados tiene insuficiencia cardiaca (IC), con una prevalencia creciente $\geq 10\%$ entre las personas de 70 años de edad o más¹.

La prevalencia total de la IC está en aumento debido al envejecimiento de la población, una mayor supervivencia de los pacientes que sufren eventos coronarios y la eficacia de la prevención, que retrasa la aparición de eventos coronarios en los pacientes en alto riesgo y en los que han sobrevivido al primer evento (prevención secundaria)^{2,3}.

La IC se asocia a una elevada morbimortalidad, a una calidad de vida reducida y aun aumento de los costes sanitarios, tanto en EEUU, como en Europa⁴⁻⁶. El aumento de la prevalencia de la IC tiene como consecuencia un incremento en el número de hospitalizaciones, y con la evolución natural de la enfermedad, un aumento de episodios agudos de exacerbación, con el consiguiente aumento del número de ingresos hospitalarios urgentes, ocupación de camas hospitalarias y gastos sanitarios nacionales.

Dentro de los factores etiológicos causantes de IC, destaca por su elevada prevalencia e incidencia la hipertensión arterial (HTA). Así, en el estudio Framingham la combinación de enfermedad coronaria (EC) con HTA representa el 40% de las causas de IC. Aproximadamente el 30-37% de los casos de IC tiene como causa o co-causa la HTA⁷. Según el estudio Risk factors for heart failure: a population-based case-control study, la HTA fue el factor de riesgo mas prevalente en los nuevos casos de IC, estando presente el en el 66% de los pacientes⁸.

La hipertensión arterial es, por tanto, una de las causas más frecuentes de IC y un buen control de la presión arterial (PA) es un factor pronóstico de primera magnitud, siendo fundamental en la prevención y manejo de la IC.

Debido pues a la importancia de la HTA en el desarrollo e historia natural de la insuficiencia cardiaca y a la escasez de datos sobre la importancia pronóstica de los distintos componentes del registro de monitorización ambulatoria de PA (MAPA), con escasos estudios y número reducido de pacientes incluidos en los mismos, es por lo que decidimos realizar este estudio, para valorar la contribución de la MAPA en el paciente con IC.

2.REVISIÓN

2.1. INSUFICIENCIA CARDIACA

2.1.1. Términos descriptivos

La IC es un síndrome en el que los pacientes presentan las siguientes características: síntomas de IC, típicamente falta de aire o fatiga tanto en reposo como durante el ejercicio; signos de retención de líquidos, como congestión pulmonar o hinchazón de tobillos, y evidencia objetiva de una alteración cardiaca estructural o funcional en reposo.

Se distingue de forma clara la IC de nueva aparición, la IC transitoria y la IC crónica. El término «IC de nueva aparición» se explica por sí mismo y se refiere a la primera presentación de IC. El término «IC transitoria» se refiere a la IC sintomática durante un periodo limitado, aunque pueda estar indicado el tratamiento a largo plazo. Por último en la IC crónica, el empeoramiento de la IC (descompensación) es, con gran diferencia, la forma más frecuente de IC que requiere hospitalización (el 80% de los casos)⁹.

Normalmente se distingue entre la IC sistólica y la IC diastólica^{10,11}. Sin embargo, esta distinción es algo arbitraria¹²⁻¹⁴. Los pacientes con IC diastólica presentan síntomas y/o signos de IC y la fracción de eyección del ventrículo izquierda (FEVI) conservada (> 40%-50%)¹⁵. No hay consenso en cuanto al punto de corte para definir una fracción de eyección conservada.

En la mayoría de los pacientes con IC hay evidencia de disfunción sistólica y diastólica, tanto en reposo como durante el ejercicio. La IC diastólica y la sistólica no deben considerarse entidades separadas¹⁶. Para describir la IC diastólica se han utilizado otros términos, como IC con la fracción de eyección conservada, IC con la fracción de eyección normal o IC con la función sistólica conservada (IC-FEC).

Generalmente se utilizan dos clasificaciones para la gravedad de la IC. Una se basa en los síntomas y en la capacidad de ejercicio: clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)^{17,18}. En esta clasificación se distingue de la clase funcional (CF) I a la IV, y ha demostrado ser útil en la práctica clínica y se utiliza de forma rutinaria en la mayoría de los ensayos clínicos de distribución aleatoria. La segunda clasificación, describe distintos grados de IC basados en cambios estructurales y síntomas. Según esta clasificación todos los pacientes con IC declarada están en los grados C y D¹⁹. (Tabla 1).

TABLA 1. Clasificación de la insuficiencia cardiaca según la anomalía estructural (ACC/AHA) o según síntomas relacionados con la capacidad funcional (NYHA).

Estadios de la insuficiencia cardiaca según la clasificación de la ACC/AHA		Clasificación funcional de la NYHA. Signos	
Estadio A	Con alto riesgo de insuficiencia cardiaca. Anomalía estructural o funcional no identificada; sin signos ni síntomas	Clase I	Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea
Estadio B	Enfermedad cardiaca estructural desarrollada claramente en relación con insuficiencia cardiaca, pero sin signos ni síntomas	Clase II	Ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea
Estadio C	Insuficiencia cardiaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente	Clase III	Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas
Estadio D	Enfermedad cardiaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardiaca en reposo a pesar de tratamiento médico máximo	Clase IV	Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de la insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física

2.1.2. Epidemiología

En la actualidad disponemos de amplia información sobre la epidemiología de la IC^{1,20-23}. En la European Society of Cardiology (ESC) están representados 51 países, cuyas poblaciones suman más de 900 millones de habitantes, entre los que hay como mínimo 15 millones de pacientes con IC. La disfunción ventricular asintomática tiene una prevalencia similar, por lo que aproximadamente el 4% de la población tiene IC y disfunción ventricular asintomática.

Como ya se ha mencionado, la prevalencia de IC en la población adulta es aproximadamente 1 - 2% en los países desarrollados, encontrándose por encima del 10% entre las personas de 70 años de edad o más¹. En los grupos más jóvenes, la prevalencia es mayor en los varones debido a que la enfermedad coronaria, una de las causas más frecuentes de IC, aparece a edades más tempranas. Entre las personas de edad avanzada, la prevalencia es similar en ambos sexos.

Además esta prevalencia total de la IC está en aumento debido al envejecimiento de la población, una mayor supervivencia de los pacientes que sufren eventos coronarios y la eficacia de la prevención, que retrasa la aparición de eventos coronarios en los pacientes en alto riesgo y en los que han sobrevivido al primer evento (prevención secundaria)^{2,3}.

Antes de 1990, la era moderna de tratamiento, el 60-70% de los pacientes morían dentro de los 5 primeros años tras el diagnóstico. El tratamiento efectivo ha conseguido una reducción relativa de hospitalización en los últimos años del 30 - 50% y una disminución pequeña pero significativa en la mortalidad²⁴⁻²⁶.

La media de edad de los pacientes con IC en los países desarrollados es 75 años. La IC-FEC es más común en pacientes de edad avanzada, mujeres, hipertensos y diabéticos. La IC es la causa del 5% de los ingresos hospitalarios urgentes, ocupa el 10% de las camas hospitalarias y representa aproximadamente el 2% de los gastos sanitarios nacionales, debido en gran parte al coste de las hospitalizaciones²⁷.

Se trata con una enfermedad con una alta mortalidad, equiparable a la del cáncer, de tal manera que del número total de pacientes, el 50% fallece a los 4 años y el 40% de los pacientes ingresados por IC fallece o reingresa durante el primer año²⁸.

Los estudios clínicos demuestran que la precisión del diagnóstico de la IC utilizando únicamente medios clínicos es inadecuada generalmente, especialmente en mujeres, ancianos y obesos^{29,30}. La mitad de los pacientes con IC tienen la fracción de eyección conservada (> 45-50%, IC-FEC), aunque estudios recientes han demostrado que el pronóstico de estos pacientes es similar al de los pacientes con IC sistólica^{31,32}.

2.1.3. Etiología

Las causas que afectan a la función cardiaca son limitadas. Las causas de deterioro funcional más comunes son el daño o la pérdida de músculo cardiaco, isquemia aguda o crónica, aumento de la resistencia vascular con hipertensión o el desarrollo de taquiarritmia, como la fibrilación auricular (FA). Sin lugar a dudas, la enfermedad coronaria causa la IC en cerca del 70% de los pacientes^{2,33}.

La HTA y la diabetes mellitus (DM) son probablemente factores que contribuyen en muchos casos. La enfermedad valvular es origen del 10% de los casos y las miocardiopatías, de otro 10% .(Tabla 2).

TABLA 2. Causas comunes de insuficiencia cardiaca secundaria a enfermedad del músculo cardiaco (enfermedad miocárdica)⁹.

Enfermedad coronaria	Múltiples manifestaciones
Hipertensión	Normalmente cursa con hipertrofia ventricular izquierda y fracción de eyección conservada
Miocardiopatías	Familiar/genética o no familiar/no genética (incluida la adquirida, como la miocarditis) Hipertrofica, dilatada, restrictiva, arritmogénica del ventrículo derecho, no clasificada
Fármacos	Bloqueadores beta, antagonistas del calcio, antiarrítmicos, agentes citotóxicos
Toxinas	Alcohol, medicación, cocaína, elementos traza (mercurio, cobalto, arsénico)
Endocrina	Diabetes mellitus, hipotiroidismo e hipertiroidismo, síndrome de Cushing, insuficiencia adrenal, crecimiento hormonal excesivo, feocromocitoma
Nutricional	Deficiencia de tiamina, selenio, carnitina. Obesidad, caquexia
Infiltrativa	Sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, enfermedad del tejido conectivo
Otras	Enfermedad de Chagas, infección por el VIH, miocardiopatía periparto, insuficiencia renal Terminal

2.1.4. Diagnóstico

a) Diagnóstico clínico de la IC

Los síntomas y signos de la IC son la clave para la detección precoz de la enfermedad. Realizar una historia médica completa y una exploración física exhaustiva son habilidades imprescindibles que debemos dominar. La falta de aire, el cansancio y la fatiga son síntomas característicos; sin embargo, obtener y evaluar esta información requiere experiencia y habilidad, especialmente cuando se trata del paciente de edad avanzada³⁴⁻³⁶. Durante el examen clínico deben evaluarse los síntomas clínicos de la IC mediante la observación, la palpación y la auscultación³⁷⁻⁴¹. Al igual que los síntomas, los signos de la IC inicial son difíciles de interpretar tanto en el paciente anciano como en el obeso.

Los signos más frecuentes (que no son altamente sensibles en el diagnóstico de la IC) son una presión venosa yugular elevada (IVY) o un reflejo hepato-yugular presente, un tercer ruido (S3), un impulso del latido apical desplazado, crepitantes pulmonares que no se aclaran con la tos y edema periférico.

Existen múltiples criterios para el diagnóstico de IC. De todos ellos los criterios de Framingham son exclusivamente de índole clínica¹⁹, siendo útiles para establecer un diagnóstico de presunción, aunque se desconoce su valor real en la praxis médica diaria pues presentan excelente sensibilidad pero escasa especificidad⁴².

➤ Criterios mayores:

- Disnea paroxística nocturna u ortopnea.
- IVY.
- Crepitantes.
- Cardiomegalia.
- Edema agudo de pulmón.
- Galope S3.
- Presión venosa > 16 cm. de H2O.
- Tiempo circulatorio > 25 seg.
- Reflujo hepatoyugular .

➤ Criterios menores:

- Edema en tobillos.
- Tos nocturna.
- Disnea de esfuerzo.
- Hepatomegalia.
- Derrame pleural.
- Capacidad vital pulmonar descendida 1/3 del máximo
- Taquicardia:frecuencia cardiaca (FC) >120 latidos por minutos (lpm)

➤ Criterio mayor o menor:

- Pérdida de más de 4.5 kilogramos (Kg) de peso tras el tratamiento.

Para el diagnóstico de IC en este estudio se requieren dos criterios mayores o uno mayor y dos menores, teniendo en cuenta que los criterios menores se aceptan sólo si no pueden ser atribuidos a otra causa. Por lo tanto, la sospecha clínica de IC debe confirmarse mediante estudios diagnósticos objetivos, especialmente los que nos permiten evaluar la función cardiaca.

b) Pruebas diagnósticas en la insuficiencia cardiaca

En la práctica clínica habitual se emplean distintas pruebas diagnósticas para confirmar o descartar el diagnóstico de IC . Estas pruebas generalmente son más sensibles en la detección de la IC con la fracción de eyección reducida. Los hallazgos diagnósticos suelen ser menos concluyentes en los pacientes con IC-FEC. La ecocardiografía es el método de elección y más eficaz para la evaluación de la disfunción sistólica y diastólica. Las pruebas diagnósticas que se describen a continuación son las que se considera adecuadas en pacientes con IC. No obstante, las recomendaciones se basan fundamentalmente en la opinión consensuada de expertos, ya que no se dispone de evidencia adecuadamente documentada. A no ser que se indique lo contrario, se aplica el nivel de evidencia C para todas las recomendaciones.

Electrocardiograma

Se realizará un electrocardiograma (ECG) a todos los pacientes con sospecha de IC. Los cambios electrocardiográficos son frecuentes en los pacientes con sospecha de IC. Un ECG anormal tiene poco valor predictivo para determinar la presencia de IC, aunque si el ECG es completamente normal, especialmente los parámetros relativos a la función sistólica, la presencia de IC es poco probable (< 10%).

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax es una herramienta fundamental en el proceso diagnóstico de la insuficiencia cardiaca. Permite detectar cardiomegalia, congestión pulmonar y acumulación de líquido pleural y puede evidenciar la presencia de enfermedad o infección pulmonar que podría causar o contribuir a la disnea.

Pruebas de laboratorio

Un examen sistemático completo del paciente con sospecha de IC incluye un hemograma completo (hemoglobina, leucocitos y plaquetas), electrolitos séricos, creatinina sérica, filtración glomerular estimada (FGe), glucosa, pruebas de la función hepática y análisis de orina. Las alteraciones hemáticas o electrolíticas no son frecuentes en la IC leve o moderada que no ha sido tratada; sin embargo, son comunes la anemia leve, la hiponatremia, la hiperpotasemia y una función renal reducida, especialmente en pacientes tratados con diuréticos e inhibidores neurohormonales (inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARA II], antagonistas de la aldosterona) Es fundamental controlar adecuadamente al paciente durante las fases de instauración, ajuste y seguimiento del tratamiento de la IC.

Un enfoque alternativo para el diagnóstico es medir la concentración en sangre de un péptido natriurético, una familia de hormonas secretadas en cantidades aumentadas cuando el corazón está enfermo o existe sobrecarga en cualquier cámara cardiaca (por ejemplo, por FA, embolia pulmonar, y algunas condiciones no cardiovasculares, incluyendo insuficiencia renal)⁴³⁻⁴⁵. Un nivel normal de péptido natriurético en un paciente sin tratamiento excluye virtualmente enfermedad cardiaca significativa⁴³⁻⁴⁵. Los dos más comúnmente utilizados son: el péptido natriurético de tipo B (BNP) y pro-BNP N-terminal (NT pro-BNP).

Ecocardiografía

La confirmación del diagnóstico de IC o disfunción cardiaca mediante ecocardiografía es imprescindible y debe realizarse con prontitud ante la sospecha de IC.

Además de su amplia disponibilidad, la ecocardiografía es una técnica no invasiva y segura que proporciona abundante información sobre la anatomía cardiaca (volúmenes, geometría, masa), la movilidad de las paredes y la función valvular. Esta prueba proporciona información fundamental sobre la etiología de la IC. En general, el proceso diagnóstico para determinar la IC debe incluir la realización de una ecocardiografía.

Cuando se pretende valorar la función ventricular, la determinación de la fracción de eyección ventricular izquierda, (valor normal, FEVI > 45-50%) es la prueba más práctica porque permite diferenciar a los pacientes con disfunción sistólica de los que tienen la función sistólica conservada.

El método recomendado para la medición ecocardiográfica de FEVI es el método biplano de discos (regla de Simpson modificada)⁴⁶⁻⁴⁸.

Sin embargo, según las últimas guías, un estudio ecocardiográfico tridimensional de adecuada calidad mejora la cuantificación de los volúmenes ventriculares y cálculo de FE⁴⁹.

El punto de corte para definir la disfunción ventricular es relativamente arbitrario. La FEVI no equivale exactamente a los índices de contractilidad, ya que depende en gran medida de los volúmenes, la precarga, la poscarga, la frecuencia cardiaca y la función valvular. La dilatación cardiaca y el aumento de volúmenes pueden mantener el volumen de eyección.

La valoración de la función diastólica mediante la evaluación de los patrones de

llenado ventricular permite detectar anomalías en la función diastólica o de llenado en pacientes con IC, que pueden ser la alteración predominante de la función cardiaca. Esto se refiere especialmente a los pacientes sintomáticos con la FEVI conservada.

El patrón normal del flujo diastólico transmitral consta de una onda E de llenado rápido y una onda A de llenado telediastólico, asociada a la contracción auricular. En un primer estadio, aparece un patrón de alteración de la relajación con una onda E pequeña con una fase de deceleración alargada, seguida de una onda A grande. Luego aumenta la amplitud de la onda E y disminuye la A por la reducción de la distensibilidad ventricular conformando el patrón pseudonormal. Posteriormente, según evoluciona la enfermedad, la disminución de la distensibilidad produce un patrón restrictivo caracterizado por la presencia de una onda E grande de ascenso y descenso rápidos, seguidos de una pequeña onda A⁵⁰.

El Doppler tisular (TDI), medido en el anillo mitral (e'), permite la evaluación de la relajación miocárdica. Una onda e' normal (>8 cm/s a nivel septal, >10 cm/s lateral, ó 0,9 cm/s promedio, medido en tiempo real mediante impulsos TDI) es muy inusual en un paciente con IC. La relación E/e' se correlaciona con las presiones de llenado de VI^{51,52}. Así, la evidencia ecocardiográfica de disfunción diastólica del VI puede consistir en una onda e' reducida (e' promedio < 9 cm/s) o un aumento de E/e' (> 15), o una combinación de estos parámetros.

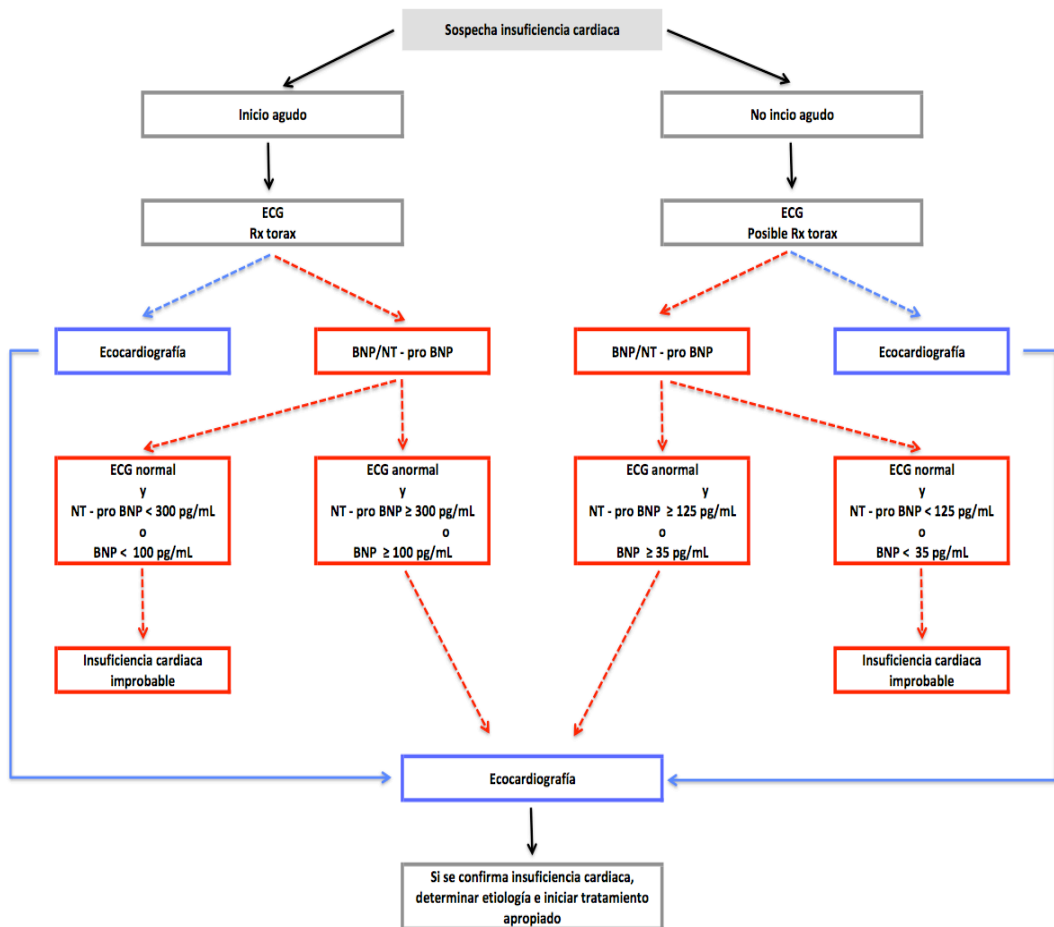
Existe además más parámetros ecocardiográficos para valorar de forma conjunta la función diastólica de VI, como son: parámetros morfológicos y funcionales (HVI, volumen y función de aurícula izquierda, presión arterial pulmonar sistólica y

diastólica), doppler pulsado del flujo venoso pulmonar y doppler color en modo M para valorar la velocidad de propagación.

Por tanto, es muy importante destacar que ningún parámetro ecocardiográfico es lo suficientemente exacto y reproducible para ser utilizado de manera aislada a la hora de realizar un diagnóstico de la disfunción diastólica del VI¹².

Un algoritmo para el diagnóstico de IC se muestra en la Figura 1⁹.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico para pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca, que muestra los enfoques de "ecocardiografía primero" (azul) o "péptido natriurético primero" (rojo).



Pruebas no invasivas adicionales

Se realizarán pruebas no invasivas adicionales, como resonancia magnética cardiaca, tomografía computarizada o gammagrafía cardiaca, en pacientes en los que la ecocardiografía en reposo no proporcione suficiente información y en aquellos con sospecha de enfermedad coronaria.

También se utilizará la prueba de esfuerzo como evaluación objetiva de la capacidad de ejercicio y de los síntomas durante el esfuerzo, como la disnea y la fatiga.

La monitorización electrocardiográfica ambulatoria (Holter) es una herramienta útil para el estudio de pacientes con síntomas compatibles con arritmia (como palpitaciones o síncope) y para monitorizar el control de la frecuencia ventricular en pacientes con FA.

Cateterismo cardiaco

El cateterismo cardiaco no es necesario para el diagnóstico y el manejo habitual de los pacientes con IC. Los estudios invasivos están indicados cuando se pretende determinar la etiología de la enfermedad, para obtener información pronóstica y cuando se evalúe la necesidad de revascularización.

De forma general, para la IC sistólica se exigen tres criterios positivos (síntomas típicos + signos típicos + FEVI reducida), mientras que para la IC-FEC se requieren 4 puntos (síntomas típicos + signos típicos + FEVI normal —o casi normal— con VI no dilatado + alteración estructural izquierda o disfunción diastólica).

2.1.5. Tratamiento

a) Manejo no farmacológico

- **Autocontrol del paciente**

Éste es una parte importante del tratamiento efectivo de la IC y puede tener un impacto significativo en los síntomas, la capacidad funcional, el bienestar, la morbilidad y el pronóstico. El autocontrol se define como las acciones destinadas a mantener la estabilidad física, evitar comportamientos que pudieran empeorar la enfermedad y detectar de forma precoz cualquier síntoma de deterioro⁵³.

Se ha demostrado que una buena adherencia al tratamiento disminuye la morbimortalidad y mejora el bienestar del paciente⁵⁴. La literatura señala que sólo un 20-60% de los pacientes con IC cumplen el tratamiento farmacológico y no farmacológico que se les ha prescrito^{55,56}.

Partiendo de la elevada mortalidad anual de la IC, los ensayos clínicos han dedicado un esfuerzo especial a este objetivo. La prevención de la enfermedad cardiaca o su progresión constituye una parte fundamental del manejo de la enfermedad. La mayoría de los ensayos clínicos sobre IC se ha dedicado al estudio de pacientes con disfunción sistólica y una fracción de eyección < 35-40%. Este punto de corte es relativamente arbitrario y no se dispone de suficiente evidencia en cuanto a poblaciones más grandes con IC sintomática y una fracción de eyección del 40-50%.

b) Tratamiento farmacológico

▪ Objetivos para el manejo de la insuficiencia cardiaca

El objetivo del diagnóstico y el tratamiento de la IC no difiere de los de otras enfermedades, esto es, la reducción de la morbimortalidad (tabla 3)²⁸. Partiendo de la elevada mortalidad anual de la IC, los ensayos clínicos han dedicado un esfuerzo especial a este objetivo. Sin embargo, para muchos pacientes, y en particular para los ancianos, la capacidad de llevar una vida independiente, libre de síntomas excesivamente limitantes, y evitar los ingresos hospitalarios son objetivos que en muchas ocasiones equivalen al deseo de prolongar al máximo los años de vida. La prevención de la enfermedad cardiaca o su progresión constituye una parte fundamental del manejo de la enfermedad. La mayoría de los ensayos clínicos sobre IC se ha dedicado al estudio de pacientes con disfunción sistólica y una fracción de eyección < 35-40%. Este punto de corte es relativamente arbitrario y no se dispone de suficiente evidencia en cuanto a poblaciones más grandes con IC sintomática y una fracción de eyección del 40-50%.

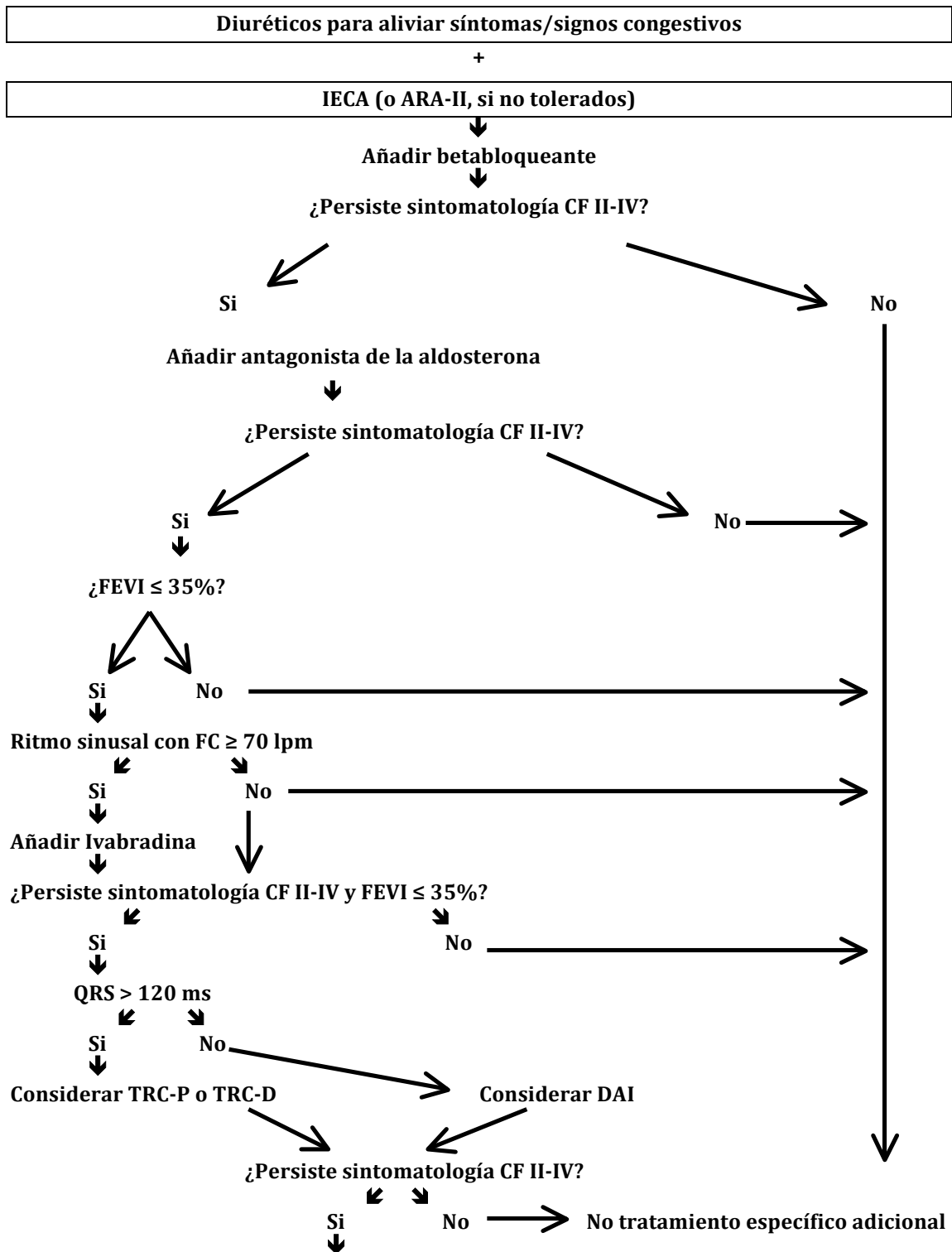
TABLA 3. Objetivos del tratamiento de la insuficiencia cardiaca²⁸.

1. Pronóstico	Reducir la mortalidad
2. Morbilidad	Aliviar los síntomas y los signos Mejorar la calidad de vida Eliminar el edema y la retención de líquidos Aumentar la capacidad de ejercicio Reducir la fatiga y la falta de aire Reducir la necesidad de hospitalización Proporcionar cuidados al final de la vida
3. Prevención	Desarrollo de daño miocárdico Progresión del daño miocárdico Remodelado del miocardio Recurrencia de los síntomas y acumulación de líquidos Hospitalización

En la Figura 2 se presenta una estrategia de tratamiento para el uso de fármacos y dispositivos médicos en pacientes con IC sintomática y disfunción sistólica. Es fundamental detectar y considerar el tratamiento de las comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares más frecuentes⁹.

FIGURA 2. Algoritmo de tratamiento para pacientes con insuficiencia

cardiaca sistólica sintomática (NYHA CF II-IV).⁹



Considerar digoxina y/o hidralazina/nitrato.
Si estadio final, considerar dispositivo de asistencia VI y/o trasplante

▪ **Fármacos empleados:**

Tratar una IC en una fase lo más temprana posible ofrece la mejor oportunidad para disfrutar de una calidad de vida mejor.

Tres antagonistas neurohormonales tienen una importancia fundamental en la modificación del curso de la IC sistólica y deben por lo menos ser considerados en todos los pacientes. Estos son: un bloqueador sistema renina-angiotensina (SRA), IECAS o ARA II, un bloqueador beta y un antagonista de la aldosterona. Se utilizan comúnmente en combinación con un diurético administrado para aliviar los síntomas y signos de congestión^{9,57}. Respecto a otros grupos farmacológicos (antiarrítmicos, anticoagulantes...) existe mayor controversia sobre la utilidad de su uso en la IC.

Los fármacos empleados son los siguientes:

- Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina
- Hidralazina y dinitrato de isosorbida
- Bloqueadores beta
- Antagonistas de la aldosterona
- Diuréticos
- Digoxina
- Ivabradina
- Otros fármacos usados para el tratamiento de la comorbilidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca: Anticoagulantes (antagonistas de la vitamina K), Antiagregantes plaquetarios, Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas).

- **Manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI conservada.**

Hasta la fecha, con ningún tratamiento se ha demostrado de forma convincente una reducción de la morbimortalidad en pacientes con IC-FEC. Los diuréticos se utilizan para el control del sodio y de la retención de líquidos y para mitigar la falta de aire y el edema. También es importante tratar adecuadamente la hipertensión y la isquemia miocárdica, así como el control de la frecuencia cardiaca que aumentaría el tiempo de llenado diastólico, y el mantenimiento del ritmo sinusal que permitiría disponer de la contracción auricular. En dos estudios pequeños (menos de 30 pacientes cada uno) se ha observado que el verapamilo, un bloqueador de los canales de calcio que limita la frecuencia cardiaca, mejora la capacidad de ejercicio y los síntomas en este grupo de pacientes^{58,59}.

c) Cirugía y dispositivos médicos

Hoy en día existe un amplio arsenal terapéutico, a parte del tratamiento farmacológico.

- **Procedimientos de revascularización.**

En presencia de síntomas clínicos de IC, se intentarán detectar las entidades susceptibles de tratamiento quirúrgico o percutáneo y corregirlas cuando esté indicado.

La enfermedad coronaria, como ya se ha mencionado, es una de las causas más frecuente de IC y está presente en un 60-70% de los pacientes con IC y la FEVI disminuida^{60,61}. En la IC-FEC, la enfermedad coronaria es menos frecuente, aunque puede afectar a la mitad de estos pacientes³².

La revascularización coronaria percutánea o quirúrgica está indicada para el alivio de la angina de pecho en pacientes tanto con IC sistólica como diastólica. La elección del método de revascularización debe basarse en la evaluación exhaustiva de la comorbilidad, en el riesgo del procedimiento y la anatomía coronaria, en la evidencia de la extensión de miocardio viable en el área a revascularizar, función ventricular izquierda y en la presencia de valvulopatía hemodinámicamente significativa.

La revascularización coronaria quirúrgica está indicada con razones pronósticas en pacientes con EC severa, particularmente aquellos con enfermedad de tres vasos o estenosis del tronco común⁹.

- **Cirugía valvular**

La valvulopatía puede ser la etiología subyacente de la IC o un importante factor agravante que requiere tratamiento específico.

Las guías de la ESC sobre el manejo de las valvulopatías se pueden aplicar a la mayoría de los pacientes con IC⁶². Aunque una FEVI disminuida es un importante factor de riesgo que aumenta la mortalidad perioperatoria y postoperatoria, se considerará la cirugía en pacientes sintomáticos con una función ventricular izquierda afectada.

Antes de la cirugía, el manejo óptimo de la IC y de las posibles comorbilidades es de suma importancia. Siempre que sea posible, se tratará de evitar la cirugía de urgencia.

Es complejo establecer recomendaciones específicas para la cirugía en pacientes con valvulopatía e IC. Las decisiones deben basarse en una rigurosa evaluación clínica y ecocardiográfica, atendiendo también a la presencia de comorbilidad cardiovascular y no cardiovascular.

- **Terapia de resincronización cardiaca. (TRC)**

No hay duda de que los pacientes con una esperanza de vida superior a 1 año con buen estado funcional, deben recibir un dispositivo TRC (mediante la implantación de un marcapasos biventricular) si están en ritmo sinusal, la FEVI es baja ($\leq 30\%$), la duración del QRS es marcadamente prolongado (≥ 150 ms), y el ECG muestra una morfología de rama izquierda, independientemente de la gravedad de los síntomas. Hay menos consenso acerca de los pacientes con bloqueo de rama derecha o retraso de la conducción interventricular (en base a los análisis de subgrupos) y los pacientes en FA (porque la mayoría de los ensayos excluyeron a estos pacientes y porque una FC elevada evitaría la resincronización). Otro área de debate es qué hacer con los pacientes con IC con disfunción sistólica sin indicación de TRC que necesitan un marcapasos convencional⁶³.

- **Desfibrilador automático implantable (DAI)**

Aproximadamente la mitad de las muertes en los pacientes con insuficiencia cardiaca, especialmente en aquellos con síntomas más leves, ocurren de forma repentina e inesperada, y en muchos casos, si no la mayoría, están relacionados con arritmias ventriculares (mientras que otros pueden estar relacionados con bradicardia y asistolia). La prevención de muerte súbita es, por tanto, un objetivo importante en la IC. Mientras que los principales antagonistas neurohormonales

modificadores de la enfermedad anteriormente mencionados reducen el riesgo de muerte súbita, no la pueden abortar. Los fármacos antiarrítmicos específicos no disminuyen el riesgo (e incluso puede aumentarla)⁶⁴. Por ello, los DAI tienen un papel muy importante en la reducción del riesgo de muerte por arritmias ventriculares.

- **Trasplante cardiaco**

El trasplante cardiaco es el tratamiento aceptado para la IC terminal ^{65,66}. Aunque no se han realizado estudios controlados, hay consenso en que el trasplante, comparado con el tratamiento convencional y siempre que se apliquen criterios adecuados de selección, aumenta significativamente la supervivencia, la capacidad de ejercicio, la reincorporación a la vida laboral y la calidad de vida.

- **Soporte circulatorio mecánico**

Con este término se engloban diferentes dispositivos empleados para proporcionar asistencia tanto a corto como largo plazo en pacientes con IC aguda o crónica. La mayor experiencia se encuentra en la utilización de estos dispositivos en el estadio final de la IC, inicialmente como puente al trasplante, y más recientemente como terapia de destino.

A modo de resumen del apartado de tratamiento de la IC, recordar la importancia capital de las medidas higiénico-dietéticas así como la educación sanitaria de estos pacientes y de sus familiares. En cuanto al tratamiento farmacológico, insistir en la importancia del seguimiento de las guías de práctica clínica, individualizando siempre que fuere preciso, para conseguir mayor supervivencia y calidad de vida y menores tasas de hospitalización⁶⁷.

2.1.6. Pronóstico

La definición del pronóstico de la IC es una cuestión compleja por varias razones, entre ellas, la existencia de múltiples etiologías, que frecuentemente hay comorbilidades y el curso y desenlace distintos de la enfermedad en cada paciente (muerte súbita frente a muerte por IC progresiva). Por lo general, es difícil de predecir el impacto de tratamientos específicos en el pronóstico.

Sin embargo, de lo que no cabe duda es que el pronóstico de la IC es en general malo. En el estudio Framingham la supervivencia media fue de 1,7 años en el hombre y 3,2 años en la mujer desde el diagnóstico. Analizando a aquellos pacientes que habían sobrevivido mas allá de 90 días desde el inicio del síndrome la mortalidad en un año fue de 21% en el hombre y de 12% en la mujer. A 5 años la mortalidad en el hombre fue de 65% y en la mujer de 47%⁷.

Hay muchas variables que proporcionan información pronóstica, la mayoría de ellas se pueden obtener a partir de datos de fácil acceso, como la edad, la etiología, clase NYHA, FE, comorbilidad (disfunción renal, diabetes, anemia, hiperuricemia), y la concentración en plasma de péptido natriurético⁶⁸⁻⁷¹.

En la tabla 4, se presentan las variables citadas con más frecuencia como predictores independientes del resultado de la enfermedad.

Evaluar el pronóstico es particularmente importante para el asesoramiento de los pacientes acerca de los dispositivos y de la cirugía (incluyendo trasplante) y en la planificación de los cuidados del paciente al final de la vida y de sus familiares.

TABLA 4. Entidades asociadas a mal pronóstico en la insuficiencia cardiaca²⁸.

Demográfica	Clínica	Electrofisiológica	Funcional/esfuerzo	Laboratorio	Imagen
Edad avanzada	Hipotensión	Taquicardia	Actividad reducida, consumo oxígeno máximo bajo	Acusada elevación de BNP/NP-proBNP	FEVI baja
Etiología isquémica	Clase funcional III-IV(NYHA)	Ondas Q	Poca distancia en la marcha de 6 min	Hiponatremia	Volúmenes VI elevados
Muerte súbita resucitada	Hospitalización previa por IC	QRS ancho	Gradiente Ventilación minuto/ producción dióxido de carbono elevado	Troponinas elevadas	Bajo índice cardiaco
Resistencia reducida	Taquicardia	HVI	Respiración periódica	Activación elevada de biomarcadores neurohormonales	Presión de llenado VI elevada
Disfunción renal	Estertores pulmonares	Arritmias ventriculares complejas		Creatinina/nitrógeno ureico elevados	Patrón restrictivo de llenado mitral
Diabetes	Estenosis aórtica	Poca variabilidad de la FC		Bilirrubina elevada	Hipertensión pulmonar
Anemia	Bajo índice de masa corporal	Fibrilación auricular		anemia	Función ventricular derecha disminuida
EPOC	Trastornos de respiración durante sueño	Ondas T alternantes			
Depresión					

2.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

2.2.1. Definición

La definición y clasificación de la hipertensión arterial utilizada en la guía de 2007 del Grupo de trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la *European Society of Hypertension* (ESH) y la *European Society of Cardiology* (ESC) está resumida en la Tabla 5⁷².

TABLA 5. Definiciones y clasificación de las cifras de presión arterial (mm Hg).

Categoría	PAS	y	PAD
Óptima	< 120	y/o	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
Hipertensión de grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión de grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión de grado 3	≥ 180	y/o	≥110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	y	≤90

2.2.2. Epidemiología

La hipertensión arterial esencial se ha transformado en los últimos años en un verdadero problema de salud pública, por su alta frecuencia y riesgo concomitante de enfermedad cardiovascular y renal^{73,74}.

En un trabajo realizado en 2005⁷⁵, se estimó que en el año 2000 un 26.4 % de la población mundial tenía HTA, afectando a ambos sexos en forma muy similar. El número estimado total de personas con HTA en el año 2000 fue 972 millones y se espera que para el año 2025 el 29.2 % de la población mundial tenga HTA lo que significará un incremento del 60.0 % de personas con HTA (1,56 billones).

En España su prevalencia en adultos (mayores de 18 años) es de aproximadamente un 35%, llegando al 40% en edades medias y a más del 60% en los mayores de 60 años, afectando en total a unos 10 millones de individuos adultos^{76,77}.

2.2.3. Determinación de la hipertensión arterial

La presión arterial se caracteriza por presentar variaciones espontáneas amplias tanto durante el día como entre distintos días, meses y temporadas⁷⁸⁻⁸⁰. En consecuencia, el diagnóstico de la hipertensión debe basarse en determinaciones múltiples de la presión arterial, obtenidas en momentos diferentes durante cierto tiempo.

En general, el diagnóstico de la hipertensión debe basarse en al menos 2 determinaciones de la presión arterial por visita y al menos 2-3 visitas, aunque en casos especialmente graves el diagnóstico puede basarse en determinaciones efectuadas en una sola visita.

Existen diferentes métodos de determinar la presión arterial. 1)El médico o la enfermera en la consulta o en la clínica (presión arterial de la consulta o la clínica),

2) el paciente o un familiar en el domicilio, o 3) puede efectuarse una determinación automática durante 24 horas (h).

Además existen diferentes umbrales de presión arterial para definir hipertensión arterial con los diferentes tipos de determinaciones(Tabla 6).

TABLA 6. Umbrales de presión arterial (mmHg) para definir hipertensión con diferentes tipos de determinaciones.

	PAS	PAD
Consulta o clínica	140	90
24h	125-130	80
Diurna	130-135	85
Nocturna	120	70
Domiciliaria	130-135	85

Según las recomendaciones de la ESH⁷², estos métodos pueden resumirse como sigue.

1) Presión arterial en la consulta o en la clínica

Cuando se determina la presión arterial, es preciso tener cuidado en lo siguiente:

- Dejar que el paciente permanezca sentado durante varios minutos en una sala silenciosa antes de iniciar las determinaciones de la presión arterial.
- Obtener al menos 2 determinaciones con una separación de 1-2 min, y determinaciones adicionales si las 2 primeras presentan una diferencia notable.
- Utilizar un manguito estándar (12-13 cm de longitud y 35 cm de anchura), pero disponiendo de uno más grande y otro más pequeño para los brazos con mucha grasa o delgados, respectivamente. Con los niños se debe utilizar el manguito pequeño.
- Colocar el manguito a la altura del corazón, sea cual sea la posición del paciente.
- Utilizar los ruidos de Korotkoff de la fase I y V (desaparición) para identificar la presión arterial sistólica y la diastólica, respectivamente.
- Determinar la presión arterial en ambos brazos en la primera visita para detectar posibles diferencias debidas a una enfermedad vascular periférica. En ese caso, hay que tomar como referencia el valor mayor.
- Determinar la presión arterial tras 1 y 5 min de bipedestación en los individuos ancianos, diabéticos y en otras situaciones en que la hipotensión postural puede ser frecuente o se la sospeche.

- Determinar la frecuencia cardiaca mediante palpación del pulso (al menos durante 30 s) tras la segunda determinación en sedestación.

2) Presión arterial domiciliaria

Este tipo de medida de presión arterial puede proporcionar valores correspondientes a días diferentes en un contexto muy próximo al de la vida cotidiana.

Presenta las siguientes ventajas: se evita un efecto de bata blanca significativo, las lecturas son más reproducibles y se predice la presencia o progresión de la lesión de órganos, así como el riesgo de episodios cardiovasculares, mejor que con los valores obtenidos en la consulta⁸¹⁻⁸⁶.

3) Presión arterial ambulatoria

Existen varios dispositivos (en su mayor parte oscilométricos) para la determinación automática de la presión arterial de pacientes a los que se permite realizar una vida casi normal. Estos dispositivos aportan información sobre la presión arterial media de 24 h, así como sobre los valores medios por períodos más cortos, como el día, la noche o la mañana.

Los fundamentos de la MAPA son: a) permite medidas de PA fuera del ambiente sanitario evitando la reacción de alarma y evaluando las cifras de PA durante la actividad cotidiana, b) los valores son el promedio de un gran número de medidas durante 24 ó más horas y c) es la única técnica que permite observar la variabilidad de la PA (intrínseca y circadiana).

Por tanto, permite una medida más real con mayor reproducibilidad y precisión, menor variabilidad y con posibilidad de medida durante el sueño.

Los valores umbral de normalidad más ampliamente utilizados corresponden a los recomendados en el documento de la *American Heart Association* (AHA) sobre medida de la PA publicado en 2005⁸⁷. (Tabla 7).

TABLA 7. Valores umbral de normalidad de la presión arterial ambulatoria mmHg.

	Óptima	Normal
Media diurna	< 130/80	<135/85
Media nocturna	<115/65	<120/70
Media 24h	<125/75	<130/80

Los parámetros que se deben evaluar en la MAPA son: valores promedio de PA sistólica (PAS), PA diastólica (PAD), PA media, presión de pulso (PP) (diferencia de PAS-PAD en mmHg) y frecuencia cardiaca, durante 24 horas, día y noche; la carga (área bajo curva, índice hiperbárico), variabilidad circadiana (cociente día y noche), variabilidad intrínseca, (desviación típica de PA) y los niveles de PA al despertar.

Se han descrito 4 patrones de relación de PA entre actividad y sueño. (Tabla 8).

TABLA 8. Patrones en la relación porcentual entre el promedio de PA durante el sueño respecto al promedio de PA durante la vigilia.

PATRÓN	DIFERENCIA PORCENTUAL ENTRE PA EN EL SUEÑO Y PA EN VIGILIA
Descenso normal (dipper)	10%-20%
Descenso insuficiente (no dipper)	0%-10%
Elevación (riser)	>0%
Descenso extremo (dipper extremo)	>20%

Las relaciones entre la medida de PA en consulta y MAPA se presentan en la tabla 9.

TABLA 9 .Categorización diagnóstica de presión arterial.

MAPA \ Consulta	Normal <135 y/o 85	Patológica ≥ 135 y/o 85
Normal < 140 y/o 90	Normotensión	HTA enmascarada
Patológica ≥ 140 y/o 90	HTA bata blanca (HTA clínica aislada)	HTA

Hay estudios que han demostrado que la presión arterial ambulatoria: *a)* se correlaciona con la lesión de órganos asociada a la hipertensión y sus cambios con el tratamiento con una relación más directa que la que tiene la presión arterial de la consulta^{81,88-92} *b)* tiene una relación con los episodios cardiovasculares que es más pronunciada que la que se observa en la presión arterial de la clínica, y la predicción del riesgo cardiovascular es mayor y se agrega a la que proporcionan los valores de presión arterial de la consulta en las poblaciones y también en los hipertensos no tratados y tratados^{82-84, 93-100}, y *c)* mide con mayor exactitud que la presión arterial de la clínica el grado de reducción de la presión arterial inducido

por el tratamiento, puesto que tiene una mayor reproducibilidad con el tiempo^{101,102} y unos efectos «de bata blanca»¹⁰³ y placebo^{104,105} inexistentes o desdeñables.

Debe hacerse lo posible para ampliar la monitorización ambulatoria de la presión arterial a 24 horas, con objeto de obtener información sobre los perfiles de presión arterial diurno y nocturno, la diferencia de presión arterial entre el día y la noche (variabilidad circadiana), el aumento de presión arterial de la mañana, la variabilidad intrínseca de la presión arterial a lo largo del día, así como la presión de pulso y la frecuencia cardiaca (lpm).

Se ha observado que el valor pronóstico de la presión arterial nocturna es superior al de la presión arterial diurna^{82-84,94,96,98}. Además, se ha descrito que los individuos en los que la reducción nocturna de la presión arterial es $< 10\%$ (*non-dippers*)^{90, 106} presentan una mayor prevalencia de lesiones de órganos y una evolución menos favorable, aunque en algunos estudios el valor pronóstico de este fenómeno se perdía al incluir en el análisis multivariable la presión arterial media de 24 horas^{83,84,94,95,97,107-110}.

También hay evidencia de que los episodios cardiacos y cerebrovasculares alcanzan una prevalencia máxima por la mañana¹¹¹⁻¹¹⁴, posiblemente por el aumento brusco de la presión arterial que se produce al despertar del sueño^{78, 115-117} y el aumento de la agregabilidad plaquetaria, la reducción de la actividad fibrinolítica y la activación simpática¹¹⁸⁻¹²².

El agravamiento de las lesiones de órganos y la incidencia de episodios se han relacionado también con la variabilidad de la presión arterial cuantificada mediante la desviación estándar respecto a los valores medios¹²³⁻¹²⁵. Aunque en estos estudios no siempre se descartó el papel de los factores de confusión, recientemente se ha confirmado un papel independiente de la variabilidad de la presión arterial mediante un estudio observacional de larga duración¹²⁶.

También se ha observado que una presión de pulso mayor es un predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con HTA tratada, analizándose la variable combinada de infarto de miocardio no fatal o fatal o ictus⁹⁵.

La frecuencia cardiaca, es un potente predictor de mortalidad y morbilidad cardiovascular en la población general¹²⁷, subpoblaciones con diversas formas de enfermedad cardiovascular¹²⁸ y en concreto en pacientes con IC crónica⁶⁹.

Si bien todos estos aspectos son de conocimiento de rutina en pacientes con hipertensión arterial (muchos de ellos habiendo sido establecido durante décadas), su relevancia para los pacientes que progresan desde la HTA hacia la insuficiencia cardiaca ha sido escasamente referida.

En suma, el MAPA nos permite hacer una evaluación de los múltiples cambios que la PA puede presentar a lo largo del día y que tienen una repercusión pronóstica, como son:

- Las medias de PA diurna, nocturna o 24h para PAS y PAD.
- La PA a primeras horas de la mañana: Systolic Blood Pressure morning surge (SBP morning surge), definida como la media promedio de la PA en las dos primeras horas de actividad desde el momento de levantarse.
- Perfil nictameral (Ritmo circadiano actividad/vigilia).
- Variabilidad intrínseca (24h, diurna o nocturna) de PAS y PAD, representada por la desviación estándar del promedio de PA en cada periodo.
- Presión de pulso, medida como la diferencia en mmHg entre PAS y PAD en cada periodo.
- FC en cada periodo.

2.3. PRESIÓN ARTERIAL EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

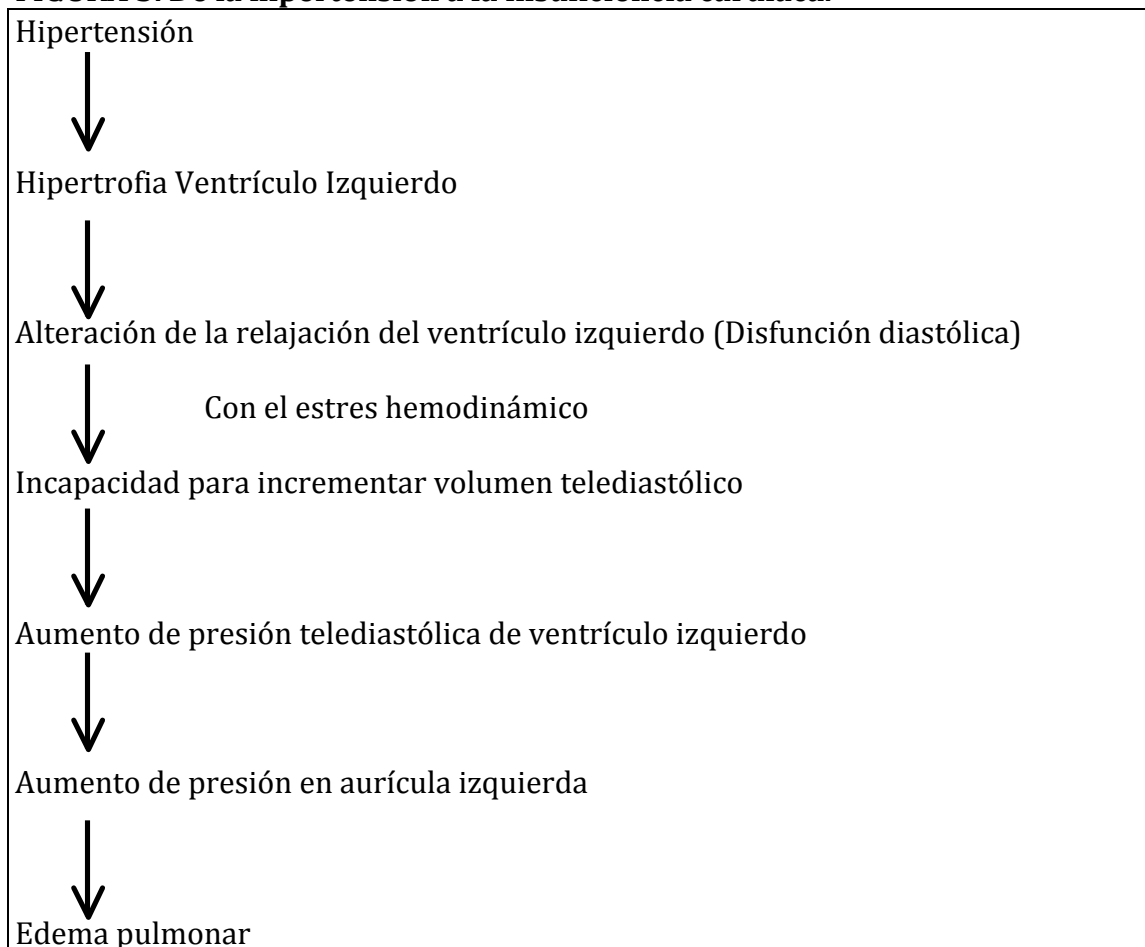
2.3.1. Hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca: interrelaciones etiopatogénicas

La HTA es una de las causas más frecuentes de IC, ya sea de forma directa o indirecta, a través de otras enfermedades cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica. De este modo, la HTA precede, en la mayoría de los casos, a la IC por diferentes mecanismo fisiopatológicos, como son la aparición y desarrollo de

cardiopatía hipertensiva, evolucionando desde la hipertrofia ventricular izquierda, y/o contribuyendo al desarrollo del proceso aterotrombótico coronario, que da lugar a la aparición de la cardiopatía isquémica, y a su vez conduciendo a la disfunción sistólica y/o a la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y finalmente a la aparición de la IC, que es un problema de salud cada vez más frecuente y con una mayor trascendencia sanitaria y socioeconómica¹²⁹.

Existe por tanto una muy estrecha interrelación entre HTA e IC a pesar de ser dos entidades con mecanismo patogénicos no siempre coincidentes (Figura 3); Siendo la hipertensión el principal factor de riesgo para el desarrollo de IC y por tanto siendo un buen control de la PA fundamental en la prevención y manejo de la IC¹³⁰.

FIGURA 3. De la hipertension a la insuficiencia cardiaca.



2.3.2. Hipertensión arterial y su medida como factor pronóstico de la insuficiencia cardiaca

El papel de la HTA va más allá de ser simplemente una de las causas de las enfermedades cardiovasculares, puesto que además modula la historia natural de dichas enfermedades, constituyéndose en un factor pronóstico relevante en todas ellas^{131,132}. Por ello, hay que considerar las estrechas interrelaciones etiopatogénicas entre HTA e IC.

Esta influencia de la HTA en la evolución y en el pronóstico es muy evidente en el caso concreto de la IC. Así, sabemos que en la IC existen cambios neurohormonales compensadores que alteran las cifras de PA, los patrones de PA y los patrones de frecuencia cardiaca. Estos cambios pueden ocasionar un mal control de la HTA, que puede precipitar descompensaciones de la IC¹³³.

De forma general, antes del comienzo de los síntomas de la insuficiencia cardiaca es común que existan cifras elevadas de PA. Una vez que comienza la sintomatología y evoluciona el fallo de bomba, es frecuentes cifras de PA bajas o fluctuantes. Además de ello, la mayoría de los fármacos que han demostrado evidencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, tienden a disminuir las cifras de PA.

Por otra parte, recientemente múltiples estudios observacionales han relacionado cifras de PA clínicas más bajas con peor pronóstico de la enfermedad cardiovascular (ECV), concluyendo a favor de la existencia de una curva en “J”, tanto en pacientes con cardiopatía isquémica^{134,135} (INVEST, TNT) como en pacientes de alto riesgo vascular¹³⁶ (ONTARGET).

Resultados similares se han publicado en relación a pacientes con IC^{137,138}. Todo esto ha llevado a que las recientes actualizaciones de las guías de la Sociedad Europea de HTA recomienden unos objetivos menos estrictos en pacientes con enfermedad cardiovascular avanzada¹³⁹.

Pero cabe realizarse la siguiente pregunta: ¿puede basarse este papel pronóstico de la PA en dichas enfermedades, meramente en las cifras de PA obtenidas en la consulta?

Con la utilización de las nuevas tecnologías se ha puesto en evidencia que la PA tomada en consultas, teniendo en cuenta su elevada variabilidad motivada por factores exógenos y endógenos al individuo, sólo es una parte del problema.

Así, por ejemplo, los estudios realizados con tonometría de aplanamiento han evidenciado que elementos como la PA central y la velocidad de la onda de pulso, entre otros, son también factores pronósticos de la ECV. Así, el estudio ASCOT CAFÉ ha comprobado que utilizando dos regímenes terapéuticos que producen un similar descenso de la PA braquial, el régimen que tenga un efecto más favorable sobre los parámetros de PA central y de rigidez arterial tiene un efecto pronóstico más favorable¹⁴⁰.

De la misma manera, la utilización de la MAPA, cada vez más habitual en pacientes hipertensos, nos oferta variada información pronóstica y sobre la respuesta al tratamiento en pacientes con IC. Como sabemos la MAPA es una técnica que nos aporta unos valores de PA y de frecuencia cardiaca que se ajustan más a la realidad que los medidos simplemente en la visita médica. Se ha visto que existe una estrecha relación entre los valores de PA medidos por MAPA y la presencia de

lesiones de órgano diana^{95,141}, un hecho también constatado en ancianos⁹⁴. Asimismo, como previamente hemos comentado, la valoración del patrón circadiano y de la PA nocturna ha adquirido cada vez más importancia, debido a que se han relacionado sus alteraciones (patrones no reductores o en ascenso de la PA) con una mayor morbimortalidad cardiovascular¹⁴².

En los últimos años la realización de la MAPA ha adquirido cada vez más relevancia en el control de los enfermos hipertensos, y más en aquellos con alto riesgo vascular añadido¹⁴³. Además, los datos de la MAPA nos permite conocer datos de valor pronóstico añadido, como ya se ha comentado, que implica un peor pronóstico de la ECV del que sería esperable si nos basamos sólo en las cifras de PA braquial tomada en la consulta^{144,145}. Dado que estos parámetros de PA no son detectables mediante la medida de la PA en la consulta, pueden pasar desapercibidos y por tanto no tenidos en cuenta en la evaluación pronóstica de estos pacientes. Por todo ello, parece razonable recomendar la realización de una MAPA en pacientes con alto riesgo cardiovascular añadido (como son los individuos con IC), para una mejor valoración de la PA, independientemente de las cifras de PA obtenidas en la visita médica¹⁴⁶.

2.3.3. Valor de la monitorización ambulatoria de presión arterial en insuficiencia cardiaca.

Dado que la IC es una enfermedad cardiovascular muy frecuente, es interesante conocer cuáles son las características de la MAPA en pacientes con IC, y su valor como factor pronóstico.

Existe un número muy limitado de estudios en la literatura sobre IC y MAPA, que además incluyen un número limitado de pacientes con muestras no representativas de la totalidad de pacientes con IC. (Tabla 10).

Por tanto, existe una evidencia muy limitada sobre las características de la MAPA en los pacientes con IC que nos indiquen si, como en otras ECV, existen frecuentemente patrones alterados de MAPA en estos pacientes, y menor aún es la evidencia en cuanto a la importancia de la MAPA como herramienta pronóstica en IC. (Tabla 10).

TABLA 10. MAPA en insuficiencia cardiaca; resultados obtenidos de algunos estudios.

Autor y Año	Tipo de estudio	Pacientes (n) y control (n)	Parámetros	Resultados
Kastrup 1993 ¹⁵⁷	Prospectivo controlado	25 IC grave (FEVI 17%) 25 controles	MAPA	Más no reductores en IC (16) que en control (5)
Van de Borne 1992 ¹⁵⁶	Prospectivo controlado	29 IC NYHA III/IV, 22 controles	MAPA (en los dos grupos), índice cardiaco, presión enclavamiento capilar pulmonar, presión aurícula derecha	Reducción de variabilidad circadiana en PA en grupo de IC
Caruana 1988 ¹⁵⁵	Observacional	20 IC NYHA II/ III 22 controles	MAPA, presión enclavamiento capilar pulmonar, índice cardiaco	Más no reductores en grupo de IC
Portaluppi 1991 ¹⁵⁰	Prospectivo	10 IC NYHA I, 10 NYHA III/ IV 10 controles	MAPA, niveles de ANP	Pérdida de variabilidad circadiana en IC
Giles 1996 ¹⁵²	Observacional	30 IC NYHA II/ IV	MAPA antes y después de tratamiento, ANP, renina y noradrenalina	El tratamiento con IECA restaura la variabilidad circadiana
Moroni 1998 ¹⁵⁸	Prospectivo controlado	19 IC NYHA III/ IV Controles emparejados	MAPA	No se apreció pérdida de variabilidad circadiana
Calvo 2007 ¹⁶²	Prospectivo	106	MAPA y actígrafo de muñeca	Patrón reductor de mayor riesgo vascular asociado
Shin 2007 ¹⁶⁰	Prospectivo	118 IC NYHA II/ IV Disfunción sistólica	MAPA	Los reductores mueren o reingresan por IC menos
Camafort 2010 ¹⁵⁴	Observacional	92 IC NYHA II/ IV Disfunción diastólica	MAPA y ecocardiograma	21% de HTA nocturna y 23% de HTA enmascarada

Podemos plantearnos algunas cuestiones considerando las escasas referencias sobre el tema.

2.3.3.1. Predictor de riesgo de desarrollo de insuficiencia cardiaca:

¿Existe algún patrón de monitorización ambulatoria de la presión arterial predictor del riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca?

Para valorar esto Ingelsson et al¹⁴⁷, realizaron un estudio prospectivo en 951 ancianos sin IC, enfermedad valvular ni hipertrofia ventricular izquierda, a los que se les realizó una MAPA de 24 horas, con un seguimiento medio de 9,1 años, para determinar la incidencia de IC; para ello se valoró la primera hospitalización por IC, apreciándose una tasa de incidencia de 8,6 por 1.000 persona / año en riesgo. En el análisis multivariante ajustado por tratamiento antihipertensivo y factores de riesgo para IC (Infarto de miocardio, diabetes, tabaquismo, índice de masa corporal y niveles de colesterol) se apreció que la PA diastólica en el periodo nocturno (HR: 1,26; IC 95%: 1,02 a 1,55) así como la presencia de un patrón non-dipper de la PA (HR:2,29; IC 95%: 1,16-4,52) se asociaron con un mayor riesgo de IC. Sin embargo, no estudiaron la importancia pronóstica de otros factores, como la variabilidad extrínseca, la intensidad de elevación de PA al levantarse o la frecuencia cardiaca.

2.3.3.2. Alteraciones de monitorización ambulatoria de presión arterial en disfunción diastólica: ¿Existe relación entre alteraciones en la MAPA y la disfunción diastólica?

Como sabemos una gran parte de los pacientes hipertensos que acaban presentando IC tienen una FEVI preservada y, por tanto, disfunción diastólica. Para valorar este aspecto Galderisi et al¹⁴⁸, estudiaron las características de los patrones de PA determinada por MAPA de 24 horas con relación a parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica. En este estudio se incluyeron 125 sujetos hipertensos a los que se realizó ecocardiografía doppler (que valoraba la disfunción diastólica según la ratio E/A) y MAPA, excluyendo a aquellos con cardiopatía isquémica, enfermedad valvular cardiaca, IC o diabetes. En los 62 pacientes con disfunción diastólica ($E/A < 1$) se apreció mayor edad, mayor masa de ventrículo izquierdo (indexada por altura), mayores cifras de PA en la MAPA 24 horas, mayor PA media en el periodo nocturno de la MAPA y mayor frecuencia de patrones no dipper, mientras que la PA media, por MAPA, durante el periodo de actividad no difirió entre los dos grupos de forma significativa. Los autores de este estudio concluyeron que los parámetros de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) están más correlacionados con las cifras de PA por MAPA que con las cifras de PA clínica; además se observó que sólo la PA nocturna es un predictor independiente de disfunción diastólica del VI.

2.3.3.3. Variabilidad circadiana en pacientes con insuficiencia cardiaca.

La variación circadiana normal de la presión arterial y la frecuencia cardíaca se altera como consecuencia del desarrollo de la insuficiencia cardiaca. Existen diversos mecanismos de control de la variación circadiana en sujetos normales, incluyendo la actividad física, la postura, la actividad simpática y parasimpática, así como la actividad de los barorreceptores. A ellos debemos añadir que hay una variación circadiana en los niveles plasmáticos de neurohormonas vasoactivas tales como la norepinefrina, epinefrina¹⁴⁹, la actividad del péptido natriurético auricular (ANP) y de la renina plasmática en sujetos normales¹⁵⁰. Las alteraciones en los patrones diurnos de estas sustancias en la insuficiencia cardiaca están bien establecidas, y éstos pueden estar detrás de los perfiles de presión alterados atribuibles a la enfermedad per se.

La insuficiencia cardíaca congestiva está asociada con alteraciones en el sistema nervioso simpático y parasimpático, sistema renina-angiotensina y la vasopresina y la secreción de ANP¹⁵¹. De hecho, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave presentan aumento de la actividad nerviosa simpática y una alteración en la función de los barorreceptores, lo cual influye directamente en el perfil de presión arterial diurna. Por lo tanto, la variación circadiana de la presión arterial sistólica está representada por múltiples factores, caracterizada por una respuesta integrada del sistema cardiovascular.

Además debemos tener en cuenta que existen cambios atribuibles al tratamiento farmacológico y no farmacológico de la insuficiencia cardíaca¹⁵².

La reducción de la variabilidad circadiana de la PA en los pacientes con insuficiencia cardíaca ha sido apoyada por varios estudios controlados,¹⁵²⁻¹⁵⁷ aunque ha habido algunas excepciones a la observación¹⁵⁸.

En el estudio de Moroni et al¹⁵⁸, se valoraron las características de la MAPA en pacientes con IC avanzada por disfunción sistólica. Para ello se realizó MAPA a 19 pacientes con IC grave (clase funcional III-IV de la NYHA), y se les comparó con un grupo control de sujetos normales concordantes en edad y sexo. En este estudio no se apreciaron alteraciones del ritmo circadiano de la PA en sujetos con IC grave, probablemente por el pequeño número de pacientes incluido.

Por otra parte, el estudio de Mallion et al¹⁵³, analizó en 50 pacientes con IC las características de la MAPA de 24 horas. Los parámetros estudiados fueron: la clase funcional NYHA, los parámetros de la MAPA, el test de marcha de 6 minutos, la ecocardiografía y la analítica. Se observó hipertensión clínica en el 20% de los pacientes e hipotensión ortostática en un 16%. Sin embargo, un 42% presentó HTA nocturna y un 78% presentó un patrón no reductor de la PA.

El registro DICUMAP¹⁵⁴, del grupo de trabajo de IC de la Sociedad Española de Medicina Interna ha analizado los datos de MAPA en 92 pacientes con una edad media de 75 años, y un 50% de mujeres, todos ellos con IC y FEVI preservada. En este estudio un 21% presentó HTA nocturna, y la distribución por patrones de PA por MAPA fue la siguiente: súper dipper 5%, dipper 16%, no dipper 43% y riser 35%.

Según los estudios de Caruana et al¹⁵⁵, y Van de Borne¹⁵⁶, la variación normal de PA y FC está alterada por la insuficiencia cardiaca. A medida que progresa la insuficiencia cardiaca, existe una correspondiente reducción de la variabilidad de PA y FC. En el estudio de Van de Borne¹⁵⁶, se estudiaron 29 pacientes con IC clase funcional III-IV/IV. Se les realizó medida de PA ambulatoria y FC , y se comparó con 22 controles. Se observó que a mayor severidad de IC (evaluada mediante el índice cardiaco a través de la realización de cateterismo cardiaco derecho), se relacionaba con una reducción de la amplitud de la variabilidad circadiana de PA y FC.

En el estudio de Caruana et al¹⁵⁵, se estudiaron 20 sujetos con IC mediante la variabilidad en 24 h de la medida ambulatoria de la PA intraarterial y se correlacionó con la función ventricular. Se comparó con 22 sujetos sanos. Se observó que la variabilidad de la PA de 24 horas y de la FC era menor que en los 22 sujetos sanos, y que estaba fuertemente correlacionada con la fracción de eyección.

A la inversa, según el estudio de Giles et al¹⁵², el tratamiento de la IC con IECAs restaura la variabilidad circadiana en pacientes con IC. Para ello analiza 30 pacientes con IC en grado funcional NYHA II-IV Se realizó MAPA y medidas neurohormonales antes y 6 semanas después de instaurar el tratamiento con IECAs. Demostraron que el grado de variabilidad circadiana de la presión arterial estaba directamente relacionado con los índices cardiovasculares de la gravedad de la insuficiencia cardiaca (pacientes con mayor fracción de eyección ventricular izquierda tenía una mayor variabilidad en el perfil circadiano de presión) e indirectamente relacionadas con la actividad neurohumoral. Además en el estudio se demostró que, a pesar de que la media

de PA de 24 horas no se redujo de manera significativa, dicho tratamiento restaura cierto grado de control autonómico y por consiguiente, un patrón de variabilidad circadiana más próximo a la normalidad.

En el estudio de Kastrup¹⁵⁷ et al, valoraron las características de la MAPA en 25 pacientes con IC, con una FE media de 17%, y compararon los resultados con 25 controles. Se observó que había mas pacientes con perfil no reductor de PA (no-dippers) en el grupo de pacientes con IC (16) que en el grupo control (5), $p < 0,01$.

2.3.3.4. Valor pronostico de alteraciones de monitorización ambulatoria de presión arterial en insuficiencia cardiaca.

Las alteraciones antes comentadas tiene una importante proyección pronóstica cardiovascular.

Así, Canesin¹⁵⁹, apreció una mayor mortalidad entre los pacientes a mayores descensos de la PA sistólica en el periodo nocturno. Realizó una MAPA de 24 horas en 38 pacientes con IC en clase funcional NYHA IV, correlacionándola con los datos de seguimiento, la FEVI y el diámetro telediastólico del VI. No se observó correlación de la mortalidad con la FEVI ni con el diámetro telediastólico. Sin embargo, se observó que las cifras de PA sistólica por MAPA durante las 24 horas, así como la PAS del periodo de actividad y del periodo de descanso eran más altas entre los supervivientes, de manera que aquellos pacientes con PAS media < 105 mm Hg por MAPA tenían 7,6 veces más probabilidades de morir que aquéllos con PAS ≥ 105 mm Hg. No obstante, el número de pacientes de este estudio limita la validez de sus resultados.

En el estudio de Shin¹⁶⁰, se comprobó que la presencia de un patrón no reductor implicaba un riesgo en cuanto a mortalidad y reingresos por IC. Para ello se estudió a un total de 118 pacientes varones con IC por disfunción sistólica en los que se realizó una MAPA de 24 horas y se realizó un seguimiento de hasta 4 años. Un 34% tenía un patrón reductor de PA normal, en un 37% se apreció un patrón no reductor y en el 29% se apreció un patrón reductor inverso. Los factores predictores de mal pronóstico fueron la clase funcional de la IC (según la NYHA) y el tipo de patrón reductor de la PA (HR: 1,65). Sin embargo, este estudio está limitado, ya que sólo se estudian pacientes varones con disfunción sistólica, cuando según los registros epidemiológicos la IC secundaria a HTA es más frecuente en mujeres y presenta con mayor probabilidad una disfunción diastólica del VI.

Por otra parte, Komori et al¹⁶¹, valoraron cuáles son los marcadores clínicos de aparición de ictus en pacientes con IC. Para ello estudiaron 111 pacientes hospitalizados con IC mediante MAPA analítica y ecocardiografía, con un seguimiento medio de 18 meses. En este estudio piloto únicamente la elevación de la PA nocturna por MAPA y los niveles elevados de BNP fueron predictores significativos de eventos de ictus en pacientes con IC.

De los datos disponibles en la literatura, se puede concluir que los pacientes hipertensos con riesgo de desarrollar IC parecen presentar con mayor frecuencia elevación de la PA nocturna en MAPA; y que parece que en pacientes con IC pudiera haber una mayor prevalencia de HTA nocturna y de patrones no reductores. Dado que dichos parámetros obtenidos de la MAPA tienen valor pronóstico claro, se han realizado estudios con resultados poco concluyentes.

Por todo ello, la realización de la MAPA podría ser útil tanto en la predicción como en la prevención del desarrollo de IC en pacientes hipertensos, así como mejorar el tratamiento y para valorar el pronóstico de pacientes con IC.

3.OBJETIVOS DEL ESTUDIO

En este trabajo de investigación proponemos como objetivo general estudiar las modificaciones en la presión arterial ambulatoria durante 24 horas en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, y su significado clínico.

Dentro de los objetivos analizaremos en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca:

1. La existencia de alteraciones de los patrones circadianos de la presión arterial.
2. Evaluación comparativa de los datos del registro de PA de 24 horas de pacientes con y sin hipertensión arterial.
3. Evaluación comparativa de los valores de la MAPA según la clase funcional del paciente.
4. Estudio comparativo de los valores de la MAPA según el grado de disfunción ventricular (de moderada a severa, se excluyen los pacientes con función sistólica conservada o disfunción sistólica ligera).
5. Identificación de predictores independientes de disfunción ventricular severa en este grupo de pacientes.
6. Identificación de predictores independientes de clase funcional avanzada en pacientes con insuficiencia cardiaca.
7. Evaluación y correlación de los valores de MAPA según el patrón de llenado mitral.

4. PACIENTES Y METODOLOGÍA

4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

En nuestro estudio hemos incluido un total de 184 pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca crónica, con diferentes grados de severidad, procedentes de la consulta externa de la Unidad de Insuficiencia Cardiaca del Servicio de Cardiología del Hospital Regional Universitario (H.R.U.) Carlos Haya de Málaga, durante un periodo de 10 meses, de Marzo a Diciembre de 2011.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión de los pacientes:

a)Criterios de inclusión

- Edad \geq 18 años
- Diagnostico de insuficiencia cardiaca, en situación de estabilidad clínica, en seguimiento por la Unidad de insuficiencia cardiaca o de nuevo diagnóstico en los 6 meses previos, independientemente de la etiología de la insuficiencia cardiaca.
- Consentimiento informado del paciente para participar en el estudio.

b)Criterios de exclusión

- Edad $<$ 18 años
- Insuficiencia cardiaca aguda
- Pacientes en grado funcional IV de la NYHA imposibilitados para la realización de MAPA de 24 horas
- No consentimiento del paciente.

4.2. METODOLOGÍA

4.2.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, analítico, de corte transversal, para valorar las modificaciones de la PA ambulatoria y su impacto clínico en pacientes con IC.

4.2.2. Ámbito de estudio

Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Servicio de Cardiología de H.R.U. Carlos Haya. Málaga.

Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular del Servicio de Nefrología de H.R.U. Carlos Haya. Málaga.

4.2.3. Estudio de variables

De todos los pacientes se revisó la historia clínica, exploración física y se realizó analítica sanguínea, orina de 24 horas, ecocardiograma transtorácico y registro ambulatorio de PA de 24 horas.

De todos los pacientes se estudiaron los siguientes apartados:

4.2.3.1. Características clínicas y demográficas

4.2.3.1.1. Sexo

4.2.3.1.2. Edad

4.2.3.1.3. Peso/talla/índice de masa corporal (IMC:Peso/talla²)

4.2.3.1.4. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV):

diagnosticados clínicamente (ya sea previamente o en la consulta con o sin tratamiento específico), acorde a las Guías internacionales ^{72, 163,164}.

- Hipertensión arterial⁷².
- Diabetes mellitus ¹⁶³.
- Dislipemia ¹⁶⁴.
- Hábito tabáquico: Se consideraron fumadores a los pacientes que han fumado habitualmente dentro del año previo a la consulta.
- Obesidad (IMC \geq 30 Kg/m²).

4.2.3.1.5. Comorbilidades

- *Fibrilación auricular o flutter auricular*: se definió como tal cuando existía un diagnóstico de FA o flutter auricular realizado previamente o en electrocardiograma de consulta. Se clasificó la fibrilación auricular en 3 categorías:
 - **FA paroxística**: autolimitada, con una duración entre 48 horas -7 días.
 - **FA persistente**: cuando un episodio de FA dura más de 7 días o cuando se requiere terminarlo por cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica.
 - **FA permanente** cuando la arritmia es aceptada por el paciente (y el médico) y se decide estrategia de control de frecuencia.

- *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):* Se consideraron como tal si:
 - El paciente estaba diagnosticado previamente por un médico
 - El paciente cumplía criterios clínicos de EPOC
 - El paciente estaba en tratamiento con broncodilatadores.

- *Complicaciones cardiovasculares asociadas:* se consideró como tal si el paciente presentaba:
 - Infarto agudo de miocardio (IAM): presencia de cardiopatía isquémica tipo infarto de miocardio diagnosticada previamente por un médico.
 - Accidente cerebrovascular (ACV): si el paciente estaba diagnosticado previamente por un médico.
 - Enfermedad arterial periférica (EAP): si el paciente estaba diagnosticado previamente por un médico o presentaba clínica de claudicación intermitente.

4.2.3.1.6. Tratamiento farmacológico: se analizó el empleo de fármacos en el momento de su visita en consulta, tales como IECAs, ARA-II, beta-bloqueantes, diuréticos de asa, antialdosterónicos, digoxina, ivabradina, nitratos, estatinas, antiagregantes, anticoagulantes orales (acenocumarol o warfarina).

4.2.3.1.7. Etiología de la insuficiencia cardiaca: Se clasificó a los pacientes según las siguientes etiologías referidas en la historia clínica del paciente:

- *Cardiopatía isquémica-hipertensiva*
- *Miocardopatía dilatada*
- *Cardiopatía hipertensiva aislada*
- *Cardiopatía isquémica aislada*
- *Cardiopatía alcohólica*
- *Cardiopatía valvular*
- *Otras (miocarditis, postquimioterapia, familiar...)*

4.2.3.1.8. Tiempo de evolución: Se consideró el tiempo de evolución en meses desde el diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca.

4.2.3.1.9. Clasificación funcional de la NYHA: ^{17,18}, severidad basada en síntomas y actividad física:

- *Clase I:* Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea.
- *Clase II:* Ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea.
- *Clase III:* Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas.

- *Clase IV*: Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de la insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física.

No se incluyeron pacientes en CF IV de la NYHA, dado que en la mayoría de ellos el deterioro físico y funcional no permitiría o dificultaría seriamente la realización de una MAPA.

4.2.3.1.10. Portador de dispositivos: se analizó que el paciente fuera portador de los siguientes dispositivos: desfibrilador automático implantable o dispositivo de terapia de resincronización cardiaca.

4.2.3.2. Parámetros ecocardiográficos: A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma-doppler (o se analizaron los datos en aquéllos realizados dentro de los 30 días previos a la consulta, n=53) y se recogieron los siguientes parámetros:

- Fracción de eyección de ventrículo izquierdo: determinada mediante método Simpson. Se definió la función sistólica global conservada cuando la FEVI era > 55%, deprimida en grado ligero entre 45-55%, moderado entre 30-45% y severo < 30%.
- Patrón de llenado mitral: evaluado mediante doppler pulsado, colocando el volumen de muestra en la zona ventricular de cierre de ambos velos mitrales, en un plano apical de 4 cámaras. En función de dicho parámetro se clasificó a los pacientes en 3 grupos: patrón de alteración de la relajación, patrón

pseudonormal y patrón restrictivo, de acuerdo a las recomendaciones de las guías^{50,51}. No se analizaron los pacientes que se encontraban en FA en el momento del estudio ecocardiográfico (n-34), ya que no es recomendable la utilización del patrón de llenado mitral ante la presencia de FA (ausencia de onda A y variabilidad significativa en la onda E).

- Diámetros telediastólico (DTDVI) y telesistólico de VI (en mm).
- Grosor de tabique interventricular (TIV) y pared posterior de VI (en mm), para detectar la hipertrofia ventricular izquierda (HVI).
- Diámetro anteroposterior de aurícula izquierda (AI)(en mm).

4.2.3.3. Parámetros MAPA: a todos los pacientes se les realizó un registro de PA de 24 horas.

4.2.3.3.1. **Técnica:** La técnica de medida utilizada para obtener una medida de PA durante la actividad habitual del sujeto fue la siguiente:

- *Condiciones del paciente:* se eligió un día laboral, evitando ejercicio físico intenso, tomando el paciente su medicación habitual y en el mismo horario.
- *Condiciones del equipo:* equipo validado y calibrado.
- *Tamaño del manguito:* adecuado al tamaño del brazo.
- *Colocación del manguito:* se seleccionó el brazo no dominante, haciendo coincidir la marca del manguito con la arteria braquial. Se instruyó al paciente que mantuviera el brazo inmóvil y evitara hablar y cualquier movimiento durante cada medición.

- *Programación:*
 - Duración del registro: 24 horas.
 - Horario: El horario diurno fue establecido de 6:00 a 22:00 horas
 - Frecuencia de las lecturas: 15 minutos durante la actividad, 20 minutos durante el sueño.
 - El registro comenzó por la mañana (8-9 horas) antes de la toma de la medicación.
- *Criterios:* los criterios para aceptar como válido el registro fueron:
 - Mínimo de 85% de porcentaje de lecturas de PA satisfactorio.
 - PA y FC dentro de límites fisiológicamente razonables.

4.2.3.3.2. **Parámetros:** Los parámetros evaluados fueron los siguientes :

- Promedio de PAS y PAD de 24 horas, diurna y nocturna.
- FC de 24 horas, diurna y nocturna.
- Presión de Pulso: de 24 horas, diurna y nocturna: diferencia de PAS-PAD en mmHg.
- Relación PA sueño/vigilia: Patrones de relación porcentual entre el promedio de PA durante el sueño respecto al promedio de PA durante la vigilia. Se clasificaron a los pacientes en 4 patrones:
 - Descenso normal (dipper): 10%- 20%.
 - Descenso insuficiente (no dipper): 0%-10% .
 - Elevación (riser): >0%.
 - Descenso extremo (dipper extremo): > 20%.

- Variabilidad : medida como desviación estándar del promedio de PA, en cada periodo (24h, día y noche).
- Elevación matutina de PA : (SBP morning surge) media promedio de la PA en las dos primeras horas de actividad desde el momento de levantarse.

4.2.3.4. Parámetros analíticos Asimismo, a todos los pacientes se les determinó una analítica que incluía: hemoglobina, hematocrito, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, ácido úrico, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y perfil lipídico (incluyendo colesterol total, colesterol LDL , colesterol HDL y triglicéridos), así como orina de 24 horas (n-91), para análisis de creatinina, sodio y microalbuminuria.

El análisis y la discusión de los resultados de estos parámetros analíticos no son objeto de este trabajo referido a la evaluación de los parámetros de MAPA. Serán objeto de ulterior publicación. No obstante, los resultados promedios quedan reflejados en la sección de resultados.

4.3. MÉTODOS TÉCNICOS EMPLEADOS:

- Ecocardiografía: el equipo ecocardiográfico empleado fue IE-33 xMATRIX echo system (Philips; Andover MA), con la sonda de ultrasonidos X5-1.
- El aparato de MAPA : El aparato de MAPA empleado fue Spacelabs 90207, con equipo de software adecuado, así como manguitos adecuados al tamaño del brazo.

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas están expresadas como media \pm desviación estándar, y las comparaciones entre grupos fueron realizadas mediante t de Student tras comprobar que las variables siguen una distribución normal (Test de Kolmogorov-Smirnov) y la igualdad de las variancias (test de Levene). En los casos en los que existieron más de dos grupos por comparar, se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA).

Las variables cualitativas están expresadas como frecuencias y porcentajes, y las comparaciones fueron realizadas usando el Test de Chi-cuadrado o en su defecto el Test de Fisher.

Por último se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria, calculando *odds ratios* (OR), acompañadas de su intervalo de confianza (IC) al 95%.

Para la realización del análisis estadístico se procedió a la utilización del Software SPSS 17.0 para Windows. En todos los casos las comparaciones del análisis se realizaron de forma bilateral y consideraron diferencias significativas a las estimaciones con $p < 0,05$.

5.RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA TOTAL

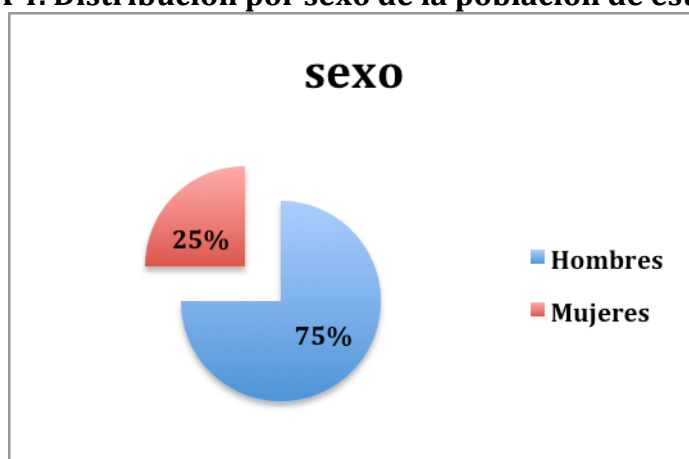
5.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

5.1.1.1. Descripción global de la muestra

La **edad media** del total de la muestra (184 pacientes) fue de 64,1 años con una desviación estándar de ± 10 años, y un rango entre 37-86 años, con predominio del **sexo** masculino (75%) sobre el femenino (25%). (Figura 4).

No se observó diferencia significativa en la edad media en función del sexo (64,13 y 64,17 años para hombres y mujeres respectivamente, $p = 0,981$).

FIGURA 4. Distribución por sexo de la población de estudio



En cuanto a los parámetros antropométricos, el **índice de masa corporal** medio fue de 29,8 Kg/m², con una desviación estándar $\pm 5,3$. Se observó una diferencia significativa entre el IMC medio, siendo menor en las mujeres 28,7 \pm 3,7 kg/m² comparado con el los 138 hombres incluidos, cuyo IMC medio fue de 30,1 \pm 5,6 kg/m² ($p = 0,048$).

5.1.1.2. Antecedentes personales de los pacientes

Dentro de los **factores de riesgo cardiovascular**, el más prevalente fue la HTA (56,5%) seguido de la dislipemia (40%). El resto de factores de riesgo se detallan en la tabla 11.

TABLA 11. Factores de riesgo cardiovascular.

	Global n (%)
HTA	104 (56,5)
Dislipemia	76 (41,3)
DM	64 (34,7)
Tabaquismo activo	42 (22,8)
Extabaquismo	66 (35,9)
Obesidad	82 (44,6)

En cuanto a los **antecedentes arrítmicos** (tabla 12), el 2,2% (4) de los pacientes presentaban antecedentes de flutter auricular, todos ellos varones. 52 pacientes (28,6%) tenían algún tipo de FA documentada. 12 fueron mujeres (26,1%) frente a 40 hombres (28,9%) ($p = 0,296$). (Tabla 12).

TABLA 12. Antecedentes arrítmicos.

	Global n(%)
Flutter	4 (2,2)
FA	52 (28,6)
FA paroxística	20 (10,9)
FA persistente	10 (5,4)
FA permanente	22 (12)

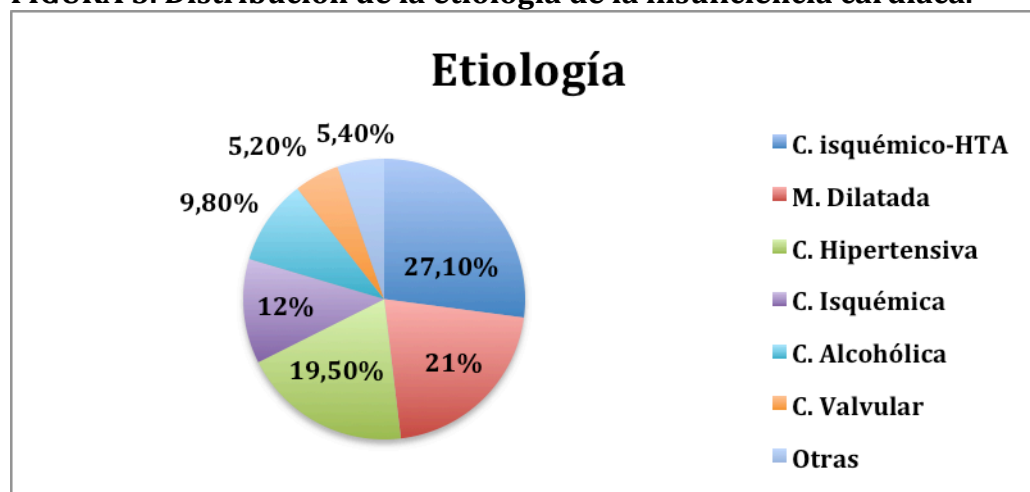
Con respecto a la **comorbilidad asociada** (tabla 13), 30 pacientes (16,3%) presentaban antecedentes de enfermedad pulmonar; de ellos, 28 eran hombres (20,3%), frente a 2 mujeres (4,3%), $p = 0,01$. 69 pacientes (37,5%) presentaron complicaciones cardiovasculares asociadas, siendo la principal el IAM (29,9%). (Tabla 13).

TABLA 13. Comorbilidad asociada.

	Global n(%)
EPOC	30 (16,3)
Complicaciones cv por:	69 (37,5)
IAM	55 (29,9)
ACV	4 (2,2)
EAP	10 (5,4)

La **etiología** más frecuente de la insuficiencia cardiaca fue la isquémico-hipertensiva (27,1%), seguido de la miocardiopatía dilatada (21%). El resto se detalla en la Figura 5.

FIGURA 5. Distribución de la etiología de la insuficiencia cardiaca.



5.1.1.3. Datos clínicos de los pacientes

El **tiempo medio** desde el diagnóstico de insuficiencia cardiaca fue de 70 ± 50 meses, con una mediana de 59 meses, y un rango entre 6 y 276 meses, presentando el 78 % de los pacientes un tiempo de evolución de la IC mayor a 2 años. Los varones presentaron una media de evolución desde el diagnóstico mayor, (74 ± 60 meses) que las mujeres (63 ± 43 meses), sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,292$).

En cuanto al **grado funcional** (tabla 14), la mayor parte de los pacientes, el 86,9% (160 sujetos), se encontraban en grado funcional I-II. No se incluyeron pacientes en grado funcional IV.

TABLA 14. Clase funcional de los pacientes.

Grado funcional de la NYHA:	Global n(%)
I	60 (32,6)
II	100 (54,3)
III	24 (13)
IV	0

5.1.1.4. Tratamiento farmacológico y dispositivos

Los fármacos más frecuentemente prescritos fueron IECAs/ARA II (91,3%), seguido de betabloqueantes (87%) y diuréticos de asa (81,5%). Existió una baja frecuencia de prescripción de sildenafil (1,1%) e inhibidores directos de la renina (1,1%). El 22% de los pacientes eran portadores de dispositivos cardiacos. El resto de tratamiento de los pacientes está detallado en la tabla 15.

TABLA 15. Tratamiento farmacológico y dispositivos.

	Global n(%)
IECAs/ ARA II	171 (93,4)
Betabloqueantes	158 (85,7)
Diuréticos de asa	150 (81)
Antialdosterona	78 (42,3)
Digoxina	60 (32,6)
Estatina	126 (68,4)
Antiagregantes	109 (59,7)
Anticoagulantes orales	54 (29,3)
Ivabradina	6 (3,3)
Nitratos	56 (30,4)
DAI	14 (7,7)
DAI-TRC	26(14,3)

5.1.2. PARÁMETROS ANALÍTICOS

Tal y como comentábamos en la sección sobre Metodología, los resultados analíticos no son objeto de este estudio, si bien, nos limitamos a referir los valores promedio de los parámetros determinados. (Tablas 16 y 17).

TABLA 16. Parámetros sanguíneos.

	Global
Hemoglobina (g/dl)	13,3 ± 1,6
Hematocrito (%)	40,7 ± 4,7
Glucosa (mg/dl)	118,3 ± 37,3
Urea (mg/dl)	46,7 ± 22,4
Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,5
Sodio (mEq/l)	138,6 ± 3,1
Potasio (mEq/l)	4,7 ± 0,5
Ác. Úrico(mg/dl)	6,1 ± 2
HbA1c (%)	7 ± 1,4
Triglicéridos (mg/dl)	169 ± 92,6
Colesterol total (mg/dl)	175 ± 45,8
LDL-colesterol (mg/dl)	103,08 ± 35,4
HDL-colesterol (mg/dl)	39,6 ± 12,3
FGe (MDRD) (ml/min/1.73m²)	69,1 ± 23,6
FGe < 60 ml/min/m²	76 (41,3)

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo)

TABLA 17. Parámetros de orina de 24 horas.

	Global
Volumen orina (ml/24h)	1834,9 ± 706,6
Creatinina orina (mg/dl)	84,8 ± 51,9
Sodio (mEq/l)	91,6 ± 28,6
Microalbuminuria (mg/24h)	26,7 ± 47,67
Microalbuminuria ≥ 30 mg/24h	40 (21,7)

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo)

5.1.3. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

En las tablas 18, 19 y 20, presentamos los valores promedio de la muestra en cuanto a diámetros de las cavidades cardiacas izquierdas, tabique interventricular, así como la FEVI y el patrón de llenado mitral.

TABLA 18. Parámetros ecocardiográficos.

	Global
AI (mm)	42,3 ± 6,8
TIV (mm)	9,9 ± 1,7
DTDVI (mm)	63,6 ± 8,6

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

TABLA 19. Fracción de eyección.

	Global
FE > 55%	16 (8,7)
FE 45-55%	14 (7,6)
FE 30-45%	82 (44,6)
FE < 30%	72 (39,2)
FE media (%)	36,6 ± 11,2

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo).

TABLA 20. Patrón de llenado mitral.

	Global n(%)
Alteración en la relajación	56 (40,6)
Pseudonormal	56 (40,6)
Restrictivo	26 (18,8)

5.1.4. PARÁMETROS MAPA

La tabla 21 muestra los valores promedios de PA, PP y FC de los pacientes con IC seguidos en la Consulta.

TABLA 21. Valores de PA, PP y FC

	24 horas	Diurna	Nocturna
PAS (mmHg)	112,63 ± 15,4	114 ± 15,4	110,5 ± 17
PAD (mmHg)	65,1 ± 7,9	66,7 ± 8,5	61,8 ± 8,1
PP (mmHg)	47,6 ± 11,9	47 6 ± 11,9	48,8 ± 13,3
FC (Imp)	71 ± 10,1	71,9 ± 10,3	68,3 ± 10,2

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

La tabla 22 muestra los porcentajes de pacientes con distintos patrones de PA, predominando los non-dipper junto con los risers.

TABLA 22. Patrón vigilia/sueño de PA 24 h.

	Global n(%)
Dipper	36 (19,6)
No-dipper	94 (51,1)
Riser	54 (29,3)
Dipper extremo	0 (0)

En la tabla 23 se recogen los parámetros de variabilidad intrínseca de la monitorización ambulatoria de PA.

TABLA 23. Variabilidad intrínseca de PA.

(mmHg)	Global
Variabilidad PAS 24h	11,9 ± 3,1
Variabilidad PAD 24h	9,4 ± 2,3
Variabilidad PAS diurna	11,5 ± 3,3
Variabilidad PAD diurna	9,1 ± 2,4
Variabilidad PAS nocturna	10,8 ± 4,1
Variabilidad PAD nocturna	8,2 ± 3,3
SBP morning surge	120,4 ± 17,7

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

5.1.4.1. VALORES COMPARATIVOS ENTRE HIPERTENSOS Y NORMOTENSOS

La tabla 24 muestra los valores promedios comparativos de PA en MAPA en pacientes con IC hipertensos tratados y normotensos, apreciándose sólo niveles significativamente más elevados de PA sistólica (medias de 24 h, diurna y nocturna).

TABLA 24. Valores comparativos de PA entre hipertensos y normotensos.

(mmHg)	HTA	NO HTA	p
PAS 24 h	116,4 ± 15,6	107,7 ± 13,8	p < 0,001
PAD 24h	65,6 ± 8	64,4 ± 7,8	p = 0,312
PAS diurna	117,4 ± 15,5	109,6 ± 14,2	p = 0,001
PAD diurna	67 ± 8,4	66,4 ± 8,8	p = 0,696
PAS nocturna	115,1 ± 17,4	104,5 ± 14,5	p < 0,001
PAD nocturna	62,9 ± 8,5	60,4 ± 7,6	p = 0,43

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

Fruto de los valores significativamente mayores de PAS en MAPA, los pacientes hipertensos presentan niveles más elevados de PP (tabla 25). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de FC entre ambos grupos. (Tabla 25).

TABLA 25. Valores comparativos de PP y FC entre hipertensos y normotensos.

	HTA	NO HTA	P
PP 24h (mmHg)	50,1 ± 12,4	43,3 ± 9,8	p < 0,001
PP diurna (mmHg)	50,3 ± 12,4	44 ± 19,8	p < 0,001
PP nocturna (mmHg)	52,4 ± 13,7	44,2 ± 11,2	p < 0,001
FC 24 h (lpm)	71,1 ± 12	70,8 ± 7	p = 0,842
FC diurna (lpm)	71,8 ± 12,1	72,2 ± 7,5	p = 0,821
FC nocturna (lpm)	68,8 ± 11,9	67,6 ± 7,4	p = 0,436

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

La tabla 26 muestra los patrones de sueño-vigilia de PA en pacientes hipertensos y normotensos. Sumando non-dipper y riser, el porcentaje no presenta diferencias significativas (83,6 vs 77,5%) entre hipertensos y normotensos, si bien, de forma aislada, la prevalencia de non-dipper es significativamente mayor entre normotensos ($p = 0,046$), mientras que los risers los son entre los hipertensos ($p = 0,015$).

TABLA 26. Patrones vigilia/sueño de PA 24 h. Comparación entre hipertensos y normotensos.

	HTA n(%)	NO HTA n(%)	P = 0,05
Dipper	18 (17,3)	18 (22,5)	$p = 0,132$
No-dipper	49 (47,1)	46 (57,5)	$p = 0,046$
Riser	38 (36,5)	16 (20)	$p = 0,015$
Dipper extremo	0 (0)	0 (0)	

En la tabla 27 se expresan los valores promedios de la variabilidad tensional intrínseca, siendo más elevada tanto en el periodo diurno como en 24 horas para la PA sistólica y diastólica en hipertensos frente a normotensos. No se objetivaron diferencias en la variabilidad nocturna.

Se objetivó una PA al levantarse (SBP morning surge) más elevada en los hipertensos, respecto a los normotensos. (Tabla 27).

TABLA 27. Variabilidad intrínseca de PA y SBP morning surge. Comparación entre hipertensos y normotensos.

(mmHg)	HTA	NO HTA	P
Variabilidad PAS 24h	12,5 ± 3,3	11,2 ± 2,4	p = 0,008
Variabilidad PAD 24h	9,9 ± 2,3	9,1 ± 2,3	p = 0,015
Variabilidad PAS diurna	12 ± 3,6	10,8 ± 2,6	p = 0,013
Variabilidad PAD diurna	9,6 ± 2,5	8,8 ± 2,3	p = 0,031
Variabilidad PAS nocturna	11,2 ± 7,1	10,2 ± 2,2	p = 0,096
Variabilidad PAD nocturna	8,1 ± 3,1	8,5 ± 3,4	p = 0,392
SBP morning surge	124,6 ± 16,4	114,9 ± 18	p < 0,001

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

5.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO SEGÚN LA CLASE FUNCIONAL

Realizamos un estudio comparativo de nuestra población según la clase funcional que presentaban los pacientes atendiendo a la clasificación funcional de la NYHA, de tal manera que encontramos: CF I (n=60), CF II (n= 100) y CF III (n =24). No se incluyeron pacientes en CF IV, como ya se comentó en el apartado de pacientes y metodología.

5.2.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

5.2.1.1. Descripción de las poblaciones

La tabla 28 muestra sexo, edad y valores antropométricos de la muestra según clase funcional (I-III).

TABLA 28. Descripción de las poblaciones según clase funcional I, II y III.

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	p
Varones	44 (73,3)	74 (74)	20 (83,3)	p = 0,6
Edad media (años)	60,5 ± 10,8	66,4 ± 10,1	62,1 ± 10,6	p = 0,007
IMC (Kg/m²)	30,2 ± 3,9	28,9 ± 6,4	31,4 ± 9,12	p= 0,49

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo).

5.2.1.2. Antecedentes personales de los pacientes

La prevalencia de FRCV según clasificación funcional de la NYHA está recogida en la tabla 29.

TABLA 29. Factores de riesgo cardiovascular según clase funcional I, II y III.

	NYHA I n(%)	NYHA II n(%)	NYHA III n(%)	p
HTA	26 (43,3)	60 (60)	18 (75)	p = 0,018
Dislipemia	20 (33,3)	46 (46)	10 (41,7)	p = 0,289
DM	10 (16,7)	42 (42)	12 (50)	p = 0,001
Tabaquismo activo	12(20)	26 (26)	4 (16,7)	p = 0,506
Extabaquismo	26 (43,3)	26 (26)	14 (58,3)	p= 0,004
Obesidad n(%)	28 (46,7)	44 (44)	10 (41,7)	p = 0,904

La presencia de FA se incrementa significativamente según CF más avanzada. El antecedente de IAM, ACV y EAP predominan en la CF III, mientras no hay diferencia significativa en la prevalencia de EPOC. (Tabla 30).

TABLA 30. Antecedentes arrítmicos y comorbilidad asociada según clase funcional I, II y III.

	NYHA I n(%)	NYHA II n(%)	NYHA III n(%)	P
FA	14 (23)	26 (26)	12 (50)	p = 0,038
EPOC	10 (16,7)	16 (16)	4 (16,7)	p = 0,993
Complicaciones cv (IAM, ACV, EAP)	16(26)	37(37)	10 (41,6)	p = 0,078

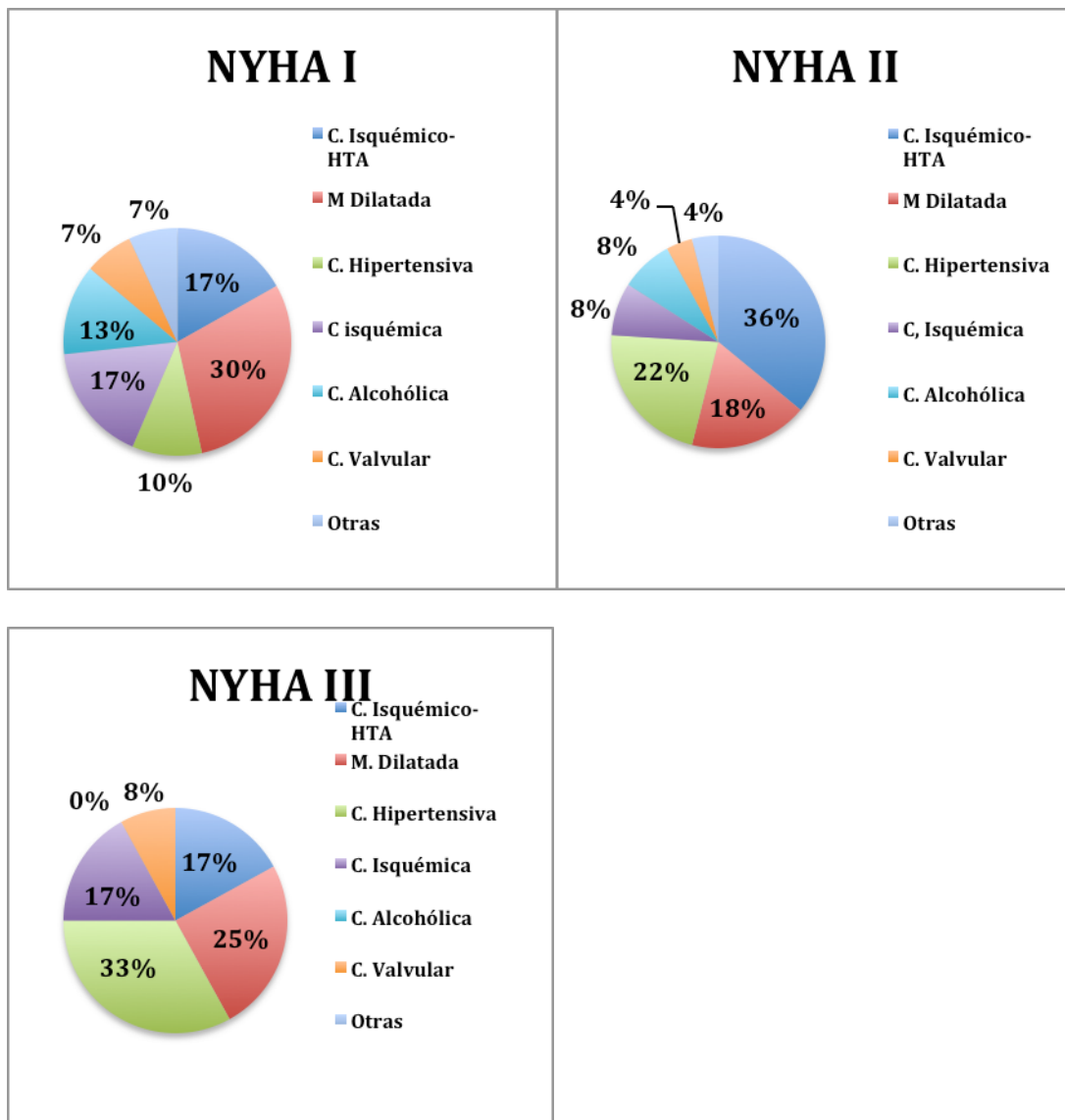
La distribución de la **etiología** de la insuficiencia cardiaca en las 3 subpoblaciones estudiadas presentó diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,021$) tal y como se muestra en la Figura 6.

En pacientes con CF I, la etiología más frecuente fue la miocardiopatía dilatada. En los pacientes que se encontraban en CF III, la cardiopatía isquémico-hipertensiva, y en aquéllos en CF III la cardiopatía hipertensiva.

La suma de cardiopatía hipertensiva (sola o en combinación con cardiopatía isquémica) supuso respectivamente 27, 58 y 50 % en los pacientes en clase I, II y III respectivamente.

No observamos diferencias significativas en el promedio de tiempo de seguimiento según las clase funcional ($70,1 \pm 68,5$; $73,1 \pm 53,2$; $65,2 \pm 37,8$; $p = 0,336$), para las clases I, II y III de la NYHA respectivamente.

FIGURA 6. Distribución de la etiología de la insuficiencia cardiaca según clase funcional I, II y III.



5.2.1.3. Tratamiento farmacológico y dispositivos

La tabla 31 recoge el régimen terapéutico seguido por los pacientes según grados de la NYHA. Los bloqueantes del SRA predominan entre los pacientes en CF II, los betabloqueantes predominan en los pacientes en CF I, mientras los diuréticos, ivabradina, digoxina, nitratos y anticoagulantes son predominantes en pacientes en CF III.

TABLA 31. Tratamiento farmacológico y dispositivos según clase funcional I, II y III.

	NYHA I n(%)	NYHA II n(%)	NYHA III n(%)	p
IECAs/ARA-II	52 (86,7)	96 (96)	20 (83,3)	p = 0,042
Betabloqueantes	56 (93,3)	86 (86)	18 (75)	p = 0,072
Diuréticos de asa	48 (80)	80 (80)	22 (91,7)	p = 0,039
Antialdosterona	20 (33,3)	42 (42)	16 (66,7)	p = 0,02
Digoxina	22(36,7)	26 (26)	12 (50)	p = 0,057
Estatina	30 (50)	76 (76)	22 (91,7)	p < 0,0001
Antiagregantes	28 (46,7)	66 (66)	12 (50)	p = 0,041
Anticoagulantes orales	12 (20)	30 (30)	12 (50)	p = 0,024
Ivabradina	2 (3,3)	0 (0)	4 (16,7)	p < 0,001
Nitratos	12 (20)	32 (32)	12 (50)	p = 0,023
DAI	4 (6,7)	8 (8)	2 (9,1)	p = 0,922
DAI-TRC	10 (16,7)	14 (14)	2 (9,1)	p = 0,21

5.2.2. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la fracción de eyección media ni en los valores medios del tamaño de las cavidades cardíacas izquierdas (aurícula y ventrículo) ni en el grosor del septo interventricular, cuando se realizó el análisis comparativo en función de la clase funcional de los pacientes.

Tampoco encontramos diferencias en la distribución de la valoración ecocardiográfica de la función diastólica en relación a la clase funcional de los pacientes, aunque sí se observa que los pacientes en CF III tienen mayor porcentaje de pacientes con patrón restrictivo. (Tablas 32 y 33).

TABLA 32. Parámetros ecocardiográficos según clase funcional I, II y III.

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	p
FE (%)	36,8 ± 12,5	36,7 ± 11,1	35,4 ± 8,9	p = 0,961
AI (mm)	41,7 ± 7	42,6 ± 7,3	42,6 ± 4	p = 0,285
TIV (mm)	10 ± 1,3	9,9 ± 2	9,5 ± 1,2	p = 0,416
DTDVI (mm)	64,2 ± 8,7	63,2 ± 8,6	63 ± 8	p = 0,966

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo).

TABLA 33. Patrón de llenado mitral según clase funcional I, II y III.

	NYHA I n(%)	NYHA II n(%)	NYHA III n(%)	p = 0,709
Alteración en la relajación	18 (39,1)	32 (41)	6 (42,9)	
Pseudonormal	18 (39,1)	34 (43,6)	4 (28,6)	
Restrictivo	10 (21,7)	12 (15,4)	4 (28,6)	

5.2.3. PARÁMETROS MAPA

5.2.3.1. Análisis comparativo entre clase funcional I, II y III

Cuando evaluamos los parámetros disponibles del registro de monitorización ambulatoria de PA, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en las cifras de PA sistólica y diastólica tanto durante las 24 horas, como diurnas y nocturnas en función de la CF en la que se encontrara el paciente. (Tabla 34).

TABLA 34. Valores de presión arterial según clase funcional I, II y III.

(mmHg)	NYHA I	NYHA II	NYHA III	P
PAS 24 h	113 ± 14,3	110 ± 14,7	123,6 ± 17,5	p = 0,004
PAD 24h	65,7 ± 7,9	64,4 ± 8,5	68 ± 5,7	p = 0,024
PAS diurna	115 ± 15,4	111 ± 14,8	123,8 ± 15,3	p = 0,002
PAD diurna	67,8 ± 9,1	65,8 ± 8,7	69,2 ± 6,2	p = 0,044
PAS nocturna	108,8 ± 13,9	108,4 ± 16	124,1 ± 23,2	p = 0,003
PAD nocturna	61,3 ± 7,8	61,5 ± 8,8	65,6 ± 6,8	p = 0,018

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

También observamos diferencias estadísticamente significativas en función de la CF del paciente en los parámetros de PP y FC, a excepción de la FC en periodo diurno. (Tabla 35). Si evaluamos como punto de corte de la frecuencia cardiaca 70 lpm, observamos que los pacientes en mejor clase funcional (CF I), presentan en mayor porcentaje una FC controlada. (Tabla 35).

TABLA 35. Valores de PP y FC según clase funcional I, II y III.

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	P
PP 24h (mmHg)	47,4 ±12	45,6 ± 10	56 ± 16	p = 0,003
PP diurna (mmHg)	48,4 ±13,5	45,3 ± 9,7	54,6 ± 14,7	p = 0,002
PP nocturna (mmHg)	47,5 ± 12,9	46,9 ± 10,8	59,2 ± 19,8	p = 0,001
FC 24 h (lpm)	70,4 ± 10	71,6 ± 9,6	72,3 ± 10,8	p = 0,05
FC diurna (lpm)	71,7 ± 9,6	72,7 ± 10,1	72,5 ± 11,5	p = 0,124
FC nocturna (lpm)	67,3 ± 11,4	68,8 ± 9,4	71,2 ± 9,1	p = 0,032
FC 24h < 70 lpm	34 (56,7)	48 (48)	8 (33,3)	p = 0,149

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo).

A la hora de evaluar la relación sueño/vigilia, se observó cómo los pacientes que se encontraban en clase funcional más avanzada, presentaban un peor patrón circadiano con respecto a los pacientes en mejor situación clínica (en CF III, 91,7% de los pacientes presentaban un patrón alterado).(Tabla 36).

TABLA 36. Patrones de PA 24 horas según clase funcional I, II y III.

	NYHA I n(%)	NYHA II n(%)	NYHA III n(%)	p = 0,06
Dipper	16 (26,7)	18 (18)	2 (8,3)	
No-dipper	32 (53,3)	50 (50)	12 (50)	
Riser	12 (20)	32 (32)	10 (41,7)	
Dipper extremo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

En relación a la variabilidad intrínseca de la presión arterial, se observa cómo existen diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de la variabilidad nocturna de PA y la PA al levantarse, en función de la CF de los pacientes. (Tabla 37). No se expresan los valores de la variabilidad diurna y de 24 horas al no ser diferentes estadísticamente.

TABLA 37. Variabilidad intrínseca de PA y SBP morning surge según clase funcional I, II y III.

(mmHg)	NYHA I	NYHA II	NYHAIII	P
Variabilidad PAS nocturna	10,3 ± 4,1	10,7 ± 4,2	12,4 ± 3,7	p = 0,036
Variabilidad PAD nocturna	8 ± 3	8,1 ± 3,5	9,6 ± 2,7	p = 0,040
SBP morning surge	119 ± 18	117 ± 16	132,2 ± 20	p = 0,003

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

5.2.3.2. Análisis comparativo entre clase funcional I y III.

Si comparamos exclusivamente los pacientes que se encuentran en mejor situación clínica (CF I), con los que se encuentran en la CF más avanzada (CF III), observamos que los pacientes en CF más avanzada presentan cifras de PAS más elevada (tanto de forma global, como durante el día y la noche), con diferencias estadísticamente significativas. Mientras que en la PAD, esta diferencia sólo se observa en periodo nocturno. (Tabla 38).

TABLA 38. Valores de presión arterial según clase funcional I y III.

(mmHg)	NYHA I	NYHA III	P
PAS 24 h	113 ± 14,3	123,6 ± 17,5	p = 0,029
PAD 24h	65,7 ± 7,9	68 ± 5,7	p = 0,05
PAS diurna	115 ± 15,4	123,8 ± 15,3	p = 0,034
PAD diurna	67,8 ± 9,1	69,2 ± 6,2	p = 0,226
PAS nocturna	108,8 ± 13,9	124,1 ± 23,2	p = 0,001
PAD nocturna	61,3 ± 7,8	65,6 ± 6,8	p = 0,004

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

En la comparación entre estas dos poblaciones, los pacientes en CF III presentaba mayor presión de pulso, durante las 24 horas, el día y la noche, y FC más elevadas, (excepto la FC en periodo diurno). (Tabla 39). Evaluando como punto de corte de la frecuencia cardiaca 70 lpm, se observa cómo los pacientes en mejor clase funcional, presentan una FC controlada en mayor porcentaje (56,7 % frente a 33,3%, $p = 0,05$). (Tabla 39).

TABLA 39. Valores de PP y FC según clase funcional I y III.

	NYHA I	NYHA III	P
PP 24h (mmHg)	47,4 ± 12	56 ± 16	$p = 0,007$
PP diurna (mmHg)	48,4 ± 13,5	54,6 ± 14,7	$p = 0,016$
PP nocturna (mmHg)	47,5 ± 12,9	59,2 ± 19,8	$p = 0,001$
FC 24 h (lpm)	70,4 ± 10	72,3 ± 10,8	$p = 0,028$
FC diurna (lpm)	71,7 ± 9,6	72,5 ± 11,5	$p = 0,096$
FC nocturna (lpm)	67,3 ± 11,4	71,2 ± 9,1	$p = 0,016$
FC 24h < 70 lpm	34 (56,7)	8 (33,3)	$p = 0,05$

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo).

Los patrones de PA de vigilia/sueño se muestran en la tabla 40, estando alterados en mayor porcentaje de forma estadísticamente significativa en los pacientes en CF III.

TABLA 40. Patrones de PA 24 horas según clase funcional I y III.

	NYHA I n(%)	NYHA III n(%)	P = 0,05
Dipper	16 (26,7)	2 (8,3)	
No-dipper	32 (53,3)	12 (50)	
Riser	12 (20)	10 (41,7)	
Dipper extremo	0 (0)	0 (0)	

Por último, los paciente en CF III en comparación con los pacientes en CF I, presentan mayor variabilidad de la PA tanto sistólica como diastólica durante el periodo nocturno y una mayor elevación matutina de la PA los pacientes en CF más avanzada. (Tabla 41).

TABLA 41. Variabilidad intrínseca de PA y SBP morning surge según clase funcional I y III.

(mmHg)	NYHA I	NYHA III	p
Variabilidad PAS nocturna	10,3 ± 4,1	12,4 ± 3,7	p = 0,009
Variabilidad PAD nocturna	8 ± 3	9,6 ± 2,7	p = 0,022
SBP morning surge	119 ± 18	132,2 ± 20	p = 0,016

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

5.2.4. PREDICTORES INDEPENDIENTES DE CLASE FUNCIONAL AVANZADA

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria para predecir la presencia de una clase funcional más avanzada en función de los valores de un conjunto de posibles variables predictoras. Se incluyeron en el modelo aquellas variables en las que se obtuvieron resultados significativos en el análisis bivariante y aquellas otras variables con plausibilidad biológica: sexo, edad, IMC, HTA, DM, Fibrilación auricular, etiología de la IC, cifras de hemoglobina, tratamiento con IECAs, tratamiento con betabloqueantes, la PA sistólica y diastólica media durante el registro de 24 h, la PP media durante 24, tener una FC media menor a 70 lpm, tener un patrón de relación sueño-vigilia de tipo riser, la presencia o no de un patrón normal de relación sueño-vigilia y la variabilidad de PA sistólica media nocturna. (Tabla 42).

TABLA 42. Predictores independientes de presencia de CF avanzada en pacientes con IC.

Variable	p	OR	IC 95%
FA	0,020	4,555	1,263 – 16,423
HTA	0,017	4,780	1,317 – 17,352
PAS 24h	0,091	1,034	0,995 – 1,076
FC < 70	0,030	0,221	0,057 – 0,865
Patrón Normal	0,024	0,242	0,041- 0,412

5.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO SEGÚN GRADO MODERADO O SEVERO DE LA DISFUNCIÓN SISTÓLICA

Realizamos un estudio comparativo seleccionando de nuestra población global, aquellos pacientes con disfunción ventricular izquierda (DVI) moderada (FEVI = 30- 45%, n = 82) y aquéllos con disfunción ventricular severa (FEVI < 30%, n= 72) Obtenemos así un total de 154 pacientes. No se incluyeron los pacientes con función sistólica conservada y disfunción sistólica ligera por ser muy pequeño número de pacientes.

5.3.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

5.3.1.1. Descripción de las poblaciones

La tabla 43 recoge los datos antropométricos, sexo y edad de los pacientes según severidad de la DVI.

TABLA 43. Descripción de las poblaciones según DVI moderada o severa.

	DVI moderada	DVI severa	p
Varones	62 (75,6)	60 (83,3)	p = 0,239
Edad media (años)	67,9 ± 10	62 ± 11	p = 0,006
IMC (Kg/m²)	29,7 ± 5	30,6 ± 6	p = 0,318

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo).

5.3.1.2. Antecedentes personales de los pacientes

Las tablas 44 y 45 recogen respectivamente los FRCV y comorbilidades según el grado de severidad de la DVI.

En cuanto a la distribución de los **factores de riesgo cardiovascular**, presentaban mayor frecuencia de HTA, dislipemia y DM los pacientes con disfunción ventricular más severa respecto a los pacientes con disfunción ventricular moderada, según se aprecia en la tabla 44.

TABLA 44. Factores de riesgo cardiovascular según DVI moderada o severa.

	DVI moderada n(%)	DVI severa n(%)	P
HTA	46 (56,1)	50 (69,4)	p < 0,001
Dislipemia	26 (31,7)	40 (55,6)	p = 0,003
DM	28 (34,1)	28 (38,9)	p = 0,045
Tabaquismo activo	18 (22)	14 (19,4)	p = 0,428
Extabaquismo	32 (39)	28 (38,9)	p = 0,559
Obesidad	40(48,8)	34 (47,2)	p = 0,847

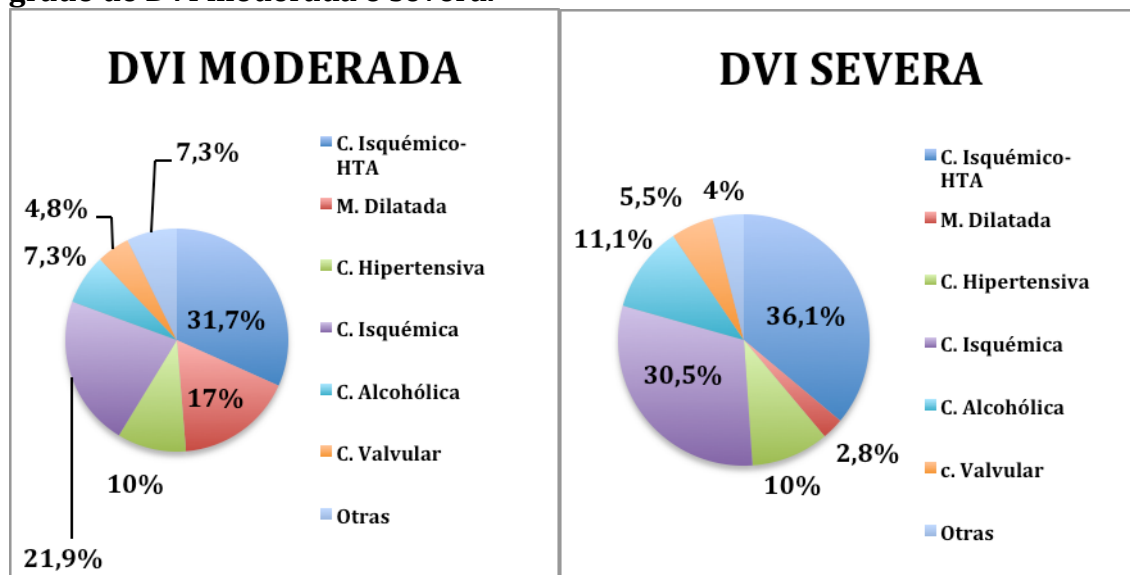
No se encontraron diferencias en cuanto a la disfunción ventricular en los **antecedentes arrítmicos** de los pacientes ni en los antecedentes de **enfermedad pulmonar o complicaciones cardiovasculares** previas. En este último apartado encontramos una tendencia a mayor porcentaje de complicaciones cv en los pacientes con DVI severa (43,3%) que en los pacientes con DVI moderada (34,4%), (p = 0,067). (Tabla 45). Por tipo de complicación el porcentaje de pacientes que habían sufrido un IAM fue mayor en el subgrupo con DVI severa (37,2%) frente a los pacientes con DVI moderada (28,6%).

TABLA 45. Antecedentes arrítmicos y comorbilidad asociada según DVI. moderada o severa.

	DVI moderada	DVI severa	P
FA	20 (24,4)	14 (19,4)	p = 0,460
EPOC	16 (19,5)	8 (11,1)	p = 0,152
Complicaciones cv (IAM, ACV, EAP)	25 (34,4)	31 (43,3)	p = 0,067

La distribución de la **etiología** de la insuficiencia cardiaca en las dos subpoblaciones estudiadas presentó diferencias que no fueron estadísticamente significativas como se aprecia en la Figura 7. (p = 0,352).

FIGURA 7. Distribución de la etiología de la insuficiencia cardiaca según grado de DVI moderada o severa.



Respecto al **tiempo medio de seguimiento** desde el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con DVI moderada ($75,7 \pm 56$ meses) y DVI severa ($64,3 \pm 56$) ($p=0,213$).

Tampoco se encontraron en cuanto a la severidad de la DVI en la **clase funcional** en la que se encontraban los pacientes.(Tabla 46).

TABLA 46. Clase funcional de los pacientes según DVI moderada o severa.

NYHA	DVI moderada n(%)	DVI severa n(%)	p = 0,352
I	22 (26,8)	26 (36,1)	
II	46 (56,1)	38 (52,8)	
III	14 (17,1)	8 (11,1)	
IV	0 (0)	0 (0)	

5.3.1.3. Tratamiento farmacológico y dispositivos

En cuanto al tratamiento farmacológico prescrito, los pacientes con DVI severa presentaban mayor empleo de IECAs/ARA-II, betabloqueantes, diuréticos de asa, y antialdosterónicos, sin diferencias estadísticamente significativas en el resto de tratamiento farmacológico. Este grupo de pacientes tenían también mayor número de dispositivos implantados (del tipo DAI-TRC), (Tabla 47).

TABLA 47. Tratamiento farmacológico y dispositivos según DVI moderada o severa.

	DVI moderada n(%)	DVI severa n(%)	P
IECAs/ARA-II	68 (82,9)	70 (97,3)	p = 0,045
Betabloqueantes	65 (79,2)	66 (91,6)	p = 0,032
Diuréticos de asa	62 (75,6)	64 (88,8)	p = 0,002
Antialdosterona	25 (34,1)	41(50)	p = 0,041
Digoxina	20 (24,4)	26 (36,1)	p = 0,113
Estatina	58 (70,7)	54 (75)	p = 0,553
Antiagregantes	54 (65,9)	40 (55,6)	p = 0,191
Anticoagulantes orales	20 (24,4)	18 (25)	p = 0,930
Nitratos	24 (29,3)	22 (30,6)	p = 0,862
Ivabradina	0 (0)	6 (8,3)	p = 0,009
DAI	4 (4,9)	8 (11,1)	p= 0,150
DAI-TRC	2 (2,4)	24 (34,3)	p < 0,001

5.3.2. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

Los pacientes con DVI severa presentaban un mayor diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo que los pacientes con disfunción ventricular moderada ($p < 0,001$), y una tendencia a un menor tamaño del tabique interventricular. (Tabla 48). Por otro lado, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los distintos tipos de patrón de llenado mitral estos dos subgrupos de pacientes ($p < 0,001$), encontrándose la mayor diferencia en la patrón de llenado restrictivo (DVI moderada = 6,7%; DVI severa 36,7%).(Tabla 49).

TABLA 48. Parámetros ecocardiográficos según DVI moderada o severa.

	DVI moderada	DVI severa	p
AI (mm)	42,4 ± 7,4	42,5 ± 5,3	p = 0,888
TIV (mm)	10 ± 1,7	9,5 ± 1,3	p = 0,074
DTDVI (mm)	62,1 ± 6,1	69 ± 9	p < 0,0001

Las variables están expresadas en media ± desviación estándar.

TABLA 49. Patrón de llenado mitral según DVI moderada o severa.

	DVI moderada n(%)	DVI severa n(%)	p < 0,001
Alteración en la relajación	26 (43,3)	22 (36,7)	
Pseudonormal	30 (50)	16 (26,7)	
Restrictivo	4 (6,7)	22 (36,7)	

5.3.3. COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE MAPA EN PACIENTES CON DVI MODERADA Y SEVERA.

Respecto a los parámetros del registro de la monitorización ambulatoria de PA, se observó que los pacientes con DVI severa presentaban cifras más reducidas de PA sistólica tanto durante las 24 horas (114,4 vs 110,8 mmHg, $p = 0,01$), como en el periodo diurno (116 vs 108 mmHg, $p < 0,001$) y nocturno (111 vs 108 mmHg, $p = 0,042$). (Tabla 50).

TABLA 50. Valores de PA según DVI moderada o severa.

(mmHg)	DVI moderada	DVI severa	p
PAS 24 h	114,4 ± 15	110,8 ± 13	$p = 0,01$
PAD 24h	64,7 ± 8	64,8 ± 7	$p = 0,838$
PAS diurna	116,2 ± 15	108,3 ± 12	$p < 0,001$
PAD diurna	66,3 ± 8	66 ± 8	$p = 0,998$
PAS nocturna	111,3 ± 16	108 ± 14	$p = 0,042$
PAD nocturna	61,1 ± 8	61,5 ± 7	$p = 0,911$

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

En los pacientes con DVI severa se detectaron también cifras más reducidas en la presión de pulso de 24 horas comparado con los pacientes con DVI moderada (49,2 frente a 46 mmHg, $p = 0,44$) y una frecuencia cardiaca más reducida tanto en las 24 horas (72,9 frente a 70 lpm, $p = 0,046$) como en el periodo diurno (73,9 vs 70,9 lpm, $p = 0,045$), aunque al evaluar 70 lpm como punto de corte, no se encontró dicha diferencia(Tabla 51).

TABLA 51. Valores de PP y FC según DVI moderada o severa.

	DVI moderada	DVI severa	p
PP 24h (mmHg)	49,2 ± 11,9	46 ± 9,8	p = 0,044
PP diurna (mmHg)	49,6 ± 12,7	45,9 ± 9,4	p = 0,073
PP nocturna (mmHg)	50,1 ± 12,6	46,8 ± 10,7	p = 0,085
FC 24 h (lpm)	72,9 ± 8,4	70 ± 9,7	p = 0,046
FC diurna (lpm)	73,9 ± 8,5	70,9 ± 10	p = 0,045
FC nocturna (lpm)	70 ± 9	67,6 ± 9,7	p = 0,118
FC < 70 lpm	34 (41,5)	38 (52,8)	p = 0,160

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo).

Cuando comparamos el patrón relación vigilia/sueño, observamos cómo en ambos grupos de pacientes un pequeño porcentaje presentaban un patrón normal. A la hora de analizar el patrón anormal de los pacientes, encontramos un mayor porcentaje de patrón no-dipper en los pacientes con DVI moderada (58,1% frente

a 50 %, $p = 0,045$) así como una tendencia no significativa de mayor prevalencia de Riser en los pacientes con DVI severa (27% frente a 19,4%, $p = 0,053$). (Tabla 52).

TABLA 52. Patrones de PA 24 horas según DVI moderada o severa.

	DVI moderada n(%)	DVI severa n(%)	p
Dipper	18 (22,5)	17 (23)	$p = 0,987$
No-dipper	48 (58,1)	36 (50)	$p = 0,045$
Riser	16 (19,4)	19 (27)	$p = 0,053$
Dipper extremo	0 (0)	0 (0)	

Por último, en cuanto a la variabilidad de PA y la PA al levantarse, encontramos una menor variabilidad de PA sistólica nocturna en los pacientes con DVI severa (12,9 frente a 15,3 mmHg, $p = 0,043$) y una menor PA en las dos primeras horas de actividad en este grupo de pacientes (116 frente a 123,3 mmHg, $p < 0,001$). (Tabla 53).

TABLA 53. Variabilidad intrínseca de PA nocturna y SBP morning surge según DVI moderada o severa.

(mmHg)	DVI moderada	DVI severa	P
Variabilidad PAS nocturna	15,3 ± 4,5	12,9 ± 3,4	$p = 0,043$
Variabilidad PAD nocturna	7,9 ± 2,7	7,4 ± 3,5	$p = 0,801$
SBP morning surge	123,3 ± 17,6	116 ± 16,3	$p < 0,001$

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

5.3.4. PREDICTORES INDEPENDIENTES DE DISFUNCIÓN SISTÓLICA SEVERA

Se desarrolló un modelo de regresión logística binaria en el que se obtuvieron los riesgos proporcionales de presentar DVI severa. Se incluyeron en el modelo las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado y las consideradas de interés para el modelo de entre todas las variables demográficas, clínicas, de tratamiento y de MAPA: sexo, edad, HTA, IMC, DM, FA, tratamiento con IECAs/ARA II, tratamiento con betabloqueantes, FC < 70 lpm, PA sistólica de 24 horas, PP 24 horas, variabilidad de PA sistólica en periodo nocturno, SBP morning surge y el patrón riser, y presión arterial media (PAM), definida como PAD + 1/3 PAS) (Tabla 54).

TABLA 54. Predictores independientes de presentar disfunción ventricular severa en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Variable	P	OR	IC 95%
Edad	0,001	0,945	0,912 - 0,978
Sexo masculino	0,045	3,267	1,130 - 9,447
DM	0,049	2,077	1,379 - 4,408
IECAs/ARAII	0,034	0,206	0,048 - 0,887
FC <70 lpm	0,046	0,483	0,236 - 0,988
PAm < 80 mmHg	0,042	2,82	1,104 - 7,392

5.4. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO SEGÚN EL PATRÓN DE LLENADO MITRAL.

El estudio comparativo de la muestra total según el patrón ecocardiográfico de llenado mitral valorado por doppler continuo, en el que no incluimos a los pacientes que presentaba fibrilación auricular en el momento del estudio ecocardiográfico (n-46), analizamos los restantes 138 pacientes, que fueron clasificados en 2 grupos dependiendo del patrón de llenado mitral: patrón de relajación anormal (n = 56) y patrones pseudonormal o restrictivo (n = 82).

5.4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

5.4.1.1. Descripción de las poblaciones

La tabla 55 recoge los datos antropométricos, sexo y edad de los pacientes según el patrón de llenado mitral.

TABLA 55. Descripción de las poblaciones según patrón de llenado mitral.

	Alteración en la relajación	Pseudonormal/restrictivo	P
Varones	44 (78)	56 (68)	P = 0,128
Edad media (años)	65,4 ± 7,8	61,1 ± 12,4	p = 0,021
IMC (Kg/m²)	31,4 ± 5,3	29,5 ± 5,4	P = 0,045

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo).

5.4.1.2. Antecedentes personales de los pacientes

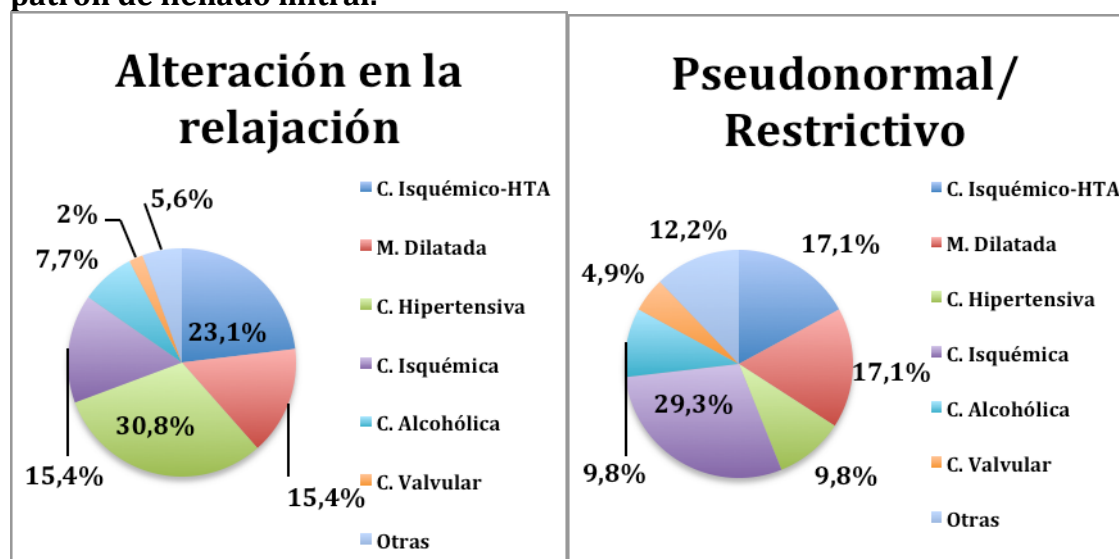
La tabla 56 recoge los FRCV según el patrón de llenado mitral.

TABLA 56 Factores de riesgo cardiovascular según patrón de llenado mitral.

	Alteración en la relajación n (%)	Pseudonormal/restrictivo n(%)	p
HTA	36 (64,3)	36 (43,9)	p = 0,019
Dislipemia	26 (46,4)	40 (48,8)	p = 0,786
DM	24 (42,9)	22 (26,8)	p = 0,05
Fumadores	18 (32,1)	16 (19,5)	p = 0,091
Exfumadores	22 (39,3)	18 (59,4)	p = 0,028
Obesidad	36(64,3)	32 (39)	p = 0,004

La distribución de la **etiología** de la insuficiencia cardiaca en las 2 subpoblaciones estudiadas presentó diferencias estadísticamente significativas tal y como se muestra en la Figura 8. (p = 0,018).

FIGURA 8. Distribución de la etiología de la insuficiencia cardiaca según el patrón de llenado mitral.



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la **clase funcional** en la que se encontraban los pacientes dependiendo del patrón de llenado mitral. (Tabla 57).

TABLA 57. Clase funcional de los pacientes según patrón de llenado mitral.

NYHA	Alteración en la relajación n (%)	Pseudonormal /restrictivo n(%)	p = 0,962
I	18(32,1)	28 (34,1)	
II	32(57,1)	46 (56,1)	
III	6 (10,8)	8 (9,8)	
IV	0 (0)	0 (0)	

5.4.1.3. Tratamiento farmacológico y dispositivos

La tabla 58 recoge el tratamiento farmacológico prescrito y los dispositivos implantados en los pacientes según el patrón de llenado mitral. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento farmacológico que tomaban los pacientes, a excepción de un mayor empleo Ivabradina en los pacientes con patrón pseudonormal/restrictivo (tabla 58). En cuanto a los dispositivos, estos pacientes presentaban mayor porcentaje de DAI-TRC. (Tabla 58).

TABLA 58. Tratamiento farmacológico y dispositivos según patrón de llenado mitral.

	Alteración en la relajación n (%)	Pseudonormal/restrictivo n(%)	P
IECAs/ARA-II	50 (89,3)	78 (95,1)	p = 0,194
Betabloqueantes	52 (92,9)	72 (87,8)	p = 0,334
Diuréticos de asa	44 (78,6)	66 (80,5)	p = 0,783
Antialdosterona	24 (42,9)	32 (39)	p = 0,653
Digoxina	12 (21,4)	26 (31,7)	p = 0,184
Estatina	44 (78,6)	52 (63,4)	p = 0,057
Antiagregantes	36 (64,3)	48 (58,5)	p = 0,497
Anticoagulantes orales	12 (21,4)	14 (17,1)	p = 0,521
Nitratos	18 (32,1)	20 (24,4)	p = 0,317
Ivabradina	0(0)	6 (7,3)	p = 0,038
DAI	2 (3,6)	8 (10)	p = 0,157
DAI-TRC	2 (3,6)	14 (17,5)	p = 0,013

5.4.2. VALORES MEDIOS DE PRESIÓN ARTERIAL DE 24 HORAS SEGÚN EL PATRÓN DE LLENADO MITRAL.

En cuanto a los parámetros del registro de la monitorización ambulatoria de PA, se observó que los pacientes con patrón pseudonormal/restrictivo presentaban cifras más reducidas de PA sistólica y diastólica tanto durante las 24 horas, como en el periodo diurno y nocturno, con diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 59).

TABLA 59. Valores de PA según patrón de llenado mitral.

(mmHg)	Alteración en la relajación	Pseudonormal/restrictivo	p
PAS 24 h	115,6 ± 13,6	109,2 ± 13,8	p = 0,008
PAD 24h	66,5 ± 7,8	63,2 ± 7,1	p = 0,013
PAS diurna	117,3 ± 13,7	110,6 ± 14	p = 0,006
PAD diurna	68,2 ± 8,1	65 ± 7,6	p = 0,016
PAS nocturna	113,3 ± 14,9	106,7 ± 15,1	p = 0,012
PAD nocturna	62,7 ± 8,4	59,8 ± 7,5	p = 0,036

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

En los pacientes con patrón pseudonormal/restrictivo se detectaron también cifras más reducidas en la presión de pulso diurna, comparado con los pacientes con patrón de relajación anormal. No se encontraron diferencias estadísticamente significativa en las cifras de FC. (Tabla 60).

TABLA 60. Valores de PP y FC según patrón de llenado mitral.

	Alteración en la relajación	Pseudonormal /restrictivo	P
PP 24h (mmHg)	49,1 ± 10,8	46,1 ±11,2	p = 0,114
PP diurna (mmHg)	49,2 ± 10,5	45,7 ±10,8	p = 0,05
PP nocturna (mmHg)	50,6 ± 11,7	46,9 ± 11,8	p = 0,076
FC 24 h (lpm)	70,9 ± 12,4	70,9 ±8	p = 0,994
FC diurna (lpm)	72,2 ± 12,5	71,9 ± 8,5	p =0,891
FC nocturna (lpm)	68 ± 12,9	68,2 ± 7,7	p = 0,889

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

Respecto al patrón relación vigilia/sueño, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 61).

TABLA 61. Patrones de PA 24 horas según patrón de llenado mitral.

	Alteración en la relajación n (%)	Pseudonormal /restrictivo n(%)	p = 0,853
Dipper	12 (21,4)	20 (24,4)	
No-dipper	30 (53,6)	40 (48,8)	
Riser	14 (25)	22 (26,8)	
Dipper extremo	0 (0)	0(0)	

Por último, encontramos una menor variabilidad de PA sistólica nocturna en los pacientes con patrón pseudonormal/restrictivo, y una menor PA en las dos primeras horas de actividad en este grupo de pacientes. (Tabla 62).

TABLA 62. Variabilidad intrínseca de PA y SBP morning surge según patrón de llenado mitral.

(mmHg)	Alteración en la relajación	Pseudonormal /restrictivo	P
Variabilidad PAS 24h	12 ± 2,2	11,5 ± 2,3	p = 0,224
Variabilidad PAD 24h	9,3 ± 1,8	9,4 ± 2,1	p = 0,744
Variabilidad PAS diurna	11,4 ± 2,5	11,1 ± 2,5	p = 0,497
Variabilidad PAD diurna	8,9 ± 2	9,2 ± 2,3	p = 0,393
Variabilidad PAS nocturna	11,5 ± 4	10,1 ± 4,2	p = 0,058
Variabilidad PAD nocturna	8,4 ± 2,7	8,1 ± 3,5	p = 0,572
SBP morning surge	123,3 ± 16,4	116,1 ± 15,9	p = 0,012

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

6.DISCUSIÓN

La MAPA es definida como el mejor medio de evaluación pronóstica en relación a la PA clínica^{72,139,165,166}.

Por otro lado, la IC presenta una elevada y creciente prevalencia¹⁶⁷, cuya trascendencia sanitaria está adquiriendo tintes epidémicos en nuestro tiempo en las sociedades industrializadas en el siglo XXI¹⁶⁸.

Así mismo, la etiología hipertensiva constituye actualmente, junto con la isquémica, las formas más frecuente de IC.

Además, hay que añadir el hecho de las escasas referencias bibliográficas al papel de la MAPA en el pacientes con IC¹⁵²⁻¹⁶².

Por tanto, teniendo en cuenta las consideraciones previas, nos propusimos evaluar las posibles interrelaciones existentes entre IC y los distintos parámetros con evaluación pronóstica estudiados en los registros de MAPA.

1. Sobre el sesgo de pacientes y metodología.

Nuestro estudio ha incluido un número significativo de pacientes (n=184), diagnosticados de IC estable, en distintos estadios evolutivos de la enfermedad, en seguimiento en nuestro Centro, durante un periodo de reclutamiento de 10 meses.

Se incluyeron tanto pacientes con diagnóstico reciente como de larga evolución, de etiología diversa, mayores de 18 años y que dieron su consentimiento para participar en el mismo. Además de los pacientes con IC aguda, excluimos los pacientes de CF IV de la NYHA, dado que en la mayoría de ellos el deterioro físico y funcional no permitiría o dificultaría seriamente la realización de una MAPA.

En cuanto al estudio clínico, consideramos los datos más relevantes de la anamnesis y de la exploración física, incluyendo datos demográficos, los FRCV asociados, comorbilidades clínicas de relevancia en el pacientes con IC: arritmias,

antecedentes de IAM, complicaciones cerebrovasculares y EAP, así como la presencia o no de EPOC. Asimismo, recogimos el tratamiento farmacológico seguido por los pacientes y los dispositivos cardiacos implantados (aunque su influencia sobre los parámetros a estudiar no ha sido considerada en esta tesis).

Igualmente fueron de especial relevancia: 1) clasificar la etiología de la IC, haciendo especial hincapié en las de origen hipertensivo y/o isquémico; 2) evaluar las diferencias según la clase funcional de la IC acorde con la clasificación de la NYHA^{17,18}, y 3) realizar un análisis de la correlación entre los parámetros de la MAPA y los hallazgos ecocardiográficos (según la severidad de la disfunción sistólica de VI y el patrón de llenado mitral). Sólo en 53 asientes, la evaluación de los hallazgos ecocardiográficos no fue realizada por la doctoranda, siendo por tanto mínima la variabilidad interobservador.

A todos los pacientes se les realizó un estudio ambulatorio de PA durante 24 h, con una aplicación uniforme de la técnica, y tomas de PA a los intervalos temporales marcados por la ESH⁷². Un mínimo de 85% de lecturas de PA satisfactorias fue necesario para considerar el registro de MAPA adecuado (en este sentido a 2 pacientes hubo que repetir el MAPA).

A todos los pacientes se les realizó una batería de test analíticos adecuados para valorar su perfil de riesgo vascular y renal. Aunque los resultados de los test analíticos están expresados en la sección de “Resultados”, no obstante, no son analizados en este estudio, ya que el mismo está referido fundamentalmente a la evaluación de los parámetros de MAPA . No obstante, serán objeto de ulterior publicación.

Dada la distribución normal de las variables, en el análisis estadístico de los resultados no se utilizaron test no paramétricos.

2. Resultados.

2.1. Comentarios a los hallazgos globales de la muestra.

2.1.1. Características demográficas y clínicas.

Como se aprecia en la Figura 4, hay un predominio del sexo masculino frente al femenino en la muestra de pacientes (75% vs 25%), si bien la edad promedio es similar en ambos sexos.

Aunque el rango de edad se extiende entre 37-83 años, el promedio de edad de estos pacientes (64,1 años) es avanzado. Tanto los datos referidos al sexo como a la edad promedio de los pacientes son similares a los datos recogidos en la mayoría de los registros¹⁶⁹⁻¹⁷².

El elevado IMC medio (29,8 Kg/m²) y la elevada prevalencia de obesidad (44,6%) en la muestra podemos relacionarla con la actividad sedentaria que suelen tener estos pacientes. De los datos existentes en la literatura respecto al IMC medio de los pacientes con IC en seguimiento ambulatorio, éste se encuentra en rango de sobrepeso¹⁷¹.

Con referencia a la prevalencia de otros FRCV asociados (tabla 11), existe una elevado riesgo cardiovascular en nuestros pacientes, siendo este perfil de riesgo similar al observado en los registros realizados en los últimos años, tanto a nivel nacional como internacional^{169,170,172}. Siendo, por tanto, presumible su importante contribución al desarrollo de IC⁷.

En la tabla 12 apreciamos la elevada frecuencia (1/3 de los pacientes) de algún tipo de taquiarritmia supra ventricular, siendo la FA permanente la más frecuente (12%). Estos datos van acordes con otros hallazgos en la literatura médica^{169,170} y ponen de manifiesto el mayor daño estructural en estos

pacientes, lo cual puede conllevar un empeoramiento de los síntomas, un aumento de las complicaciones tromboembolias y un peor pronóstico.

En cuanto al resto de comorbilidades asociadas, la tasa de EPOC está claramente relacionada con la elevada prevalencia de fumadores activos y ex fumadores (58,7%, tabla 11). Llama la atención en este aspecto que la tasa de pacientes con EAP sea sólo un 5,4%, lo cual refleja el número de pacientes en cuya historia clínica aparece como antecedente personal la existencia de claudicación intermitente; sin duda estimamos que si a estos pacientes se les hubiera realizado un índice tobillo-brazo (ITB), la tasa de EAP sería mucho más acorde con las características de la población estudiada, ya que, como se ha demostrado en diversos estudios el tabaquismo es uno de los predictores de riesgo de EAP más importantes, medido mediante el método ITB^{173,174}.

Por último destacar que el 29,9% de los pacientes (tabla 13), tenían antecedente de IAM previo, dato similar a lo observado en registros previos^{169,170}.

Ante la elevada frecuencia de HTA en los antecedentes personales de nuestra muestra, no sorprende que la etiología hipertensiva, junto con cardiopatía isquémica, sean las dos principales causas de IC, dato común en multitud de estudios^{7,19,168-171}.

Es llamativa la elevada tasa de IC por cardiopatía enólica (12%), significativamente mayor a otras series¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

A pesar de que el promedio desde el diagnóstico de IC en nuestra muestra fue significativamente mayor al referido en otros estudios^{170,171}, ya que el 78% de los pacientes presentaban un tiempo de evolución de la IC superior a 2 años, observamos que una amplia mayoría de

los pacientes (86,9%) se encontraban en CF I-II de la NYHA (tabla 14), mientras que en otros estudios los pacientes en CF I-II suponen alrededor del 60%^{169,170}. La explicación a estos resultados la creemos debida, en gran parte, al sesgo de inclusión de nuestros pacientes, ya que a fin de facilitar el reclutamiento de los mismos, se excluyeron no sólo pacientes en CF IV con gran deterioro funcional, sino también algunos en CF III que presentaban dificultad para su desplazamiento durante 2 días consecutivos al Centro a fin de realizar la MAPA, bien por presentar una sintomatología clínica muy florida o vivir en localidades muy alejadas del Hospital; y de otra parte a que el manejo terapéutico de los pacientes es precoz y atendidos por una Unidad especializada (Unidad de IC). En esta línea va la interpretación del hecho de que la mayoría de nuestros pacientes estén incluidos en la CF I-II (Tabla 14).

2.1.2. Tratamiento.

La tabla 15 especifica el régimen terapéutico utilizado en nuestros pacientes. En referencia al tratamiento directo de la IC, la pauta de tratamiento es comparable a otros registros¹⁶⁹⁻¹⁷², en cuanto al uso de bloqueadores del SRA (por encima del 90%) y diuréticos (por encima del 80%) en estos pacientes. Lo único destacable es un mayor empleo de betabloqueantes en nuestro pacientes (85,7%), hecho que podríamos justificar por la elevada prevalencia de etiología isquémica (Figura 5) y pacientes con DVI moderada o severa (tabla19). El hecho de que el uso de estatinas (68,4%) supere en un 28% a los pacientes diagnosticados de DL (tabla 11), se explica por la actuación preventiva siguiendo las directrices de las guías¹⁶⁴ del manejo de lípidos en pacientes con cardiopatía isquémica o de muy alto riesgo cv.

En cuanto a la tasa de dispositivos para TRC implantados en nuestra muestra (14,3%), ligeramente inferior a los datos de un estudio donde participaron más de 100 hospitales¹⁷⁵, parece ajustarse a la tasa de pacientes (39,2%) con DVI severa, ya que según las guías vigentes en el momento del reclutamiento de los pacientes¹⁷⁶, los criterios para la elección de los pacientes candidatos a dicha terapia eran, además de la FE, la clase funcional del paciente y los hallazgos electrocardiográficos.

Más adelante analizaremos los porcentajes de los distintos grupos de fármacos según los estudios comparativos (clasificación funcional y hallazgos ecocardiográficos).

2.1.3. Parámetros analíticos.

Aunque el análisis de los parámetros analíticos no es objetivo de esta tesis, el promedio de los distintos parámetros estudiados quedan recogidos en las tablas 16 y 17. Como ya señalábamos en los comentarios sobre metodología, el análisis de estos resultados y su relación con el patrón de MAPA y severidad de la IC serán objeto de estudio ulterior.

2.1.4. Parámetros ecocardiográficos.

Desde el punto de vista de la ecocardiografía, globalmente la muestra presenta un valor medio de fracción de eyección del ventrículo izquierdo en rango de disfunción moderada, con dilatación ventricular y tamaño de aurícula izquierda ligeramente aumentado, como se expresa en la tabla 18.

Más del 80% de los pacientes presentaban disfunción ventricular moderada-severa, dato algo superior a registros previos^{169,170} (tabla 19) y más del 50% de

los pacientes (59,4%) presentaban una importante alteración del patrón de llenado mitral (tabla 20), dato muy concordante con lo recogido en la literatura¹⁷⁷.

A pesar de que mayoritariamente nuestros pacientes estaban en CF I-II, un 39,1% presentaban una FEVI < 30%, las razones que explican este hecho consideramos están relacionadas de una mayor parte con que son pacientes que están recibiendo mayor número y dosis de fármacos para IC, así como un mayor empleo de TRC (ya que, como se comentó previamente, la FE es un criterio indispensable para la selección de los pacientes candidatos a dicha terapia).

2.1.5. Valoración global de los parámetros de la MAPA.

Globalmente (tabla 21) los valores medios de PAS y PAD tanto de 24 h, como en periodo diurno y nocturno, se encuentran en un rango óptimo teniendo en cuenta los umbrales de normalidad más ampliamente utilizados⁸⁷ para la presión arterial ambulatoria, y serían expresión de valores de normotensión.

Conforme a los datos de la literatura¹⁵²⁻¹⁵⁷, el 80% de nuestros pacientes presentan un patrón de PA ambulatoria de muy alto riesgo cv, ya sea no-dipper (51,1%) o riser (29,3%). (Tabla 22). Estos hallazgos de disminución de la variabilidad circadiana están en clara relación con la importancia del sistema neurohumoral en la fisiopatología de la IC^{178,179}, y de los niveles aumentados en plasma de hormonas vasoactivas en estos pacientes (como vasopresina, renina, angiotensina II, aldosterona, péptidos natriuréticos y norepinefrina). Asimismo, la alteración del sistema barorreceptor en los

pacientes con IC , al no inhibir la activación simpática durante el descanso nocturno, puede reducir el descenso de la PA en este periodo.

Como es bien conocido¹⁵⁹⁻¹⁶¹, estos patrones alterados son indicativo de un incremento pronóstico del riesgo vascular de estos pacientes. No sólo cardiaco, sino también cerebrovascular y renal.

Más adelante se analiza la influencia directa de la presencia de estos patrones de PA sobre la severidad de DVI y otros marcadores del riesgo de estos pacientes.

La variabilidad intrínseca de la PA es un reconocido factor pronóstico de riesgo cv ¹²³⁻¹²⁵. Globalmente (423) lo más llamativo de nuestros pacientes, y en consonancia con la elevada frecuencia de patrones no-dipper y riser, es la elevada variabilidad nocturna tanto de PAD como de PAS.

2.1.6. Valoración comparativa de los valores de MAPA entre normotensos e hipertensos.

El análisis comparativo muestra diferencias significativas sólo para los valores promedios de PAS por MAPA (de 24h, diurna y nocturna)(tabla 23), mientras que no hay diferencias significativas en la PAD, aunque los pacientes hipertensos presentan una tendencia a valores más elevados.

Como consecuencia de estas diferencias entre PAS y PAD, la PP resultante es igualmente mayor (tabla 25) en los pacientes hipertensos, variable que también ha sido demostrada como predictor de eventos cv en pacientes con HTA tratada⁹⁵.

Ambas situaciones son reflejo del mayor riesgo cv al que están sometido los pacientes hipertensos¹⁸⁰.

Asimismo, en consonancia con los hallazgos previos, la mayor PP nocturna observada en la población hipertensa en relación a la PP diurna y de 24 h sería igualmente expresión de cifras elevadas de PA nocturna y por tanto de un mayor riesgo cv para estos pacientes^{82-84,94,96,98} y estaría de acuerdo con la elevada frecuencia de individuos hipertensos que presentan un patrón no-dipper o riser (83,6%) (Tabla 26).

En la tabla 26, observamos que, mientras globalmente la suma de individuos no-dipper y riser es significativamente mayor en los pacientes hipertensos que en normotensos, sin embargo, los sujetos normotensos presentan igualmente un elevadísimo porcentaje de pacientes con estos patrones (77,5%), lo cual, atendiendo al valor pronóstico de este parámetro^{90,106}, sería expresión del elevado riesgo cv que presentan estos pacientes con IC independientemente de que sean hipertensos o no. También se ha puesto de manifiesto el impacto de del patrón no-dipper en sujetos normotensos en cuanto al riesgo cv¹⁸¹.

Estos hallazgos tanto en hipertensos como en normotensos en pacientes con IC parecen estar relacionados con una mayor activación del sistema nervioso simpático (SNS), alteración en los niveles plasmáticos de neurohormonas vasoactivas y alteraciones de los barorreceptores en estos pacientes^{151,152,157}.

Como era de esperar, la variabilidad intrínseca de la PA fue más elevada en la población hipertensa que en normotensos¹²³⁻¹²⁵.

Tanto esta mayor variabilidad de la PAS como el nivel de PA al levantarse (SBP morning surge) son indicativos del mayor riesgo cv a que se ven sometidos estos pacientes en comparación a los pacientes normotensos^{78, 115-117}.

2.2. Resultados del estudio comparativo según la clase funcional.

2.2.1. Análisis según clase funcional I,II y III.

Como comentamos en el apartado de pacientes y metodología, no incluimos en nuestro estudio pacientes en CF IV por las razones expresadas en el mismo apartado; es por ello que a continuación sólo procedamos al análisis comparativo de los pacientes en CF I, II y III.

Antropométricamente, no hubo diferencias sensibles entre las distintas clases funcionales respecto al sexo e IMC medio de los pacientes, destacando sólo el hecho de que tanto los pacientes en CF II como III eran significativamente mayores que los sujetos en CF I.

Asimismo, conviene reseñar el hecho de que a mayor deterioro funcional, tanto la prevalencia de HTA, DM y tabaquismo fue mayor (tabla 29), de forma tal que los pacientes con CF III de la NYHA eran los que tenían mayor asociación con estos FRCV. Lo cual, a nuestro entender, es un marcador de la mayor afectación cv de estos pacientes.

En este mismo sentido, expresión de este mayor daño orgánico es la existencia de una correlación directa entre una peor situación funcional de los pacientes (CF III) y la presencia de FA. (Tabla 30).

Globalmente no hay diferencias estadísticamente significativas entre las 3 subpoblaciones respecto al porcentaje de complicaciones cv, aunque observamos una mayor tendencia en los pacientes en CF III. (Tabla 30).

En suma, tanto la mayor edad, como la mayor frecuencia de FRCV asociados y de FA contribuirían al mayor deterioro funcional de estos pacientes y que por tanto, presentarían una clase funcional más avanzada.

El análisis de las etiologías de la IC según la CF, nos ponen de manifiesto la importancia de la HTA en el desarrollo de la IC en nuestros pacientes, ya que como se puede apreciar es la causa más frecuente en clases funcionales más avanzadas (II y III) y supone, considerando la cardiopatía hipertensiva y la isquémico-hipertensiva unos porcentajes respectivos de 27,58 y 50 % en los pacientes en CF I,II y III.

Estos hallazgos son concordantes con los encontrados en la literatura médica^{168,169,171} y por otro lado, esperables debido a la importancia patogénica de la HTA en el fracaso funcional cardiaco¹³⁰.

Los datos relativos al tratamiento farmacológico y dispositivos implantados según CF (tabla 31) no son sino expresión del sustrato fisiopatológico existente, en cada uno de estos estadios, siendo de esperar que en una CF más avanzada presenten una mayor prescripción de diuréticos de asa, antialdosterónicos, ivabradina y nitratos ; y que como consecuencia de la mayor frecuencia de fibrilación auricular en cualquiera de sus variantes (paroxística, persistente o permanente) presenten además mayor empleo de anticoagulantes orales.

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos (tablas 32 y 33), los pacientes en CF III tienen una tendencia a un mayor diámetro de AI , sin diferencias significativas en la FE y el diámetro de VI. Este hecho lo atribuimos de una parte, a que en nuestra muestra un número no despreciable de pacientes se encontraba en buena CF a pesar de presentar DVI severa, como veremos más adelante (tabla 46), y de otra parte, al significativo mayor uso de diuréticos en este grupo (tabla31). Como es sabido, la retención hidrosalina y la Ley de Frank Starling, son los responsables

de la dilatación ventricular; por tanto, la mayor depleción hidrosalina en estos pacientes justificaría que estuvieran sometidos a un menor volumen.

En referencia al patrón de llenado mitral (tabla 33), se observa que los pacientes en CF III de la NYHA presentan un mayor porcentaje de patrón restrictivo, lo cual justifica, al presentar mayores presiones de llenado de VI que el paciente se encuentre más sintomático.

La tabla 34 muestra claramente mayores niveles tanto de PAS como de PAD (durante 24h, periodo diurno y nocturno) de manera estadísticamente significativa en los pacientes con peor situación funcional. Datos parecidos han sido publicados anteriormente¹⁵³. Estos mayores niveles de PA en pacientes con CF III, a nuestro juicio, parece ser reflejo de la mayor activación neurohumoral, con mayor activación del SRA, del SNS y mayor disfunción endotelial, y serían un factor contribuyente al mayor deterioro funcional y progresión a CF IV. Ha sido demostrado en diversos estudios, que las concentraciones de noradrenalina aumentan de forma paralela al deterioro de la clase funcional de la NYHA,^{182,183} de forma que los pacientes con valores más elevados tenían síntomas más severos. También, la activación de la renina aumenta a medida que se agrava la insuficiencia cardíaca,¹⁸⁴; y los valores plasmáticos de endotelina se hallan elevados, y su aumento se ha correlacionado con la clase funcional de la NYHA y la severidad de la insuficiencia cardíaca¹⁸⁵⁻¹⁸⁷.

Los datos que observamos en la tabla 35, donde la PP de 24 h, durante el día y durante la noche, son significativamente mayores en los individuos en CF III apoyan igualmente la idea de que estos pacientes están sometidos a una mayor activación neurohumoral.

Los datos de la tabla 36, donde se expresan los patrones de PA de 24 horas, así como la tabla 37 donde vemos la variabilidad intrínseca de la PA y la PA en las primeras horas de la mañana, son igualmente traducción del mayor grado de activación neurohumoral en los pacientes en CF III, muchos de los cuales tienen todavía una capacidad de respuesta a esa mayor activación del SRA y SNS. Por ello, en seguimiento con líneas anteriores, la suma de un patrón no-dipper + riser es más elevada en los pacientes con CF III y asimismo la variabilidad de la PA nocturna y la PA al levantarse. Según nuestro criterio, estos hallazgos expresan la lucha de estos pacientes en CF III contra el progresivo deterioro de su función miocárdica residual. Lucha que se expresa de una parte en los indicadores clínicos dependientes de la mayor actividad neurohumoral, y por otro lado de la ayuda que reciben con el tratamiento farmacológico basado en la tripleta clásica: bloqueadores beta, bloqueadores del SRA y diuréticos. (Tabla 31).

2.2.2. Análisis según clase funcional I y III.

A fin de valorar en mayor medida el impacto de la clase funcional de la IC en el perfil de los pacientes, realizamos un subanálisis comparativo de los pacientes en CF I y III.

En la tabla 38 apreciamos que los pacientes en CF III de la NYHA presentan niveles significativamente más elevados de PAS ($p = 0,029$) y PAD ($p = 0,05$), durante 24 h hecho que se magnifica especialmente en los valores medios de PA tanto sistólica ($p < 0,001$) como diastólica ($p = 0,004$) nocturnas, y que consideramos que son consecuencia de la mayor activación neurohumoral que tiene los pacientes con mayor deterioro de la CF^{24,182-187}.

En el mismo sentido y consecuencia de esta mayor activación neurohumoral , los valores de PP y FC son significativamente más elevados en los pacientes en CF III. Así, observamos en la tabla 39 que las PP medias de 24 h ($p = 0,007$), diurna ($p = 0,016$) y nocturna ($p < 0,001$) son significativamente mayores en los pacientes en CF más avanzada; e igualmente que en el caso de las presiones medias de PA, dichos valores son significativamente mayores en el periodo nocturno que en el diurno.

Los mayores valores medios de FC observados en los pacientes en CF III de la NYHA (tabla 39), creemos fundamentalmente son expresión de la mayor activación simpática que se reconoce en estos pacientes^{182,183}, y al mismo tiempo, podría contribuir a estos hallazgos el hecho de un menor uso de bloqueadores beta en los pacientes con CF III ($p = 0,072$)(tabla 31).

De acuerdo con los comentarios anteriormente expresados, observamos (tabla 40) que la mayoría (91,7%) de los pacientes en CF III presentan de manera significativa (91,7% vs 73,3%; $p = 0,05$) un patrón nictameral de PA no-dipper o riser.

Por último, y como expresión indicativa de los resultados comentados previamente, los pacientes en CF III presentaron una mayor variabilidad nocturna tanto de PAS ($p = 0,009$) y PAD ($p = 0,022$) y mayores niveles de PA en las primeras horas de la mañana (SBP morning surge) ($p = 0,016$)(Tabla 41).

2.3. Predictores independientes de la clase funcional.

Tras el análisis multivariante mediante regresión logística binaria (tabla 42), observamos que fundamentalmente la presencia de FA y/o HTA previa eran los principales predictores para la progresión de la IC.

Así, la presencia de cualquier tipo de FA ya sea paroxística, persistente o permanente (OR = 4,5) y el estar diagnosticado previamente de HTA (OR = 4,78) aumentan el riesgo de presentar una clase funcional III de forma significativa.

Las cifras de PA sistólica durante el registro de 24 h más elevadas aumentan el riesgo de presentar una CF más avanzada hallándose en el límite de la significación.

Por el contrario, descienden el riesgo de presentar una CF III aquellos pacientes con una FC menor a 70 lpm y un patrón circadiano de PA normal. (Tabla 42). Estos datos van a favor del uso regular de los bloqueadores beta, y de sus beneficios pronósticos en el enfoque terapéutico de los pacientes con IC^{9,188-190}.

2.4. Resultados del estudio comparativo según grado moderado o severo de disfunción sistólica ventricular izquierda.

En el capítulo de resultados (punto 5.3) señalábamos que realizamos un estudio comparativo de los pacientes con DVI moderada o severa y no incluimos los pacientes con DVI ligera o función sistólica normal al ser el número muy pequeño. Esta circunstancia es común en otros registros¹⁷⁰. Además de que clínicamente nos parece más relevante comparar pacientes con DVI moderada vs severa.

Cuando comparamos pacientes con DVI moderada y severa (tablas 43-46 y Figura 7), observamos que los pacientes con DVI severa tienen una edad significativamente menor ($p = 0,06$)(tabla 43). Este hallazgo interpretamos que

pueda estar en relación con la significativamente mayor frecuencia de cardiopatía isquémica en este grupo de pacientes (66,6% vs 53,6%; $p < 0,01$)(Figura 7), con una inicio clínico en edades más jóvenes y un mayor deterioro miocárdico. Así, en registros previos^{169,170}, en las unidades donde existían mayores porcentajes de c. isquémica se relacionaban con pacientes más jóvenes y mayores porcentajes de disfunción ventricular izquierda severa.

Tanto la prevalencia de HTA como de DM fueron significativamente mayores en los pacientes con DVI severa (tabla 44), lo cual va acorde con su papel como predictores de progresión de la IC (tablas 42 y 54)¹⁹¹.

El hecho de la mayor frecuencia de dislipemia ($p = 0,003$) en los pacientes con DVI severa lo ponemos en relación con la mayor prevalencia de cardiopatía isquémica en estos pacientes (Figura 7).

No encontramos diferencias significativas en la presencia de FA entre los dos subgrupos, EPOC o complicaciones cv (tabla 45). En cuanto a este último apartado si bien las diferencias no son significativas, sí tenemos que señalar que por tipo de complicaciones cv, el porcentaje de IAM fue mayor en los pacientes con DVI severa frente a DVI moderada (37,2% vs 28,6%), lo cual contribuye a una mayor depresión de la FEVI.

Como previamente hemos comentado, respecto a la etiología de la IC (Figura 7), lo más llamativo es señalar la mayor frecuencia de cardiopatía isquémica en los pacientes con DVI severa (66,6%) respecto aquéllos con DVI moderada(53,6%) ($p < 0,001$). Estas diferencias serían esperables considerando el mayor deterioro funcional miocárdico tras el padecimiento de un IAM.

Aunque sin diferencias significativas ($p = 0,061$), globalmente los pacientes con DVI severa presentaban un menor porcentaje (63,9%) de CF II y III que aquéllos

con DVI moderada (73,2%) (Tabla 46). Esta tendencia a presentar una clase funcional más avanzada en los pacientes con DVI severa consideramos es fruto de la mayor intensidad de tratamiento médico a que estos sujetos estaban sometidos (tabla 47), particularmente un significativo mayor uso de diuréticos, así como bloqueadores del SRA, bloqueadores beta y dispositivos de TRC. Hallazgo usual en los registros de IC¹⁷⁰.

Desde el punto de vista de la ecocardiografía (tablas 48 y 49), los pacientes con DVI severa presentaban un mayor DTDVI acorde con la mayor depresión funcional ventricular izquierda.

En cuanto a los patrones de llenado mitral, como era esperable, todos los pacientes presentaban alguna alteración del mismo, debido al grado de disfunción sistólica en estas dos subpoblaciones, destacando el hecho de que los pacientes con DVI severa, el porcentaje de patrón restrictivo era significativamente mayor, poniendo de manifiesto una enfermedad más evolucionada con una menor distensibilidad ventricular en estos pacientes.

Como era de esperar, en el análisis comparativo de los resultados de MAPA, dado la importancia de la función ventricular en el mantenimiento del gasto cardiaco¹⁹², y consecuentemente de la PAS, los pacientes con DVI severa presentaban valores significativamente inferiores de PAS (24 h, diurna y nocturna)(tabla 50) y PP de 24 h (tabla 51). Además, en diversos estudios los valores plasmáticos elevados de noradrenalina se correlacionaron de forma significativa con un peor índice cardíaco, contribuyendo a la larga a un progresivo deterioro de la función ventricular. Asimismo, la noradrenalina puede producir necrosis miocárdica y muerte celular por apoptosis, lo que agrava la disfunción ventricular¹⁹³.

Los valores más bajos de FC ligeramente significativos (tabla 51) en los pacientes con DVI severa los atribuimos al mayor empleo de beta-bloqueantes en estos pacientes (tabla 47).

Encontramos una elevada frecuencia de pacientes con patrón no-dipper + riser entre los pacientes con DVI moderada (77,5%) y severa (77%) (tabla 52), debido a la activación de los mecanismo neurohumorales puestos en marcha en la IC^{178,179}. Sin embargo, en los pacientes con DVI severa, existe un mayor porcentaje de riser respecto a los pacientes con DVI moderada (27% vs 19,4% respectivamente)(tabla 52), lo cual iría acorde con la mayor activación del SNS y mayor alteración del reflejo barorreceptor asociado con una función cardiaca más afectada. Datos concordantes con los estudios al respecto^{152,155,156}.

2.5. Predictores independientes de disfunción sistólica severa.

Tras el análisis de regresión logística binaria, observamos que incrementan el riesgo de presentar disfunción ventricular severa en los pacientes con insuficiencia cardiaca de forma significativa: el sexo masculino (OR = 3,3), la PA media menor a 80 mmHg (OR = 2,8) y el ser diabético, (OR = 2,08).

Por el contrario, la edad, el mayor uso de bloqueadores del SRA y una FC menor a 70 lpm, acordes con los hallazgos de la literatura^{69,194,195}, son factores protectores frente a la progresión hacia fracaso ventricular severo.

2.6. Resultados del estudio comparativo según el patrón de llenado mitral.

El análisis de los resultados según el patrón de llenado mitral, se realizó considerando dos categorías: patrón de relajación anormal y otra que agrupara patrón pseudonormal o restrictivo, ya que, si bien es ampliamente conocido que el patrón restrictivo indica un mal pronóstico tanto en hospitalizaciones como en mortalidad en pacientes con IC^{196,197}, según datos más recientes, el patrón pseudonormal presenta un pronóstico igualmente grave, asociándose a un riesgo de muerte similar en pacientes con IC, y que, por tanto, deben ser manejados de forma similar¹⁷⁷.

El patrón de relajación anormal predominó entre los varones de edad media más avanzada y con un mayor IMC (tabla 55), resultados que atribuimos a la alta frecuencia de pacientes hipertensos y cardiopatía hipertensiva (tabla 56, Figura 8), cuyo perfil clínico se encuadra en lo descrito anteriormente. Asimismo, la menor edad media en los pacientes con patrón de llenado mitral pseudonormal o restrictivo ha sido documentada en estudio previos^{198,199}.

A parte de la mayor frecuencia de HTA, el grupo de pacientes con un patrón de relajación anormal eran en mayor porcentaje diabéticos (42,9% vs 26,8%; $p = 0,05$) y obesos (64,3% vs 39%; $p = 0,004$), que los que tenían un patrón pseudonormal o restrictivo. (Tabla 56). Estos hallazgos van de acuerdo con la estrecha interrelación etiopatogénica entre HTA, DM y obesidad²⁰⁰.

En cuanto a la etiología de la IC, en los pacientes con patrón de relajación anormal predominaba el origen hipertensivo, seguido del origen isquémico y miocardiopatía dilatada, mientras que en aquellos con patrón pseudonormal o restrictivo la principal causa etiológica de la IC fue la cardiopatía isquémica.

(Figura 8). Estos hallazgos concuerdan con lo observado en otros estudios de la literatura²⁰¹.

Cuando analizamos las posibles diferencias en los patrones de llenado mitral según la clase funcional, llama la atención que 1/3 de los pacientes con patrón pseudonormal o restrictivo (tabla 57) presentaban CF I de la NYHA. La explicación plausible a este hallazgo la atribuimos a la buena respuesta terapéutica de estos pacientes a pesar de su deterioro orgánico, donde fundamentalmente destaca el mayor implante de dispositivos de TRC en este grupo de pacientes (tabla 58).

En el análisis de los valores promedios de PA por la MAPA observamos, de acuerdo con lo esperable en esta situación de alteración de la relajación miocárdica, que los pacientes con patrón pseudonormal o restrictivo, presentaban niveles inferiores de PA tanto sistólica como diastólica. (Tabla 59). Este hallazgo lo consideramos fruto del fracaso de VI, insuficiente para mantener el gasto cardiaco, a pesar del mayor incremento de las presiones de llenado de VI. Además del hecho de que los patrones de llenado pseudonormal o restrictivo se asocian con mayor disfunción sistólica^{199,201,202}. Estos hallazgos de menores cifras de PAS, aunque no medida mediante MAPA, se encuentran recogidos en la literatura^{198, 199, 201}.

No observamos diferencias significativas en los patrones nictamerales de PA (tabla 61), presentando en ambos casos una elevada frecuencia de reducción de la variabilidad circadiana (78,6% y 75,6%) respectivamente para el patrón de alteración de la relajación y patrones pseudonormal o restrictivo, como consecuencia de la activación neurohumoral.

7. CONCLUSIONES

1. La hipertensión arterial y la enfermedad coronaria fueron las dos causas etiológicas más frecuentes de insuficiencia cardiaca, correlacionándose directamente con la severidad de la misma.
2. La presencia de fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardiaca se relacionó directamente con una peor clase funcional.
3. Los pacientes en clase funcional III de la NYHA presentaron mayores niveles de presión arterial sistólica y diastólica media durante 24 horas, periodo diurno y periodo nocturno, así como una mayor presión de pulso.
4. En pacientes con IC tanto el sexo masculino como niveles muy bajos de presión arterial se asocian a disfunción ventricular izquierda severa.
5. La presencia de un patrón nictameral de presión arterial alterado (no dipper o riser) es muy elevada en pacientes con insuficiencia cardiaca, ya sean normo o hipertensos.
6. El porcentaje de pacientes con patrón riser se correlacionó directamente con la clase funcional de la IC.
7. Los pacientes con disfunción ventricular izquierda severa presentaron niveles más bajos de PA. Además de un mayor uso de antihipertensivos, estos niveles de PA parecen estar relacionados con una mayor depresión de la capacidad funcional del ventrículo izquierdo. La disminución de los valores promedios de presión arterial de 24 horas, en periodo diurno y periodo nocturno se correlaciona directamente con la depresión de la función ventricular izquierda.
8. Los patrones de llenado mitral pseudonormal y restrictivo se asociaron a menores cifras de presión arterial sistólica y diastólica media tanto durante 24 horas, como en periodo diurno y periodo nocturno.

9. El análisis de los distintos valores de presión arterial en MAPA, junto con la edad y la presencia de diabetes mellitus se comportan como predictores de progresión de la enfermedad, posibilitando una valoración pronóstica más adecuada en los pacientes con insuficiencia cardiaca de distintos grados de severidad.
10. El uso de la MAPA en pacientes con insuficiencia cardiaca es una herramienta importante en la evaluación pronóstica y terapéutica.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93(9): 1137-1146.
2. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J*. 1998; 19: 1829-1835.
3. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med*. 1999; 159(1): 29-34 .
4. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas. Tex; American Heart Association; 2005.
5. Burden of Heart Failure un Europe. British Heart Foundation Statistics, 2003.
6. Impact of Heart Failure in health and disease. German Association for Cardiology and Cardiovascular Research, 2004.
7. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22(4Suppl): 6A-13A.
8. Dunlay, S.M.; Weston, S.A.; Jacobsen, S.J.; Roger, V.L. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am. J. Med*. 2009; 122(11): 1023-1028.
9. McMurray J, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchi A, Böhm M, Dickstein K, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2012; 33(14); 1787-1847.

10. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med.* 2004; 351(11): 1097-1105.
11. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med.* 2004; 55: 373-394.
12. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from 'diastolic heart failure' or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ.* 2000; 321(7255): 215-218.
13. Brutsaert DL. Diastolic heart failure: perception of the syndrome and scope of the problem. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006; 49(3): 153-156.
14. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Diastolic heart failure: a separate disease or selection bias? *Prog Cardiovasc Dis.* 2007; 49(4): 275-283.
15. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 1998; 19(7): 990-1003.
16. Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol.* 2006; 21(3): 240-248.
17. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction —pharmacological approaches. *J Card Fail.* 1999; 5(4): 357-382.
18. AHA Medical/Scientific Statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation.* 1994; 90: 644-645.
19. 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): e154-235.
20. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971; 285(26): 1441-1446.
21. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347(18): 1397-1402.
22. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997; 18(2): 208-225.
23. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*. 1999; 20(6): 421-428.
24. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3(3): 315-322.
25. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Oden A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3(6): 573-580.

26. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*. 2009; 119(4):515–523.
27. 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.
28. 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. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10(10): 933-989 .
29. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J*. 1991; 12(3): 315-321.
30. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med*. 1993; 86(1): 17-23.
31. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006; 355(3): 260-269.
32. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006; 355(3): 251-259.

33. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J.* 2001; 22(3): 228-236.
34. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebocontrolled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J.* 1992; 124(2): 1017-1025.
35. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993; 31(3): 247-263.
36. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *JAm Coll Cardiol.* 2000; 35(5): 1245-1255.
37. Folland ED, Kriegel BJ, Henderson WG, Hammermeister KE, Sethi GK. Implications of third heart sounds in patients with valvular heart disease. The Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med.* 1992; 327(27): 458-462.
38. Ishmail AA, Wing S, Ferguson J, Hutchinson TA, Magder S, Flegel KM. Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. *Chest.* 1987; 91(6): 870-873.
39. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA.* 1989; 261(6): 884-888.

40. Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet*. 1988; 1(8690): 873-875.
41. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345(8): 574-581.
42. Jimeno Sainz A, Gil V, Merino J, García M, Jordán A, Guerrero L. Validez de los criterios clínicos de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca sistólica. *Rev Clin Esp*. 2006; 206(10): 495-498.
43. Ewald B, Ewald D, Thakkestian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J*. 2008; 38(2): 101-113.
44. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med*. 2004; 164(18): 1978-1984.
45. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7(4): 537-541.
46. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12(11): 857-864.

47. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(5): 381-396.
48. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006; 7(2): 79-108.
49. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012; 13(1): 1-46.
50. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echo.* 2004; 17(3): 290-297.
51. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10(2): 165-193.
52. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30(6): 1527-1533.
53. Jaarsma T, Strömberg A, Martensson J, Dracup K. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5(3): 363-370.
54. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart

- failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet*. 2005; 366(9502): 2005-2011.
55. Evangelista LS, Dracup K. A closer look at compliance research in heart failure patients in the last decade. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2000; 15(3): 97-103.
56. Van der Wal MH, Jaarsma T, Van Veldhuisen DJ. Noncompliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail*. 2005; 7(1): 5-17.
57. Agustí Escasany A, Durán Dalmau M, Arnau de Bolús JM, Rodríguez Cumplido D, Diogéne Fadini E, Casas Rodríguez J et al. Tratamiento médico de la IC basado en la evidencia. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54(6): 715-734.
58. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol*. 1990; 66(12): 981-986.
59. Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract*. 2002; 56(1): 57-62.
60. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002; 106(24): 3068-3072.
61. Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation*. 2006; 114(11): 1202-1213.
62. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on

- the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28(2): 230-268.
63. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12(11): 1143-1153.
64. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2006; 27(17): 2099-2140.
65. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, et al. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart*. 2011; 97(18): 1520-1527.
66. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25(9): 1024-1042.
67. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J*. 2005; 26(16): 1653-1659.

68. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JG, Cornel JH, et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11(3): 281-291.
69. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006; 27(1): 65-75.
70. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail.* 2011; 4(1): 27-35.
71. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011; 54(2): 86-89.
72. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension.* 2007, 25(6): 1105-1187.
73. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet.* 1994; 344(8815): 101-106.
74. De Mora M, Aranda P, Aranda FJ, Barakat S, Zafra J, Rubio A, et al. Disfunción diastólica, hipertrofia ventricular izquierda y microalbuminuria en la hipertension arterial ligera-moderada. *Rev Esp Cardiol.* 1997; 50(4): 223-228.

75. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365(9455): 217-223.
76. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev Clin Esp*. 2002; 202(1): 12-15.
77. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, Cruz JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002; 20(11): 2157-2164.
78. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res*. 1983; 53(1): 96-104.
79. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens*. 1998; 16(11): 1585-1592.
80. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Masetti L, Panci G, Luchini C, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension*. 2006; 47(2): 155-161.
81. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1997; 95(6): 1464-1470.
82. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with

- office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation*. 2005; 111(14): 1777-1783.
83. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens*. 2004; 22(9): 1663-1666.
84. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens*. 2005; 19(10): 801-807.
85. Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, et al. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens*. 1997; 10(7): 798-803.
86. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 1998; 16(7): 971-975.
87. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recomendaciones para la determinación de la presión arterial en el ser humano y en animales de experimentación. *Circulation*. 2005; 111(5): 697-716.
88. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens*. 1997; 15(12): 1493-1502.
89. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 1997; 29(1): 22-29.

90. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990; 81(2): 528-536.
91. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001; 19(11): 1981-1989.
92. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, et al. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int*. 1996; 55 (Suppl): S81-84.
93. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji II, Satoh H, Nagai K, et al. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit*. 1996; 1(3): 251-254.
94. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, De Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999; 282(6): 539-546.
95. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348(24): 2407-2415.

96. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension*. 2005; 46(1): 156-161.
97. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension*. 2005; 45(4): 499-504.
98. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension*. 2005; 45(2): 240-245.
99. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *N Engl J Med*. 2006; 354(22): 2368-2374.
100. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 1998; 31(2): 712-718.
101. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertens*. 1992; 10(4): 385-391.
102. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semiautomatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens*. 1994; 12(4): 469-473.
103. Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1985; 7(4): 597-601.

104. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens.* 1995; 8(3): 311-315.
105. Staessen JA, Thijs L, Clement D, Davidson C, Fagard R, Lehtonen A, et al. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens.* 1994; 12(9): 1035-1039.
106. O' Brien E, Sheridan J, O' Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet.* 1988; 2(8607): 397.
107. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002; 20(11): 2183-2189.
108. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension.* 1994; 24(6): 793-801.
109. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline, The Ohasama Study. *Hypertension.* 2006; 47(2): 149-154.
110. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens.* 2006; 19(3): 243-250.

111. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol.* 1992; 70(1): 65-68.
112. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, et al. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1987; 75(2): 395-400.
113. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1985; 313(21): 1315-1322.
114. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke.* 1998; 29(5): 992-996.
115. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet.* 1978; 1(8068): 795-797.
116. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation.* 2003; 107(10): 1401-1406.
117. Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. En: Oren J, Barnes CD (editors) : *Physiology during sleep.* New York Academic Press; 1980. 1-55.
118. El-Tamimi H, Mansour M, Pepine CJ, Wargovich TJ, Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. *Circulation.* 1995; 92(11): 3201-3205.

119. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, et al. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation*. 2004; 109(21): 2507-2510.
120. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension*. 1998; 32(6): 965-971.
121. Weber MA. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol*. 2002; 89(2A): A27-33.
122. Undar L, Turkay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann Med*. 1989; 21(6): 429-433.
123. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albin F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993; 11(10): 1133-1137.
124. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000; 102(13): 1536-1541.
125. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit*. 1996; 1(1): 3-11.
126. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti-Trevano F, et al. Long term prognostic value of blood pressure variability in the general population: result of the PAMELA study. *Hypertension*. 2007; 49(6): 1265-1270.

127. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RSJR, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987; 113(6): 1489-1494.
128. Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL et al, for the Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(9): 823-830.
129. Gillum RF. Epidemiology of heart failure in the United States. *Am Heart J.* 1993; 126(4): 1042-1047.
130. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996; 275(20): 1557-1562.
131. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ.* 2001; 323(7304): 75-81.
132. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002; 360(9349): 1903-1913.
133. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert N, Greenberg B, O'Connor CM, She L, et-al. Systolic Blood Pressure at Admission. Clinical Characteristics, and Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *JAMA.* 2006; 296(18): 2217-2226.
134. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *The*

International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(21): 2805-2816.

135. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, et al. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J*. 2010; 31(23): 2897-2908.
136. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009; 27(7): 1360-1369.
137. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, Fontana M, Ferenczi EA, Manisty CH, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart*. 2009; 95(1): 56-62.
138. Cheng RK, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of Systolic Blood Pressure to Survival in Both Ischemic and Nonischemic Systolic Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2008; 102(12): 1698-1705.
139. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27(11): 2121-2158.
140. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2006; 113: 1213-1225.

141. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild to moderate hypertension. *Am Heart J.* 1989; 118(4): 782-795.
142. Devereux RB, Pickering TG. Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J Hypertens.* 1991; 9(Suppl): S34-38.
143. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et-al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension. *Hypertension.* 2008; 51(1): 55-61.
144. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et-al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens.* 2010; 28(10): 2036-2045.
145. Papadopoulos DP, Makris TK. Masked hypertension definition, impact, outcomes: a critical review. *J Clin Hypertens.* 2007; 9(12): 956-963.
146. Floras JS. Ambulatory blood pressure: facilitating individualized assessment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2007; 25(8): 1565-1568.
147. Ingelsson E, Björklund-Bodegaard K, Lind L, Ärnlö J, Sundström J. Diurnal Blood Pressure Pattern and Risk of Congestive Heart Failure. *JAMA.* 2006; 295(24): 2859-2866.
148. Galderisi M, Petrocelli A, Alfieri A, Garofalo M, de Divitiis O. Impact of Ambulatory blood pressure on left ventricular diastolic dysfunction in uncomplicated arterial systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1996; 77(8): 597-601.

149. Linsell C.R., Lightman S.L., Mullen P.E., Brown M.J., Causon R.C. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60(6): 1210-1215.
150. Portaluppi F, Bagni B, degli UE, Montanari L, Cavallini R, Trasforini G, et al. Circadian rhythms of atrial natriuretic peptide, renin, aldosterone, cortisol, blood pressure and heart rate in normal and hypertensive subjects. *J. Hypertens.* 1990; 8(1): 85-95.
151. Porter TR., Eckberg DL, Fritsch JM, Rea RF, Beightol LA, Schmedtje JF Jr, et al. Autonomic pathophysiology in heart failure patients. Sympathetic-cholinergic interrelations. *J. Clin. Invest.* 1990; 85(5): 1362-1371.
152. Giles TD, Roffidal L, Quiroz A, Sander G, Tresznewsky O. Circadian variation in blood pressure and heart rate in nonhypertensive congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996; 28(6): 733-740.
153. Mallion JM, Neuder Y, Ormezzano O, Rochette GB, Salvat M, Baguet JP. Study of nyctemeral variations in blood pressure in patients with heart failure. *Blood Press Monit.* 2008; 13(3): 163-165.
154. Camafort M, Formiga F, Forteza-Rey J, Sobrino J, Torres G, Arias JL, et-al. Prevalencia de hipertensión arterial nocturna en pacientes con insuficiencia cardiaca. Resultados del estudio DICUMAP. *Rev Clin Esp.* 2010; 210: 11-12.
155. Caruana MP, Lahiri A, Cashman PM, Altman DG, Raftery EB. Effects of chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease on the circadian rhythm of blood pressure and heart rate. *Am J Cardiol.* 1988; 62(10): 755-759.

156. Van de Borne P, Abramowicz M, Degre S, Degaute JP. Effects of chronic congestive heart failure on 24-hour blood pressure and heart rate patterns: a hemodynamic approach. *Am. Heart J.* 1992; 123(4): 998-1004.
157. Kastrup J, Wroblewski H, Sindrup J, Rolighed CH, Wiinberg N. Diurnal blood pressure profile in patients with severe congestive heart failure: dippers and non-dippers. *Scand J Clin Lab Invest.* 1993; 53(6): 577-583.
158. Moroni C, De Biase L, Pannarale G, Bondanini F, Affricano D, Campa PP, et-al. Blood pressure circadian rhythm and variability in subjects with severe heart failure. *Blood Press.* 1998; 7(5-6): 282-285.
159. Canesin MF, Giorgi D, Oliveira MT, Wajngarten M, Mansur AJ, Ramires JA, et-al. Ambulatory blood pressure monitoring of patients with heart failure. A new prognosis marker. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 78(1): 83-89.
160. Shin J, Kline S, Moore M, Yong Y, Bhanderi V, Schmalfuss C, et-al. Association of Diurnal Blood Pressure Pattern With Risk of Hospitalization or Death in Men With Heart Failure. *J Cardiac Fail.* 2007; 13(8): 656-662.
161. Komori T, Eguchi K, Tomizawa H, Ishikawa J, Hoshide S, Shimada K, et-al. Factors associated with incident ischemic stroke in hospitalized heart failure patients: a pilot study. *Hypertens Res.* 2008; 31(2): 289-294.
162. Calvo C, González Juanatey JR. Variación circadiana de la presión arterial en pacientes con Insuficiencia cardiaca. Comunicación presentada en la 12ª Reunión Nacional de SEH-LELHA. Sevilla, 6-9 marzo de 2007.
163. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2012; 35(Suppl 1): 564-571.
164. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force

for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2011; 32(14): 1769-1818.

165. Mallion JM, Baguet J, Paratin G, Mancia G. The clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. European Society of Hypertension. *Clinal Practice Newsletters. J Hypertension.* 2011; 12: nº19R.
166. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension.* 2000; 36(5): 394-399.
167. Anguita M, Crespo MG, De Teresa E, Jiménez M, Alonso-Pulpón L, Muñoz J, PRICE Study Investigators. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(10): 1041-1049.
168. Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57(2): 163-170.
169. González-Juanateya JR, Alegría E, Bertoméu V, Conthe P, de Santiago Nocitoe A e Zsolt I. Insuficiencia cardiaca en consultas ambulatorias:comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas. Estudio EPISERVE. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(6): 611-619.
170. Anguita M. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardiaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardiaca. Resultados del registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57(12): 1159-1169.
171. Salvador MJ, Sebaoun A, Sonntag F, Blanch P, Silber S, Aznar J y Komajda M. Estudio europeo del tratamiento ambulatorio de la insuficiencia cardíaca realizado por cardiólogos. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57(12): 1170-1178.

172. Lenzen MJ, Boersma E, Scholte op Reimer WJ.M, Balk AHM.M, Komajda M, Swedberg K, et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials. A report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J.* 2005; 26(24): 2706-2013.
173. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Weatherley BD, Pankow JS, Brancati FL, et al. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* 2005; 180(2): 389-397.
174. Suárez C, Manzano L, Mostaza J, Cairols M, Palma JC, García I, et al. Prevalencia de enfermedad arterial periférica estimada mediante el índice tobillo-brazo en pacientes con síndrome metabólico. Estudio MERITO I. *Rev Clin Esp.* 2007; 207(5): 228-233.
175. McAlister FA, Tu JV, Newman A, Lee DS, Kimber S, Cujec B, et al. How many patients with heart failure are eligible for cardiac resynchronization? Insights from two prospective cohorts. *European Heart Journal.* 2006; 27(3): 323-329.
176. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al. Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2010; 31(21): 2677-2687.

177. Somaratne JB, Whalley GA, Poppe KK, Gamble GD, Doughty RN. Pseudonormal mitral filling is associated with similarly poor prognosis as restrictive filling in patients with heart failure and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(5): 494-498.
178. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20(1): 248-254.
179. Cohn J, Levine T, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984; 311(13): 819-823.
180. William B. Kannel. Framingham Study Insights into Hypertensive Risk of Cardiovascular Disease. *Hypertens Res.* 1995; 18(3): 181-196.
181. Aranda P, De La Cruz JJ, Fernandez-Garcia JC, Ribo-Crusat F, De Miguel A, Perez-Vidal S, et al. Measuring cardiovascular risk in normotensive people: impact of a non dipper pattern of blood pressure. *J Hypertension.* 2010; 28(e-Suppl A).
182. Benedict CR, Francis GS, Shelton B, Johnstone DE, Kubo SH, Kirlin P, et al. Effect of long-term enalapril therapy on neurohormones in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Am J Cardiol.* 1995; 75(16): 1151-1157.
183. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, et al. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation.* 1996; 94(4): 690-697.

184. Rouleau JL, Packer M, Moyé L, Champlain J, Bichet D, Klein M, et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24(3): 583-591.
185. Clavell A, Stingo A, Marguiles K, Lerman A, Underwood D, Burnett JC. Physiological significance of endothelin. Its role in congestive heart failure. *Circulation.* 1993; 87(Suppl V): 45-50.
186. Pacher R, Stanek B, Hulsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27(3) : 633-641.
187. Kinugawa T, Kato M, Ogino K, Osaki S, Igawa O, Hisatome I, et al. Plasma endothelin-1 levels and clinical correlates in patients with chronic heart failure. *J Cardiac Heart Failure.* 2003; 9(4): 318-324.
188. Lee S, Spencer A. Beta-Blockers to reduce mortality in patients with systolic dysfunction. *J Fam Pract.* 2001; 50(6): 499-504.
189. Mahon NG, Young JB, McKenna WJ. Beta adrenergic blockers in chronic congestive cardiac failure: a call for action. *Eur J Intern Med.* 2002; 13(2): 96-100.
190. Stevenson LW. Beta-Blockers for stable heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 346(18): 1346-1347.
191. Pieske B, Wachter R. Impact of diabetes and hypertension on the heart. *Curr Opin Cardiol.* 2008; 23(4): 340-349.

192. Opie LH. Mecanismos de la contracción y la relajación cardíacas. En Braunwald. Tratado de Cardiología .8ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. pp 509-539. Barcelona: Elsevier.
193. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Visioli O. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1998; 19(Suppl F): F 45-51.
194. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol.* 2008; 101(6): 865-869.
195. Dries DL, Strong MH, Cooper RS, Drazner MH. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibition in reducing progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure in black and white patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(2): 311-317.
196. Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN. The prognostic significance of restrictive diastolic filling associated with heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2007; 116(1): 70-77.
197. Somaratne JB, Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events postacute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based meta-analysis. *J Card Fail.* 2007; 13(5): 346-352.
198. Whalley GA, Doughty RN, Gamble GD, Wright SP, Walsh HJ, Muncaster SA, et al. Pseudonormal Mitral Filling Pattern Predicts Hospital Re-Admission in Patients With Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(11): 1787-1795.

199. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30(6): 1527-1533.
200. Aranda P en representación del grupo Gibraslfaro. Estudio epidemiológico sobre factores de riesgo cardiovascular en la población adulta de la provincia de Málaga. Estudio Málaga 86. Gráficas Monterreinos. Madrid 1987(ISBN: 84-86754-03-8)
201. Møller JE, Søndergaard E, Poulsen SH, Egstrup K. Pseudonormal and Restrictive Filling Patterns Predict Left Ventricular Dilation and Cardiac Death After A First Myocardial Infarction: A Serial Color M-Mode Doppler Echocardiographic Study. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(6): 1841-1846.
202. Yu CM, Sanderson JE, Shum OL, Chan S, Yeung LYC, Hung YT, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. *Eur Heart J.* 1996; 17(11): 1694-1702.

Índice de Figuras

FIGURA 1. Algoritmo de diagnóstico para pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca.....	23
FIGURA 2. Algoritmo de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica sintomática (CF NYHA II-IV).....	28
FIGURA 3. De la hipertensión a la insuficiencia cardiaca.....	46
FIGURA 4. Distribución por sexo de la población de estudio.....	74
FIGURA 5. Distribución de la etiología de la insuficiencia cardiaca.....	76
FIGURA 6. Distribución de la etiología de la insuficiencia cardiaca según clase funcional I, II y III.....	91
FIGURA 7. Distribución de la etiología de la insuficiencia cardiaca según grado de DVI moderada o severa.....	103
FIGURA 8. Distribución de la etiología de la insuficiencia cardiaca según el patrón de llenado mitral.....	112

Índice de Tablas

TABLA 1. Clasificación de la insuficiencia cardiaca según la anomalía estructural (ACC/AHA) o según síntomas relacionados con la capacidad funcional (NYHA).....	13
TABLA 2. Causas comunes de insuficiencia cardiaca secundaria a enfermedad del músculo cardiaco (enfermedad miocárdica).....	16
TABLA 3. Objetivos del tratamiento de la insuficiencia cardiaca.....	27
TABLA 4. Entidades asociadas a mal pronóstico en la insuficiencia cardiaca.....	35
TABLA 5. Definiciones y clasificación de las cifras de presión arterial (mmHg).	36
TABLA 6. Umbrales de presión arterial (mmHg) para definir hipertensión con diferentes tipos de determinaciones.....	38
TABLA 7. Valores umbral de normalidad de la presión arterial ambulatoria(mmHg).....	41
TABLA 8. Patrones en la relación porcentual entre el promedio de PA durante el sueño respecto al promedio de PA durante la vigilia....	42
TABLA 9. Categorización diagnóstica de presión arterial.....	42
TABLA 10. MAPA en insuficiencia cardiaca; resultados obtenidos de algunos estudios.....	51
TABLA 11. Factores de riesgo cardiovascular.....	75
TABLA 12. Antecedentes arrítmicos.....	75
TABLA 13. Comorbilidad asociada.....	76
TABLA 14. Clase funcional de los pacientes.....	77
TABLA 15. Tratamiento farmacológico y dispositivos.....	78
TABLA 16. Parámetros sanguíneos.....	79

TABLA 17. Parámetros de orina de 24 horas.....	80
TABLA 18. Parámetros ecocardiográficos.....	80
TABLA 19. Fracción de eyección.....	81
TABLA 20. Patrón de llenado mitral.....	81
TABLA 21. Valores de PA, PP y FC.....	82
TABLA 22. Patrón vigilia/sueño de PA 24 h.....	82
TABLA 23. Variabilidad intrínseca de PA.....	83
TABLA 24. Valores comparativos de PA entre hipertensos y normotensos	84
TABLA 25. Valores comparativos de PP y FC entre hipertensos y normotensos.....	85
TABLA 26. Patrones vigilia/sueño de PA 24 h. Comparación entre hipertensos y normotensos.....	86
TABLA 27. Variabilidad intrínseca de PA y SBP morning surge. Comparación entre hipertensos y normotensos.....	87
TABLA 28. Descripción de las poblaciones según clase funcional I, II y III.....	88
TABLA 29. Factores de riesgo cardiovascular según clase funcional I, II y III.	89
TABLA 30. Antecedentes arrítmicos y comorbilidad asociada según clase funcional I, II y III.....	89
TABLA 31. Tratamiento farmacológico y dispositivos según clase funcional I, II y III.....	92
TABLA 32. Parámetros ecocardiográficos según clase funcional I, II y III.....	93
TABLA 33. Patrón de llenado mitral según clase funcional I, II y III.....	93
TABLA 34. Valores de presión arterial según clase funcional I, II y III.....	94
TABLA 35. Valores de PP y FC según clase funcional I, II y III.....	95

TABLA 36. Patrones de PA 24 horas según clase funcional I, II y III.....	96
TABLA 37. Variabilidad intrínseca de PA y SBP morning surge según clase funcional I, II y III.....	96
TABLA 38. Valores de presión arterial según clase funcional I y III.....	97
TABLA 39. Valores de PP y FC según clase funcional I y III.....	98
TABLA 40. Patrones de PA 24 horas según clase funcional I y III.....	99
TABLA 41. Variabilidad intrínseca de PA y SBP morning surge según clase funcional I y III.....	99
TABLA 42. Predictores independientes de presencia de CF avanzada en pacientes con IC.....	100
TABLA 43. Descripción de las poblaciones según DVI moderada o severa.....	101
TABLA 44. Factores de riesgo cardiovascular según DVI moderada o severa.	102
TABLA 45. Antecedentes arrítmicos y comorbilidad asociada según DVI moderada o severa.....	103
TABLA 46. Clase funcional de los pacientes según DVI moderada o severa....	104
TABLA 47. Tratamiento farmacológico y dispositivos según DVI moderada o severa.....	105
TABLA 48. Parámetros ecocardiográficos según DVI moderada o severa.....	106
TABLA 49. Patrón de llenado mitral según DVI moderada o severa.....	106
TABLA 50. Valores de PA según DVI moderada o severa.....	107
TABLA 51. Valores de PP y FC según DVI moderada o severa.....	108
TABLA 52. Patrones de PA 24 horas según DVI moderada o severa.....	109
TABLA 53. Variabilidad intrínseca de PA nocturna y SBP morning surge según DVI moderada o severa.....	109

TABLA 54. Predictores independientes de presentar disfunción ventricular severa en pacientes con insuficiencia cardiaca.....	110
TABLA 55. Descripción de las poblaciones según patrón de llenado mitral.....	111
TABLA 56. Factores de riesgo cardiovascular según patrón de llenado mitral.	112
TABLA 57. Clase funcional de los pacientes según patrón de llenado mitral....	113
TABLA 58. Tratamiento farmacológico y dispositivos según patrón de llenado mitral.....	114
TABLA 59. Valores de PA según patrón de llenado mitral.....	115
TABLA 60. Valores de PP y FC según patrón de llenado mitral.....	116
TABLA 61. Patrones de PA 24 horas según patrón de llenado mitral.....	116
TABLA 62. Variabilidad de PA y SBP morning surge según patrón de llenado mitral.....	117

Producción científica

Los resultados preliminares del presente estudio han sido objeto de comunicación en los siguientes congresos:

- **Influencia según grado de severidad de la insuficiencia cardiaca en el perfil de PA de 24 horas.** AM González González, P. Aranda Lara, MD Martínez Esteban, M de Mora Martín, D Hernández Marrero. **Premio Póster moderado.** 17^a Reunión de la Asociación Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Madrid, 7-9 Marzo 2012.
- **Differences on 24 hours blood pressure pattern in patients with chronic heart failure according to severity of NYHA classification.** Gonzalez A, Aranda P, Martínez MD, Garcia A, de Mora M, Hernandez D. 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular prevention Sociedad Europea de Hipertensión (ESH). Londres, 26 a 29 de Abril de 2012.
- **Correlation between ventricular ejection fraction depression and 24 hours boold pressure in patients with chronic heart failure.** González A, Aranda, P, Martinez MD, Del Campo G, Garcia A, Hernandez D and de Mora M. 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular prevention. Sociedad Europea de Hipertensión (ESH). Londres, 26 a 29 de Abril de 2012.

- **Perfil de presión arterial de 24 horas y su relación con la gravedad de disfunción ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia cardiaca.** Ana M^a González González, Ana M^a García Bellón, Beatriz Pérez Villardón, M^a Dolores Martínez Esteban, Pedro Aranda Lara, Manuel de Mora Martín. Rev Esp Cardiol. 2012;65 Supl 3:71.