



UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA.

Miguel Camafort Babkowski

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Miguel Camafort Babkowski

**UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN
AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL
EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES
CON INSUFICIENCIA CARDIACA.**

Tesis Doctoral

Dirigida por el Profesor Antoni Castro i Salomó
y el Doctor Francesc Formiga i Pérez.
Departamento de Medicina y Cirugia



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2016

I. Acreditación de Dirección de Tesis:



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

FAIG CONSTAR que aquest treball, titulat "UTILITAT DE LA MONITORITZACIÓ AMBULATORIA DE LA PRESSIÓ ARTERIAL AL PRONÒSTIC DELS PACIENTS AMB INSUFICIÈNCIA CARDÍACA", que presenta Miguel Camafort Babkowski per a l'obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meva direcció al Departament de Medicina i Cirurgia d'aquesta universitat.

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado ".UTILITAT DE LA MONITORITZACIÓ AMBULATORIA DE LA PRESSIÓ ARTERIAL AL PRONÒSTIC DELS PACIENTS AMB INSUFICIÈNCIA CARDÍACA", que presenta Miguel Camafort Babkowski para la obtenció del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi direcció en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta universidad.

I STATE that the present study, entitled ".PROGNOSTIC ACCURACY OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING ON HEART FAILURE OUTCOMES", presented by Miguel Camafort Babkowski for the award of the degree of Doctor, has been carried out under my supervision at the Department of Medicine and Surgery of this university.

Reus 16 Desembre 2015

El/s director/s de la tesi doctoral
El/los director/es de la tesis doctoral
Doctoral Thesis Supervisor/s

Dr. Antoni Castro Salomó

Dr Francesc Formiga Pérez

I.	Acreditación de Dirección de Tesis	3
II.	Índice General	4
III.	Resumen:.....	9
IV.	Índice de Tablas:.....	11
V.	Índice de Figuras:.....	14
VI.	Lista de Abreviaturas (por orden alfabético):	16
1.	INTRODUCCIÓN	
1.1.	Importancia del problema:.....	18
1.2.	Hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca, sus relaciones.....	18
2.	REVISIÓN	
2.1.	La hipertensión arterial como factor pronóstico de la IC.....	23
2.2.	La PA clínica versus MAPA en el pronóstico de las enfermedades cardiovasculares.....	24
2.3.	Recomendaciones para la realización de la MAPA:	27
2.3.1.	Lectura de la Mapa.....	29
2.3.2.	Indicaciones de la MAPA:.....	32
2.4.	Papel de la medida no convencional de la PA en la enfermedad CV y LOD.....	33
2.4.1.	Papel de la PA central.....	33
2.4.2.	Papel de la MAPA.....	33
2.4.2.1.	El Patrón circadiano y la HTA nocturna.....	34
2.4.2.2.	Otros aspectos (Patrones de concordancia entre PA en consultas y ambulatoria, Variabilidad de la PA, etc.).....	35
2.5.	Valor de la monitorización ambulatoria de la PA en IC: Estudios Realizados.....	37
2.5.1.	Datos de MAPA en pacientes en estadios A y B de IC de la AHA/ACC.....	37
2.5.2.	Alteraciones de los patrones circadianos de la PA en pacientes con IC estadio C y D de la AHA/ACC.....	41
2.5.3.	Valor pronóstico de las alteraciones en los patrones de la monitorización ambulatoria de la PA.....	43

2.5.4. Efecto del entrenamiento de la IC sobre las características de la monitorización ambulatoria de la PA.....	44
2.6. Datos disponibles actualmente sobre utilidad de la MAPA en IC...	45
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS CONCRETOS	
3.1. Objetivo primario.....	47
3.2. Objetivos secundarios.....	48
4. PACIENTES Y MÉTODOS	
4.1. Población del estudio.....	50
4.2. Recogida de datos.....	52
4.2.1. Medida de PA clínica.....	52
4.2.2. Medida de la PA ambulatoria.....	53
4.3. Otras exploraciones.....	54
4.4. Métodos técnicos empleados.....	55
4.5. Variables del estudio.....	55
4.6. Análisis Estadístico.....	56
4.6.1. Para los objetivos primarios.....	56
4.6.2. Para los objetivos secundarios.....	57
5. RESULTADOS	
5.1. Datos basales.....	59
5.1.1. Datos de filiación y antecedentes personales.....	60
5.1.2. Evaluación funcional.....	60
5.1.3. Antecedentes patológicos.....	61
5.1.4. Características de la IC.....	62
5.1.5. Datos Antropométricos.....	63
5.1.6. Datos de Análisis.....	63
5.1.7. Datos ecocardiográficos.....	64
5.1.8. Datos de PA y FC.....	64
5.2. Objetivo primario.....	67
5.2.1. Eventos a considerar.....	67

5.2.2. Análisis de supervivencia por Curvas de Kaplan Meier.....	67
5.2.2.1. Análisis de supervivencia (muerte/reingreso) dependiendo de las cifras de PA.....	68
5.2.2.1.1. PAS clínica media.....	68
5.2.2.1.2. PAD clínica media.....	70
5.2.2.1.3. PAS MAPA 24 h media.....	72
5.2.2.1.4. PAD MAPA 24 h media.....	74
5.2.2.1.5. PAS MAPA Día media.....	76
5.2.2.1.6. PAD MAPA día media.....	78
5.2.2.1.7. PAS MAPA noche media.....	80
5.2.2.1.8. PAD MAPA noche media.....	82
5.2.2.2. Análisis de supervivencia (muerte/reingreso) dependiendo de la presencia de un patrón reductor.....	84
5.2.2.3. Análisis de supervivencia (muerte/reingreso) dependiendo del grado de control ambulatorio y su concordancia con el control clínico.....	86
5.2.2.4. Análisis de supervivencia (muerte/reingreso) dependiendo de la presencia de HTA Nocturna.....	88
5.2.3. Análisis de la significación pronóstica de los valores obtenidos mediante la MAPA.....	90
5.3. Objetivos secundarios.....	94
5.3.1. Diferencias según patrón depresor	94
5.3.2. Prevalencia de HTAE en IC, y factores relacionados.....	100
5.3.3. Prevalencia de HTAN en IC, y factores relacionados.....	104
5.3.4. Características de pacientes con buen control (PA Clínica).	106
6. DISCUSIÓN	
6. Discusión general.....	113
6.1. Análisis de los pacientes seleccionados y de la metodología.....	115
6.2. Análisis de los resultados de las variables sociodemográficas y antropométricas.....	118
6.3. Análisis de los resultados de la MAPA.....	121
6.4. La MAPA como factor pronóstico.....	123
6.5. Comparación de estos datos con los ya conocidos.....	124

7. CONCLUSIONES	
7.1. Conclusiones.....	126
8. PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES DE ESTA TESIS	
8.1. Publicaciones.....	129
8.2. Presentaciones a Congresos.....	129
9. BIBLIOGRAFIA.....	132
10. ANEXOS.....	147

III. Resumen:

La hipertensión arterial (HTA) es una de las principales causas de la Insuficiencia cardiaca (IC), un buen control de la presión arterial (PA) es fundamental en la prevención de la IC. Aunque los fármacos antihipertensivos son la base del tratamiento de la IC, trabajos recientes han descrito correlación significativa entre un peor pronóstico de la IC y una PA más baja. No obstante, hay que tener en cuenta que la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) ha demostrado ser un marcador pronóstico muy fiable de la enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos sin enfermedad cardiovascular.

Dado que los datos de MAPA, en pacientes con IC, son escasos, y provienen de series con un número limitado de pacientes, mayoritariamente con disfunción sistólica, cuando la forma más frecuente de IC en el paciente hipertenso es la IC por disfunción diastólica, nos proponemos estudiar ~~las~~ el valor pronóstico de la MAPA en pacientes con IC.

Con en este estudio pretendimos hallar una relación entre las características peculiares de medida de la PA mediante la MAPA, y el pronóstico de los pacientes con IC, Nuestra hipótesis es que la MAPA es el mejor predictor de la evolución de la insuficiencia cardiaca y un factor de riesgo independiente del pronóstico de estos pacientes.

Para ellos reclutamos en un estudio prospectivo a pacientes con ingreso previo por IC y en situación de estabilidad clínica. A los pacientes se les realizó una MAPA de 24h, se recogieron datos de filiación, de comorbilidades, de valoración geriátrica, analíticos y ecocardiográficos. Asimismo se realizó un seguimiento durante un año para determinar la aparición de eventos definidos como una nueva hospitalización, mortalidad de causa cardiovascular, y/o mortalidad global durante un seguimiento de al menos un año.

Para ello se incluyeron un total de 154 pacientes, con una edad media de 76,77 años, de ellos un 55.2% de mujeres, un 94% presentaban HTA, un 52,6% habían sido diagnosticados previamente de dislipemia y un 42,21% de diabetes, un 16.24% de cardiopatía isquémica previa, y un 44.15% insuficiencia renal previa. Del total un 76.32 presentaban IC con fracción de eyección preservada.

Tras un año de seguimiento un 16, 88% de los pacientes presenta muerte o rehospitalización por IC. El análisis de los datos muestra que un patrón circadiano no reductor de la PA en la MAPA de 24 horas se asocia a un peor pronóstico, por otra parte ni la presencia de HTA enmascarada, nocturna o los niveles de PA en cada uno de los periodos de la MAPA determinaron un peor pronóstico. Sin embargo el análisis mediante regresión logística demostró que el patrón no depresor no es un factor de riesgo de mal pronóstico, sino únicamente un marcador de riesgo. Se demuestra, por tanto y por primera vez, el papel como marcador pronóstico de la MAPA de 24 h en pacientes con IC, de edad avanzada y con comorbilidades. Este hecho es importante ya que estos pacientes son los que más ingresos precisan.

En cuanto a la prevalencia de diferentes patrones circadianos definidos por la MAPA, el patrón no reductor está presente en un 74,02%, mientras que la HTAN lo está en un 45,45%. Los pacientes con patrón no reductor presentan una mayor prevalencia de diagnóstico previo de DLP, como única característica diferencial, y los que presentan HTAN una menor frecuencia de DM y menor frecuencia de HTA como causa de la IC.

La mitad de los pacientes con IC, en nuestro estudio, presenta cifras de PA clínica bien controlada. Los pacientes con buen control clínico de la PA, cifras más elevadas de urea, y mayores cifras de FC en la MAPA. Los pacientes con mal control presentaron una mayor prevalencia de HTA como diagnóstico previo y un mayor porcentaje de pacientes institucionalizados.

IV. Índice de Tablas:

- Tabla 1: Detalle de las diferentes situaciones dependiendo del grado de control clínico o ambulatorio de la PA.
- Tabla 2: Características del manguito en diferentes situaciones
- Tabla 3: Parámetros de PA utilizados para definir Hipertensión en consulta y según MAPA
- Tabla 4: Patrones circadianos determinados por la ratio entre PA diurna y la PA nocturna
- Tabla 5: Investigadores y centros participantes en el Registro DICUMAP
- Tabla 6 Variable Incluidas en el registro DICUMAP
- Tabla 7: Datos de los pacientes en la visita basal, expresados en media, desviación típica y rango
- Tabla 8: Cifras medias de PA y FC Ambulatoria, en cada uno de los periodos estudiados.
- Tabla 9: Eventos presentes durante el seguimiento (1 año)
- Tabla 10: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAS clínica
- Tabla 11: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAD clínica
- Tabla 12: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAS MAPA 24h
- Tabla 13: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAD MAPA 24h

- Tabla 14: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAS en MAPA periodo diurno
- Tabla 15: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAD MAPA periodo diurno
- Tabla 16: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAS MAPA periodo nocturno
- Tabla 17: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAD MAPA periodo nocturno
- Tabla 18: Eventos (Muerte/reingreso) según la reducción nocturna de la PA ambulatoria
- Tabla 19: Eventos (Muerte/reingreso) según la concordancia de control clínico y ambulatorio.
- Tabla 20: Eventos (Muerte/reingreso) según la presencia de HTA Nocturna
- Tabla 21: Análisis Bivariante de muerte reingreso para Variables categóricas:
- Tabla 22: Prueba T Student para la igualdad de medias de variables no categóricas con respecto a la posibilidad de presentar muerte o reingreso.
- Tabla 23. Regresión logística binaria para muerte o reingreso de las variables con significación en el análisis bivariante.
- Tabla 24: Prueba de Kolmogorov - Smirnov para valorar la distribución de las variables no categóricas.

- Tabla 25: Test de ANOVA para variables no categóricas de distribución normal según patrón no reductor.
- Tabla 26: Test no paramétricos para variables no categóricas de distribución anormal según patrón no reductor.
- Tabla 27. Tabla de contingencia para variables categóricas según buen el patrón reductor de la PA ambulatoria.
- Tabla 29. Test de ANOVA para variables no categóricas de distribución normal según presencia de HTAE
- Tabla 30. Test no paramétricos para variables no categóricas de distribución anormal según presencia de HTAE.
- Tabla 31. Tabla de contingencia para variables categóricas según presencia de HTAE.
- Tabla 32. Test de ANOVA para variables no categóricas de distribución normal según presencia de HTAN
- Tabla 33: Test no paramétricos para variables no categóricas de distribución anormal según presencia de HTAN.
- Tabla 34. Tabla de contingencia para variables categóricas según presencia de HTAN.
- Tabla 35: Test no paramétricos para variables no categóricas de distribución anormal según buen control de PA clínica.
- Tabla 36: Tabla de contingencia para variables categóricas según buen control de PA clínica.

V. Índice de Figuras:

- Figura 1: Descripción de la historia natural de las enfermedades cardiovasculares. Según el modelo descrito por Braunwald y Dzau.
- Figura 2: Detalle de las diferentes vías fisiopatológicas que llevan de la HTA a la IC.
- Figura 3: Detalle de un equipo de monitorización ambulatoria de la PA como los habitualmente utilizados en la práctica clínica habitual.
- Figura 4: Ejemplo de informe grafico de la medida de PA durante 24h
- Figura 5: Distribución según antecedentes de Enfermedad Renal Crónica
- Figura 6: Cifras medias de PA obtenidas en las diferentes medidas en consulta y ambulatorias.
- Figura 7: Distribución según patrones circadianos de la PA
- Figura 8: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAS clínica.
- Figura 9: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAD clínica.
- Figura 10: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAS en MAPA de 24 h.
- Figura 11: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAD en MAPA de 24 h.
- Figura 12: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAS MAPA periodo diurno
- Figura 13: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAD MAPA periodo diurno.
- Figura 14: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAS MAPA periodo nocturno.
- Figura 15: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAS MAPA periodo nocturno.
- Figura 16: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del patrón depresor de la PA nocturno.

- Figura 17: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo de la concordancia de control clínico y ambulatorio
- Figura 18: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo de la presencia de HTA nocturna.
- Figura 19: Prevalencia de HTA enmascarada y otras situaciones de discordancia/ concordancia entre control ambulatorio y clínico.
- Figura 20: Distribución según la presencia de HTA nocturna.

VI. Lista de Abreviaturas (por orden alfabético):

ACC:	American College of Cardiology.
AHA:	American Heart Association.
AMPA:	Auto Medida de la Presión Arterial.
ANP:	Péptido natriurético atrial.
BNP:	Péptido natriurético tipo B.
DD:	Disfunción diastólica.
DICUMAP:	Registro de Datos de IC Utilidad de la MAPA.
DM2:	Diabetes Mellitus tipo 2.
DLP:	Dislipemia.
DS:	Disfunción sistólica.
ECV:	Enfermedad cardiovascular.
FEP:	Fracción de eyección preservada.
FEVI:	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
FRCV:	factores de riesgo cardiovascular
HTA:	Hipertensión arterial.
HTAE:	Hipertensión arterial enmascarada.
HTAN:	Hipertensión arterial nocturna.
IC:	Insuficiencia cardíaca.
IC95%:	Intervalo de Confianza 95%.
IECA:	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
IMVI:	Índice de masa ventricular izquierda.
LOD:	Lesiones de órgano diana.
MAPA:	Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial.
NYHA:	New York Heart Association.
PA:	Presión arterial.
PAD:	Presión arterial Diastólica.
PAS:	Presión arterial sistólica.
SEMI:	Sociedad Española de Medicina Interna.
VI:	Ventrículo izquierdo.

1. INTRODUCCIÓN:

1.1 Importancia del problema:

La Insuficiencia cardiaca (IC) se define clásicamente como un síndrome complejo en el que el corazón es incapaz de adaptarse para mantener un gasto adecuado a las necesidades metabólicas del organismo, siendo de la misma manera incapaz de adaptarse al retorno venoso.

La IC es uno de los principales problemas de salud en nuestro ámbito. Se calcula que afecta a 1 de cada 10 sujetos mayores de 65 años y se ha calculado una prevalencia creciente, de modo que para 2030 se calcula un incremento del 46% en sujetos afectados de IC (1,2). Es uno de los principales motivos de ingreso hospitalario en el mundo occidental (3). De la misma forma es una de las principales causas de muerte e incapacidad en nuestro medio, calculándose que en aquellos diagnosticados de IC más del 50% habrán fallecido en el transcurso de los siguientes 5 años. Por ello se ha comparado su mortalidad a la de muchas neoplasias (4).

Por otra parte no debemos olvidar que las principales causas de IC son los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como obesidad, dislipemia y diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), entre otros, pero sobre todo la hipertensión arterial (HTA), así como las enfermedades cardiacas que producen, ya sea cardiopatía isquémica o hipertrofia ventricular, entre otras. Así, se ha observado en estudios epidemiológicos, que el 75% de los sujetos con IC tienen antecedentes de HTA, y en sujetos con PA mayor de 160/90 mmHg la probabilidad de desarrollar IC es el doble que en aquellos con PA menos de 140/90 mmHg (1). Dada la creciente prevalencia de obesidad y el aumento consecuente de los FRCV es de esperar que la incidencia y prevalencia de IC vaya en aumento en los próximos años (5).

1.2 Hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca, sus relaciones

La IC es un síndrome frecuente. La incidencia (no ajustada por edad y en población general) oscila entre 1 a 5 casos por cada 1000 habitantes al año.

La prevalencia de la IC (no ajustada por edad y en población general) varía de 3 a 20 por 1000 habitantes al año. Tanto la incidencia y prevalencia aumentan considerablemente con la edad, de forma que la mayoría de los nuevos diagnósticos de IC se realizan en mayores de 70 años (5). Así, por ejemplo, cada año se observan 550.000 nuevos casos de IC en Estados Unidos y 287.000 muertes por IC (3).

La HTA, también es una patología muy prevalente afectando entre un 30 a un 40% de la población general (6), y es una de las causas más frecuentes de IC, ya sea directamente o a través de otras enfermedades cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica. Se ha demostrado una relación lineal entre los niveles de PA y una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular (incluyendo IC) y lesiones de los conocidos como órganos diana (fundamentalmente corazón, riñón, cerebro y grandes arterias) (6). Como se puede apreciar en la figura 1 este proceso también conocido como continuum cardiovascular se inicia en sujetos sanos en los que debido a factores genéticos y/o ambientales se llega a la aparición de FRCV y posteriormente de lesiones de órgano diana, para finalmente aparecer la enfermedad cardiovascular (ECV) y la muerte.

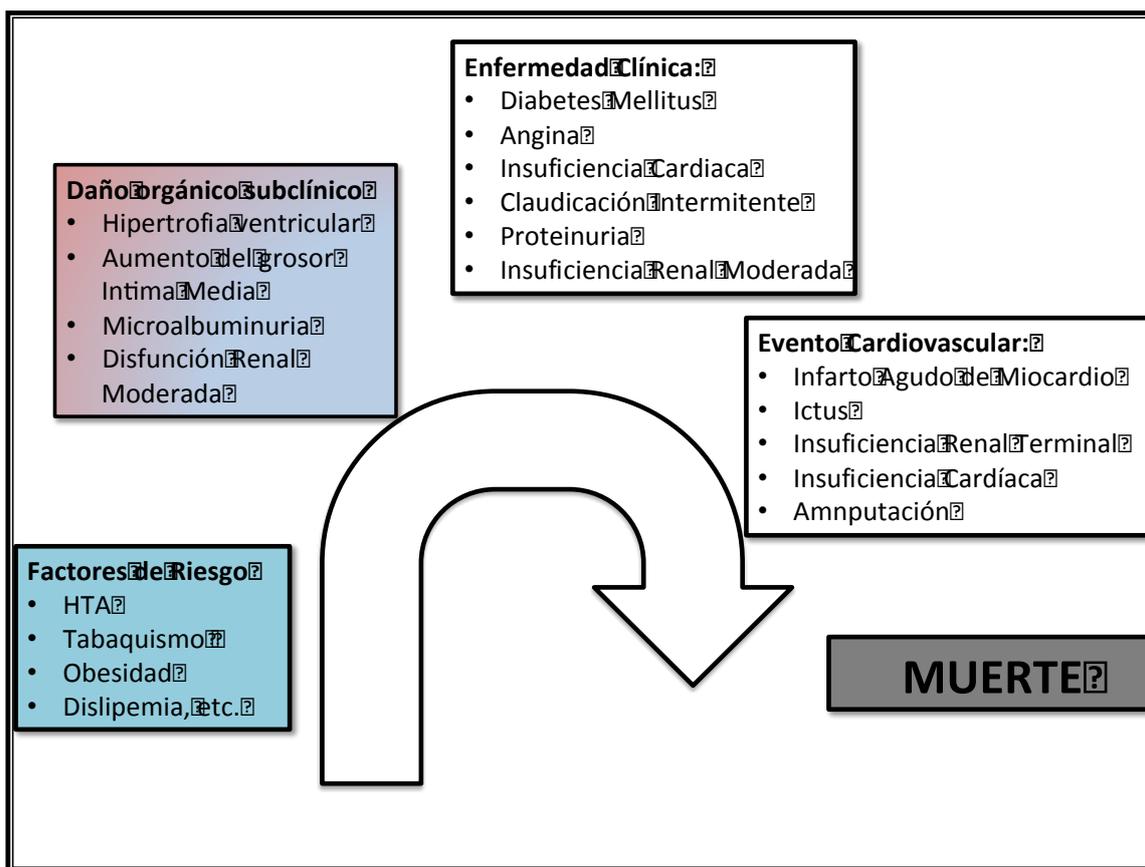


Figura 1: Descripción de la historia natural de las enfermedades cardiovasculares, según el modelo descrito por de Braunwald y Dzau.

Por ello, la HTA precede, en la mayoría de los casos, a la IC por diferentes mecanismos fisiopatológicos, como son la aparición de hipertrofia ventricular izquierda, que se ha relacionado claramente con la aparición de HVI y desarrollo de IC con fracción de eyección preservada (FEP) (7) y/o contribuyendo a la aparición del proceso aterotrombótico, que da lugar a la aparición de la cardiopatía isquémica y posterior disfunción sistólica (DS) (8). Así estos procesos, que conducen a la disfunción sistólica y a la disfunción diastólica (DD) del ventrículo izquierdo (VI), finalmente conllevan la aparición de IC clínica (9). Este proceso en mayor detalle se puede apreciar en la figura 2.

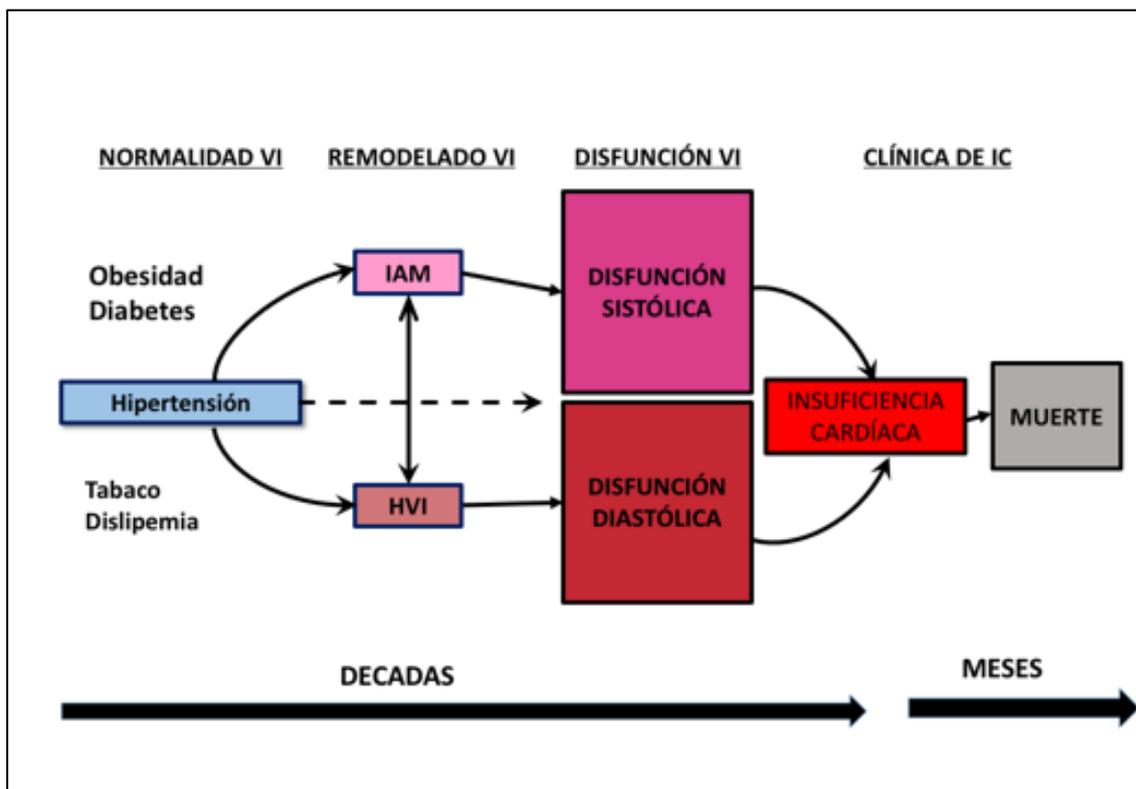


Figura 2: Detalle de las diferentes vías fisiopatológicas que llevan de la HTA a la IC.

2. REVISIÓN

2. 1 La hipertensión arterial como factor pronóstico de la IC

El papel de la HTA va más allá de ser meramente causa de enfermedad cardiovascular, puesto que modula su historia natural, constituyéndose en un factor pronóstico relevante (10,11). Por ello, aunque la HTA y la IC son dos entidades totalmente diferentes, existe una relación muy estrecha entre ambas.

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 presión arterial (PA), los patrones de PA y los patrones de frecuencia cardiaca (12). Estos cambios pueden ocasionar un mal control de la HTA, que puede precipitar descompensaciones de la IC (13).

Se han relacionado cifras de PA clínica más bajas con peor pronóstico de la ECV (14) y renal (15), en general, y de la IC en particular (16). Así en un metanálisis reciente en pacientes con IC se ha observado una reducción de la mortalidad del 13 % con cada aumento de 10 mmHg en las cifras de PA sistólica (PAS) (17). También se ha observado en pacientes con IC con DS que en aquellos pacientes con presiones más bajas presentaban una mayor mortalidad intrahospitalaria (18) y extrahospitalaria (19), causada por reagudización de IC o por muerte súbita (20) independientemente de que sean de causa isquémica o no (21). Este aspecto también ha sido observado en pacientes con IC con FEP (22-24). Se ha visto, además, que unas cifras bajas de PAS, al inicio (25,26), así como los descensos de PA durante el seguimiento de los pacientes condicionan un mayor riesgo de nuevas hospitalizaciones por IC aunque no mayor mortalidad (27). Debemos tener en cuenta, sin embargo, que cuando los descensos de PA son debidos a la introducción de fármacos anti-hipertensivos, con probado efecto reductor de la mortalidad en IC, este descenso de la PA no se acompaña de mayor mortalidad (28).

Dado que la HTA es un componente fundamental en la etiología de la IC, un tratamiento adecuado puede modificar la historia natural de la IC. Así, de esta manera Briasoulis y cols (29) han publicado recientemente un metanálisis

sobre el efecto en la mortalidad cardiovascular y global así como sobre la incidencia de ictus e IC, del tratamiento de la HTA en pacientes mayores de 65 años. En dicho metanálisis han comprobado que se observa una reducción del 46% del riesgo de desarrollar IC cuando comparamos tratamiento farmacológico activo de la HTA frente a placebo, observándose además una mayor reducción a mayor descenso de PA, cuando se comparan grupos farmacológicos.

2.2 La PA clínica versus MAPA en el pronóstico de las enfermedades cardiovasculares

El papel pronóstico de la PA es innegable en las ECV (30), debemos tener en cuenta, sin embargo, que la mayor parte de los datos disponibles al respecto, están basados en las cifras de PA braquial obtenidas en la consulta, aunque es conocido gracias a la utilización de nuevas tecnologías en medición de PA que la PA obtenida en consultas, es sólo una parte del problema.

Clásicamente se han definido tres formas de medida de la PA:

- Convencional: En consulta. Es un valor casual aislado, sesgado, influenciado por el efecto “bata-blanca” o “alarma”.
- Auto Medida de la Presión Arterial (AMPA): En el domicilio del paciente mediante automedida programada durante 3 a 5 días. Dado que se mide durante el día desconocemos los valores durante ciclo de descanso.
- Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA): En el domicilio mediante un sistema automatizado durante 24 h. Nos da una mayor correlación con daño en órganos diana, riesgo cardiovascular y pronóstico.

El uso de medidas de PA en el domicilio particular, mejora la precisión y reproducibilidad de las mismas, (31) Por ello, desde épocas recientes, y dada la gran variabilidad que pueden presentar los valores de PA obtenidos en consulta, se recomienda para el diagnóstico y manejo de la HTA, la medición concomitante de la PA de forma ambulatoria, ya sea mediante MAPA (figura 3) o mediante la AMPA (6, 33-33), a fin de poder valorar la concordancia entre ambas mediciones. Además los datos disponibles sugieren que dichas cifras representan una mejor estimación pronóstica que las medidas de PA en consulta (34).



Figura 3: Detalle de un equipo de monitorización ambulatoria de la PA como los habitualmente utilizados en la práctica clínica habitual,

La utilización de la medición ambulatoria de la PA, así como su comparación con medidas de PA clínica ha permitido definir situaciones de discordancia entre ambas, tanto en sujetos normotensos, como en pacientes hipertensos. Entre estas situaciones se incluyen la hipertensión clínica aislada, la y la hipertensión arterial enmascarada (HTAE). Esta última ha sido definida como la presencia de cifras de PA en la consulta persistentemente normales, con cifras de PA ambulatorias en el rango hipertensivo (35,36) (Tabla 1).

Tabla 1: Detalle de las diferentes situaciones dependiendo del grado de control clínico o ambulatorio de la PA.

	PA Clínica < 140/90 mmHg	PA Clínica ≥ 140/90 mmHg
MAPA Diurna < 135/85 mmHg	<i>Normotensión</i>	<i>HTA cínica aislada ("Bata blanca")</i>
MAPA Diurna ≥ 135/85 mmHg	<i>HTA Enmascarada</i>	<i>Hipertensión no controlada</i>

La importancia de esta situación radica en que habitualmente se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, así como a una mayor prevalencia de lesiones de órgano diana (LOD) (37,38) y es un mejor predictor de morbimortalidad CV (39-41) Esto puede deberse de la su mayor asociación a la presencia de otros FRCV concomitantes(41,42), o bien por la propia elevación de la PA a nivel ambulatorio con el agravante de que dicha condición es desconocida por el mismo paciente y por quien lo trata(43) ya que no puede ser detectado en consultas. Esto tiene mayor importancia cuando se ha descrito en aquellos con HTA nocturna (HTAN) una mayor mortalidad (44-46) siendo esta situación únicamente detectable mediante la MAPA.

No obstante la prevalencia de esta situación puede variar mucho según algunos diferentes autores y situaciones (47), ya que bajo la denominación de HTAE se han incluido diferentes entidades, tanto pacientes hipertensos tratados y no tratados, como sujetos no hipertensos con cifras de PA por MAPA compatibles con HTA. Asimismo, en los diferentes estudios publicados se han utilizado diferentes definiciones de buen control de la presión ambulatoria, según los períodos de referencia utilizados, ya sea de 24 horas, de actividad o de descanso. Por otra parte, es posible que la metodología de medida de la PA en las propias consultas también haya influido en dicha situación. Por todo ello es importante uniformizar la medida de la PA mediante MAPA.

2.3 Recomendaciones para la realización de la MAPA:

Como sucede con cualquier técnica, antes de realizar una MAPA, debemos tener en cuenta una serie de consideraciones cómo son las características intrínsecas de la exploración, Además de ello se precisan unos mínimos requerimientos de calidad para su realización, como son por ejemplo las recomendaciones que deberían realizarse al paciente antes de iniciar la MAPA, las condiciones que deben cumplir los dispositivos, como deben de programarse, cuáles debe ser las medidas suficientes para poder dar la MAPA como válida, cuales son las recomendaciones a la hora de interpretar los datos y seleccionar los datos obtenidos. En este sentido, las guías apuntan y recomiendan los siguientes aspectos (6,48-57):

1. Debe explicarse al paciente, de forma detallada, es decir verbalmente y mediante el apoyo de instrucciones escritas, el procedimiento a realizar y todos sus detalles, a fin de mejorar su rendimiento.
2. Debe aconsejarse al paciente realizar una vida normal el día de realización de la MAPA, evitando ejercicios extenuantes. Para ello se recomienda colocar, preferentemente, el manguito en el brazo no dominante, debiéndose además advertir al paciente de la necesidad de mantener el brazo inmóvil donde se realiza la medición durante esta.
3. A fin poder diferenciar los periodos de vigilia y sueño debe recomendarse al paciente que anote en un diario sus actividades.
4. Debe comprobarse la no existencia de discordancias entre la medida de la PA por MAPA y en consultas. Para ello, y antes de iniciar la medida debe comprobarse que no exista una diferencia en los valores de PA mayor de 5 mmHg, entre los valores medidos inicialmente (primer valor) con MAPA y los valores de PA determinados concomitantemente en consultas.
5. Los dispositivos utilizados para la realización de MAPA, deben ser evaluados y validados siguiendo los protocolos internacionales estandarizados. Asimismo

- debe asegurarse un mantenimiento adecuado y que sean calibrados adecuadamente cada 6 meses.
6. A la hora de programar la MAPA, se recomienda realizar medidas cada 15 minutos durante el día y cada 30 minutos durante la noche. Sin embargo, a fin de evitar periodos de tiempo excesivamente prolongados entre medidas que pudieran invalidar la medición, puede ser aconsejable realizar medidas cada 20 minutos.
 7. Para interpretar de forma adecuada una MAPA deben tenerse en cuenta que esta debe realizarse durante un periodo de medición de un mínimo de 24h, pero nunca en periodos inferiores a dichas 24h, ya que los promedios de PA obtenidos en periodos inferiores no son lo suficientemente fiables.
 8. Deben obtenerse un mínimo de 2 medidas en el periodo diurno por cada hora (con un mínimo de 14 medidas en todo el periodo) para poder confirmar el diagnóstico de HTA.
 9. Asimismo y para poder ser valorable, debe haber al menos un 70% de medidas validas en cada periodo.
 10. Deben excluirse del análisis aquellas medidas de PA extremas. Para ello consideramos como tales :
 - a. PAS ≤ 70 mmHg y/o ≥ 250 mmHg
 - b. Presión Arterial Diastólica (PAD) ≤ 30 mmHg y/o ≥ 130 mmHg
 - c. Presión de pulso ≤ 20 mmHg y/o ≥ 160 mmHg
 11. Se recomienda la utilización de medidas de manguito específicas, que sean adecuadas para diferentes edades e individuos (Tabla 2).

Tabla 2: Características del manguito en diferentes situaciones

Individuo	Circunferencia del brazo (cm)	Largura del manguito (cm)
Niño pequeño	6-15	5
Infantil	16-21	8
Adulto pequeño	22-26	10
Adulto	27-34	13
Adulto grande	35-44	16
Muslo	45-52	20

2.3.1 Lectura de la Mapa

Las variables que las guías (6,48-57) recomiendan para valorar e informar la MAPA son los valores medios de PAS y de PAD a lo largo de los tres periodos de medida, tanto en el periodo de 24 horas, como en periodo diurno y en nocturno respectivamente. Para determinar la duración de cada periodo puede fijarse esta de dos maneras, la más habitual y recomendada es mediante la utilización del diario del paciente, definiendo así con los datos aportados por el paciente el inicio y el final del periodo de descanso. Otra manera consiste en utilizar periodos fijos que excluyan aquellos periodos de tiempo previo y posterior al descanso; habitualmente se valoran para el periodo diurno las medidas entre las 10 y las 20 horas, mientras que para el periodo nocturno se valoran las medidas entre medianoche y las 6 de la mañana (figura 4).

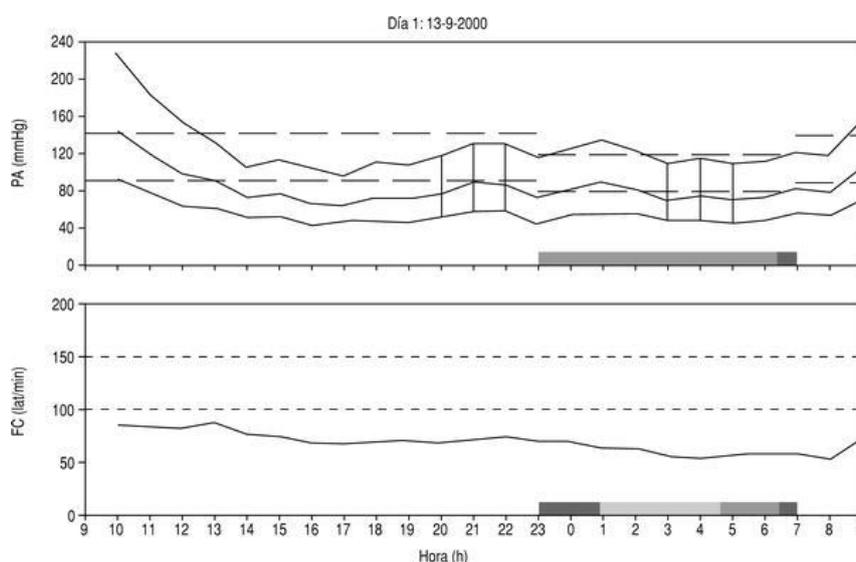


Figura 4: Ejemplo de informe gráfico de la medida de PA durante 24h

Los niveles medios de PA obtenidos por MAPA son habitualmente inferiores a los obtenidos en consulta, por lo que para definir Hipertensión deben considerarse unos niveles específicos para MAPA. En la Tabla 2 se comparan los niveles de PA que definen Hipertensión en las diferentes guías. En Algunas guías, como la brasileña, detallan, aún más, los niveles de PA determinando además de los niveles que consideramos definitorios de HTA, aquellos niveles que podemos considerar óptimos y normales por MAPA. En la Tabla 3 podemos observar las recomendaciones al respecto.

Tabla 3: Parámetros de PA utilizados para definir Hipertensión en consulta y según MAPA

Valores de referencia de PA ambulatoria	24h	Vigilia	Sueño
Óptima	< 115/75	< 120/80	< 100/65
Normal	< 125/75	< 130/85	< 110/70
Limitrofe	126-129/76-79	131-139	111-119
Hipertensión ambulatoria	≥ 130/80	≥ 140/85	≥ 120/70

Otro aspecto que debe incluirse necesariamente en la valoración de la MAPA según la recomendación de las guías vigentes, es el porcentaje de reducción de las cifras de PA en el periodo nocturno con respecto al periodo diurno (también expresado como razón de PA día/noche). Esta reducción que aparece de forma fisiológica en individuos sanos nos permite dividir a los pacientes en diferentes patrones circadianos, según exista o no una reducción nocturna de la PA. Dichos patrones se conocen como patrones depresores (DIPPER) o no depresores (NON DIPPER). Así las guías definen a aquellos que presentan una reducción nocturna igual o superior al 10% como pacientes con patrón reductor o DIPPER y a aquellos con reducción inferior al 10% como pacientes con patrón no reductor o NON DIPPER. Además de estos dos patrones básicos las guías definen a aquellos que presentan un aumento de la PA nocturna con respecto a la diurna como pacientes con patrón en ascenso o RISER, y a aquellos en los que existe una reducción mayor o igual al 20% en la PA nocturna como pacientes con patrón circadiano SUPER DIPPER (Tabla 4). La importancia de esta clasificación radica en que los patrones no reductores o en ascenso se correlacionan con causas de HTA secundaria, así como con mayor prevalencia de lesión de órgano diana o de ECV, teniendo además los

patrones no reductores implicaciones de mal pronóstico CV. Además de ello se ha relacionado al patrón *SUPER DIPPER* con un mayor riesgo de Ictus.

Tabla 4: Patrones circadianos determinados por la ratio entre PA diurna y la PA nocturna

Patrón circadiano	Ratio PA diurna/nocturna
SUPERDIPPER	$\leq 20\%$
DIPPER	$>20\%$ y $\leq 10\%$
NONDIPPER	$>10\%$ y ≤ 0
RISER	Ascenso de PA nocturna

Otros valores obtenidos por MAPA, que han mostrado correlación con un mayor riesgo cardiovascular, a tener en cuenta en la valoración de la MAPA son la variabilidad de la PA, la elevación matutina de la PA, la carga de PA, y el índice de rigidez arterial ambulatoria. No obstante, las guías, dado el menor peso de evidencia relativo a estos parámetros no recomiendan su uso rutinario en la práctica clínica habitual y recomiendan su utilización en investigación.

Además de estos valores, se reconoce la utilidad de la MAPA en la valoración de la eficacia del tratamiento antihipertensivo, en la que pueden ser útiles determinados parámetros de la MAPA, aunque no se recomienda su determinación de forma rutinaria. Entre los parámetros que han mostrado alguna utilidad en este sentido encontramos los siguientes:

- 1) Índice Valle/pico (V/P) (*T/P [THROUGH TO PEAK] INDEX*): que nos indica la sostenibilidad del efecto antihipertensivo de un tratamiento.
- 2) Índice de Homogeneidad (*SMOOTHNESS INDEX SI*): Es el cociente entre el valor medio de los descensos horarios de 24 horas y el valor de su desviación típica. Este es un índice de la estabilidad de los efectos antihipertensivos de un fármaco más allá de las 24 horas.
- 3) Índice hiperbárico: Definida por el área en las que los valores de PA están por encima del límite superior del valor normal de la curva de PA de 24 horas, expresado en mmHg por hora. Se trata de un índice diario de la carga de PA.

2.3.2 Indicaciones de la MAPA:

Desde su introducción en la práctica clínica hasta nuestros días la práctica de la monitorización ambulatoria en el marco del diagnóstico y del manejo de la HTA se ha ido haciendo cada vez más habitual. Sin embargo a pesar de sus indudables ventajas la MAPA no es recomendada como referencia para el diagnóstico y manejo de la hipertensión en la rutina habitual por ninguna guía,

De hecho, y principalmente dado que la MAPA nos permite tener una idea más concreta del control de la PA así como de las cifras de PA nocturnas la práctica de la MAPA se recomienda en determinadas circunstancias. Así se recomienda en las guías (6,48-57) la realización de una MAPA ante pacientes en los que se aprecie:

1. Una gran variabilidad entre la PA en consulta y la PA a domicilio
2. Alta posibilidad de fenómeno de “bata blanca” (Ante la presencia de elevadas cifras de PA en consulta frente a ausencia, o presencia mínima, de lesión de órgano Diana)
3. Sospecha de hipertensión enmascarada (cifras de PA obtenidas en casa o en el trabajo en cualquier momento del día, que sean más elevadas que las PA en consultas)
4. Hipertensión resistente que no responde al tratamiento habitual.

Así, aunque la última edición de las guías NICE en Hipertensión, se recomienda la realización de una MAPA para confirmar el diagnóstico de HTA, en las recientemente publicadas guías conjuntas de HTA de las Sociedades europeas de Cardiología y de Hipertensión recomiendan la realización de una MAPA con finalidad diagnóstica en las siguientes situaciones:

1. PA normal alta o HTA grado 1 en la consulta.

2. PA elevada en la consulta en ausencia de LOD silente, y con riesgo CV añadido bajo.
3. PA en consulta normal en individuos con LOD asintomática o con riesgo CV añadido elevado.
4. Variabilidad considerable de la PA en consulta entre visitas.
5. Hipotensión ortostática o sospecha de episodios de hipotensión.
6. PA en consulta elevada o sospecha de preeclampsia en pacientes embarazadas.
7. Discordancia manifiesta entre PA en consulta y AMPA
8. Sospecha de HTA nocturna, o de ausencia de reducción nocturna, como sucede en pacientes con Síndrome de Apnea–Hipopnea del sueño, enfermedad renal crónica o DM2.

Además las guías también recomiendan su realización en otras situaciones especiales:

1. Hipertensión secundaria: La presencia de un patrón circadiano anómalo, se ha correlacionado con la progresión de la LOD y la aparición de complicaciones asociadas a la HTA secundaria. Ya que la presencia, sugiere su presencia aunque NO confirma el diagnóstico. Además.
2. Hipotensión especialmente en pacientes ancianos por su susceptibilidad a esta situación
3. Edades extremas de la vida: Ya que en la infancia y en los ancianos son muy frecuentes los fenómenos de bata Blanca y la hipotensión
4. Embarazadas: recomendada en esta guía especialmente en embarazos de alto riesgo complicados con HTA y/o DM2.

2.4 Papel de la medida no convencional de la PA en la enfermedad CV y LOD

2.4.1 Papel de la PA central

Los estudios realizados con Tonometría de aplanamiento para valoración de PA central y parámetros de rigidez arterial, han puesto de evidencia que dichos elementos pueden ser factores pronósticos añadidos de la ECV. Así, por ejemplo, en el estudio ASCOT CAFÉ (58) se comprobó que utilizando dos regímenes terapéuticos antihipertensivos, con un efecto similar en el descenso de la PA braquial, aquel régimen con un efecto más favorable sobre los parámetros de PA central y de rigidez arterial tenía un efecto sobre el pronóstico CV más favorable.

2.4.2 Papel de la MAPA:

De la misma manera, la realización de una MAPA es cada vez más habitual en pacientes hipertensos, dado que es una técnica que nos aporta unos valores de PA y de frecuencia cardiaca más ajustados a la realidad que los medidos en la visita médica, y que suelen ser menores que las cifras de PA obtenidas en consulta (59). Además se ha observado una estrecha correlación entre estos y la presencia de lesiones de órgano diana (60). Así el estudio CARDIORISC ha mostrado que las cifras de PA obtenidas por MAPA añaden un mayor valor predictor de ECV en hipertensos con alto riesgo CV añadido (61).

2.4.2.1 El Patrón circadiano y la HTA nocturna:

Con la MAPA también se ha observado un mayor valor predictor de mortalidad que con la PA clínica. Ello parece deberse a la disponibilidad de las cifras de PA durante el descanso así como del patrón depresor de la PA durante la noche, ya que han mostrado ser clínicamente predictivas de ECV (62). Se ha valorado dicha correlación en pacientes ancianos (63) (edad media

en ambos estudios 73,1 años y 69,6 años respectivamente, donde también se ha observado aunque no en los muy ancianos (64).

Dichas alteraciones, implican un patrón circadiano alterado respecto al fisiológico, con un menor descenso nocturno de las cifras de PA. Asimismo se ha observado en algunos de estos pacientes cifras de PA nocturna elevadas en ausencia de otras alteraciones de la PA, hecho que es conocido como HTAN. Ambas situaciones (HTAN o patrones circadianos alterados) se han relacionado de forma significativa con diferentes situaciones de peor pronóstico CV, como la mortalidad tanto cardiovascular como global (65), o la aparición de eventos cardiovasculares fatales y no fatales (66). Estas situaciones no solamente se han descrito en pacientes hipertensos, sino también en pacientes prediabéticos (67) y dislipémicos (68).

Entre las diferentes asociaciones halladas se ha observado, además, que el patrón nocturno no depresor de la PA, se correlaciona con una mayor morbimortalidad cardiovascular (69). Asimismo se han observado en pacientes hipertensos no tratados previamente, que las cifras de PA nocturna medidas por MAPA son las más predictoras de eventos CV y renales (70,71). Por otra parte, en pacientes diabéticos con nefropatía, se ha visto que un descenso de la PA nocturna es el mejor predictor de reducción de ECV y de menor empeoramiento de función renal (72). También se ha observado en pacientes no diabéticos con nefropatía de grados 3 y 4, que la PA nocturna es el mejor predictor de evolución de su enfermedad renal (73).

2.4.2.2 Otros aspectos (Patrones de concordancia entre PA en consultas y ambulatoria, Variabilidad de la PA, etc.):

Además, los datos de la MAPA nos permiten conocer la concordancia entre el control clínico y el control ambulatorio de la PA. Se ha observado en determinados pacientes, un buen control clínico (en consultas) de la PA, con un inadecuado control ambulatorio por MAPA, dicha situación es conocida como HTAE y aumenta el riesgo CV esperable (74-77). Asimismo la variabilidad de la PA, que puede determinarse con ayuda de la MAPA se ha visto como predictor de mayor riesgo CV (78). Dado que estas situaciones no son detectables

mediante la medida de la PA en la consulta, pueden pasar desapercibidos y no ser detectados aun cuando tiene importancia pronóstica. Por todo ello, parece razonable recomendar la realización de una MAPA en pacientes con alto riesgo cardiovascular añadido, para una mejor valoración de la PA, independientemente de las cifras de PA obtenidas en la visita médica (79).

2.5 Valor de la monitorización ambulatoria de la PA en IC: Estudios Realizados.

Dada la alta prevalencia de la IC, y su innegable relación tanto etiológica como pronostica con la HTA, es altamente interesante conocer las características de la PA medida ambulatoriamente mediante una MAPA en pacientes con IC, especialmente en aquellos datos referentes a aspectos relevantes) como son los patrones circadianos de PA, la variabilidad de PA, la existencia de HTA nocturna o de HTA enmascarada, y otros, por cuanto es conocida su relación con un peor pronóstico en otras enfermedades CV.

Actualmente existen un número muy reducido de estudios, que han sido realizados además en un número limitado de pacientes, y a menudo con un enfoque parcial del problema por no representar los pacientes incluidos cada uno los aspectos presentes en pacientes con IC.

Por todo ello, los estudios disponibles nos proporcionan alguna respuesta a esta cuestión, aunque parcial e incompleta. (80-82).

2.5.1 Datos de MAPA en pacientes en estadios A y B de IC de la AHA/ACC

Las guías de IC de la *AMERICAN HEART ASSOCIATION* (AHA) y *AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY* (ACC) definen como estadios iniciales de IC aquellas situaciones en las que existen factores de riesgo pero no existe cardiopatía (estadio A), y aquellas en las que ya hay cardiopatía estructural pero no se ha desarrollado clínicamente la IC (estadio B) (83).

En cuanto a los datos de medida de PA por MAPA en pacientes en estadio A de la IC, los datos de los que disponemos proceden del estudio de Ingelsson y cols. (84) en el que se realizó una MAPA en 951 pacientes de 70 años, pertenecientes a la cohorte de Upsala y sin IC, enfermedad valvular ni hipertrofia ventricular izquierda, realizando posteriormente un seguimiento clínico, con el objetivo de determinar posteriormente la incidencia de IC, definida como primera hospitalización por IC, y correlacionarla con los datos

obtenidos en la MAPA. En dicho estudio se apreció una incidencia de 8,6 nuevos casos por 1.000 personas/año de seguimiento y 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 observó que un patrón no depresor nocturno de la PA (con un cociente de Riesgo 2.29, y un Intervalo de Confianza 95% [IC95%] 1.6-4.52), así como las cifras de PA diastólica durante el periodo nocturno (con un cociente de Riesgo 1.26, y un IC95% 1.02-1.55), constituían buenos predictores del desarrollo de IC.

Kaneda y cols (85), analizaron en 120 sujetos sanos, con una edad media de 61 años, la correlación entre la PA medida por MAPA y la presencia de HVI determinada mediante ecocardiograma, hallando una correlación significativa entre esta y las cifras de PAS de 24 h y con la elevación matutina de la PA, que se mantuvo incluso después de ajustar por actividad física.

Por su parte Yokota y cols(86), valoraron en 47 sujetos mayores de 70 años, con HVI, la presencia de alteraciones geométricas y de fibrosis por Resonancia cardiaca, correlacionado éstas con los valores de PA obtenidos por MAPA, observando un mayor remodelado y fibrosis en aquellos que presentaban patrón no depresor nocturno de la PA por MAPA.

Ko y cols (87), asimismo analizaron en 42 sujetos chinos de 60 años de edad, la correlación entre restauración desde un patrón no depresor a un patrón depresor de la PA nocturna medido por MAPA y después de un año de tratamiento con antagonistas del calcio, y la evolución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). En este estudio en los 8 pacientes en los que se observó restauración del patrón depresor de la PA nocturna se apreció una mejoría en la FEVI, con un aumento del 9% frente a aquellos en los que no hubo cambios en el patrón depresor que no presentaron cambios en la FEVI.

Por otra parte, Soma y cols (88) analizaron en un grupo de 30 mujeres sanas, con una edad media de 74 años, la presencia de torsión apical del ventrículo izquierdo por ecografía, como parámetro dependiente del llenado

ventricular y que se modifica precozmente con la aparición de disfunción diastólica (89) y su correlación con la medida de PA mediante MAPA entre otros parámetros. Los autores encontraron un deterioro de los parámetros de torsión apical del ventrículo izquierdo, indicativos de deterioro del llenado ventricular en aquellas mujeres con mayores cifras de PAD en MAPA diurno. No se apreció correlación con PAS, y no se facilitan datos de la PA nocturna.

En cuanto a pacientes con cardiopatía hipertensiva pero sin IC (en estadio B de la AHA/ACC(83) se ha valorado la correlación entre la existencia de hipertrofia ventricular izquierda y las cifras de PA obtenidas por MAPA, así como entre la existencia de disfunción diastólica y las cifras de PA obtenidas por MAPA.

Amodeo y colaboradores (90) describieron la correlación entre la variabilidad de la PAS y PAD en los 3 periodos de la MAPA (actividad, descanso y 24h) y la existencia de HVI, en 15 sujetos hipertensos con una edad media de 40 años, concluyendo que la variabilidad de la PA, es un factor determinante de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensión leve a moderada. De los índices estudiados en estos 15 pacientes, sólo la variabilidad de la PAS y PAD en 24 horas mostró una correlación significativa con el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) ($r = 0,53$ y $p < 0,05$, $r = 0,58$ y $p < 0,05$, respectivamente).

Por otra parte, Galderisi et al (91) estudiaron la correlación entre los patrones de PA determinados por MAPA de 24 horas con relación a parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica. En este estudio se incluyeron 125 sujetos hipertensos, excluyendo previamente a aquellos con cardiopatía isquémica, enfermedad valvular cardiaca, IC o diabetes, a los que se realizó ecocardiografía doppler (que valoraba la disfunción diastólica según la ratio E/ A) y una MAPA. En los 62 pacientes con disfunción diastólica ($E/A < 1$) se apreció mayor edad (51 años versus 42 años), mayor índice de masa ventricular izquierda indexada por altura (131.3 g/m versus 117 g/m), mayores cifras de PAS y PAD en la MAPA 24 horas, mayor PAS y PAD media en el periodo nocturno de la MAPA y mayor frecuencia de patrones NO DIPPER,

mientras que la PAS y PAD media, por MAPA, durante el periodo de actividad no difirió entre los dos grupos de forma significativa. Los autores concluyeron que los parámetros de disfunción diastólica del VI estaban más correlacionados con las cifras de PA por MAPA que con las cifras de PA clínica; además se observó que la PA nocturna es un marcador excelente de disfunción diastólica del VI.

Finalmente Antonini y cols, en el estudio IMPRESSIVE(92), valoraron en 1335 pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio y portadores de desfibrilador, la eficacia predictiva de aparición de IC y de mortalidad, de la medición de PA ambulatoria mediante MAPA realizada inmediatamente después del evento, entre otros factores bioquímicos y ecocardiográficos. Los autores demuestran en estos pacientes el valor predictivo de nueva IC y muerte de la evasión de PAS ambulatoria.

2.5.2 Alteraciones de los patrones circadianos de la PA en pacientes con IC estadio C y D de la AHA/ACC.

Aún son menos los estudios que han valorado las características de la PA medida por MAPA en pacientes con IC clínica establecida, que corresponde a pacientes en estadio C y D de la AHA/ACC (83).

Así, Mallion y colaboradores (93) analizaron en 50 pacientes con IC las características de la MAPA de 24 horas. De estos pacientes, en un 42% la etiología era isquémica y en un 36% era hipertensiva, un 56% estaba en clase funcional II de la (NYHA) y un 44% en clase funcional III de la NYHA, y un 42% tenía fracción de eyección conservada. Se observó hipertensión clínica en el 20% de los pacientes e hipotensión ortostática en un 16%. Destacar que un 42% presentó HTA nocturna y un 78% presentó un patrón no reductor de la PA.

Se ha valorado las características de la MAPA en pacientes con IC avanzada definidos como clase funcional III-IV de la NYHA y disfunción sistólica, Así Moroni y cols (94) realizaron una determinación de MAPA en 19 pacientes con IC por disfunción sistólica grave, comparándola con la realizada a 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. Sin embargo Kastrup y cols (95) en un estudio realizado en 25 pacientes con IC grave con una fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) media del 17%, comparados con controles sí que encontraron un número significativamente mayor de pacientes con patrón no depresor de la PA en los pacientes con IC que en los controles.

En cuanto a la relación entre clase funcional de IC y patrón depresor nocturno de la PA en la MAPA, Tai y cols (96) compararon en 56 pacientes con IC las características de la MAPA con la clase funcional y observaron patrón depresor de la PA preferentemente en pacientes con mejor clase funcional mientras que aquellos que presentaban peor clase funcional tenían preferentemente patrones no depresores.

También en insuficiencia cardiaca de origen no hipertensivo se ha valorado la utilidad de la MAPA. Giles y cols (97) en un estudio realizado en 30 pacientes demostraron una correlación entre la amplitud de la PA sistólica y los niveles de norepinefrina y los de péptidos natriurético atrial (ANP) (aunque no con los valores de renina) antes de comenzar el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), por lo que los autores postulan que puede ser útil para valorar la gravedad de la IC de origen no hipertensivo.

Antonini y cols (98), valoraron la utilidad de la MAPA como factor pronóstico en 180 pacientes con IC y disfunción sistólica después de la colocación de un desfibrilador, reportaron una correlación significativa entre PAS de 24h mas baja y peor pronóstico.

En un análisis previo del Registro de Datos de IC Utilidad de la MAPA (DICUMAP) (99) del grupo de trabajo de IC de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) 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%.

2.5.3 Valor pronóstico de las alteraciones en los patrones de la monitorización ambulatoria de la PA.

Diferentes estudio aunque en número y amplitud muy limitadas han estudiado este aspecto.

Así, en el estudio de Canesin (100) se apreció una mayor mortalidad entre los pacientes que presentaban mayores descensos de PA sistólica en el periodo nocturno. Para ello se realizó una MAPA de 24 horas en 38 pacientes con IC en clase funcional NYHA IV, correlacionándola con los datos de seguimiento, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (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 $< 105\text{mm Hg}$ por MAPA tenían 7,6 veces más probabilidades de morir que aquellos con PAS $\geq 105\text{mmHg}$. No obstante, el número de pacientes de este estudio limita la generalización de sus resultados.

En el estudio de Shin (101) realizado en un total de 118 pacientes varones, y con IC por disfunción sistólica se comprobó que la presencia de un patrón no reductor implicaba un riesgo en cuanto a mortalidad y reingresos por IC. Para ello 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 patrón reductor de la PA (HR: 1,65, IC 95% 1.08-2.5). Sin embargo, este estudio presenta alguna limitación de importancia, como el hecho de que sólo se estudian pacientes varones con disfunción sistólica.

Por otra parte, Komori et al (102) 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 sus resultados 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.

2.5.4 Efecto del entrenamiento de la IC sobre las características de la monitorización ambulatoria de la PA.

En un interesante estudio Carvalho et al (103) evaluaron el efecto del entrenamiento en pacientes con IC sobre la MAPA. Para ello se incluyeron 12 pacientes con IC y 15 controles sanos sedentarios sometidos a entrenamiento con un programa de ejercicio cardiopulmonar en cinta rodante, durante dos meses. Se realizó una MAPA antes y dos días después del último ejercicio. A pesar del entrenamiento, con mejoras clínicas significativas, no hubo cambios significativos en la PAS, PAD y la frecuencia cardiaca valoradas por MAPA.

2.6 Datos disponibles actualmente sobre la utilidad de la MAPA en IC

En resumen, aunque sabemos que los datos de la MAPA han mostrado su utilidad en el pronóstico de la enfermedad cardiovascular, los datos de los que disponemos en IC son muy escasos, y provienen de estudios realizados en un número de pacientes limitado. Además, la forma más frecuente de IC en el paciente hipertenso es la IC por disfunción diastólica, y estos pacientes están muy poco representados en estos estudios.

De los datos disponibles en la literatura podemos concluir que los pacientes hipertensos con riesgo de desarrollar IC parecen presentar con mayor frecuencia elevación de la PA nocturna con MAPA, mayor pérdida del patrón depresor nocturno e incluso mayor número de elevación matutina de la PA. Asimismo, y aunque los datos no son concluyentes, 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 en este sentido con resultados poco concluyentes. Sin embargo, la realización de una MAPA podría ser útil, tanto en la predicción como en la prevención del desarrollo de IC en pacientes hipertensos, así como en la valoración del pronóstico de pacientes con IC.

A pesar de todo ello hacen falta nuevos estudios para determinar las características de la MAPA en pacientes con IC y el valor pronóstico que pueda tener en estos pacientes, especialmente en aquellos con disfunción diastólica, donde los datos son muy escasos.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS CONCRETOS

3. Hipótesis y objetivos concretos:

Nuestra hipótesis es que determinados elementos de la medida de PA mediante MAPA son capaces de discriminar aquellos individuos con IC, que tendrán una peor evolución. Así pues nos proponemos como objetivo general estudiar la MAPA como herramienta que nos permita identificar aquellos pacientes con IC que van a presentar un peor pronóstico.

3.1 Objetivo primario

El Objetivo principal de esta tesis es:

1. Identificar si los valores de la PA obtenidos por MAPA (PAS y PAD en 24 h, actividad y descanso, patrones circadianos, y presencia de HTAE e HTAN) son un marcador de mal pronóstico, siendo además factor de riesgo independiente, valorado como reingreso hospitalario y/o muerte cardiovascular o global, a largo plazo (1 año).

3.2 Objetivos secundarios:

Los objetivos secundarios de esta tesis son:

1. Valorar la prevalencia de HTAN e HTAE en pacientes con IC;
2. Comparar si existen diferencias entre los pacientes con IC según su patrón circadianos de PA;
3. Estudiar grado de control de HTA (definido como cifras de PAS inferiores a 140 mmHg y de PAD inferiores a 90 mmHg según las recomendaciones de las guías) y su relación con variables demográficas, clínicas, pronósticas y de tratamiento en pacientes con IC;

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Población del estudio

Para realizar esta tesis hemos utilizado los datos del registro DICUMAP (Datos de la Insuficiencia Cardíaca: Utilidad de la MAPA <http://www.dicumap.org>). Este registro fue realizado en el seno del Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna, siendo el doctorando el investigador principal. En la tabla 5 se muestra los investigadores y centros que participaron en este registro.

Este proyecto contó con la aprobación del Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Universitario “*Sant Joan*” de Reus, y se obtuvo consentimiento de los pacientes previo a su inclusión en el registro. Además contó con una beca no condicionada de Laboratorios Almirall para el desarrollo de la base de datos y su seguimiento, finalmente se contó con S&H Medical como CRO del registro.

Tabla 5: Investigadores y centros participantes en el Registro DICUMAP

Apellidos, Nombre	Centro	Provincia
Camafort Babkowski, Miguel	Hospital Móra d’Ebre	Tarragona
Díez Manglano, Jesús	Hospital Royo Villanova	Zaragoza
Trullàs Vila, Joan Carles	Hospital Sant Jaume	Girona
Aramburu Bodas, Oscar	Hospital Universitario Virgen Macarena	Sevilla
Varela Aguilar, José Manuel	Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
Grau Amorós, Jordi	Hospital Municipal de Badalona	Barcelona
Sobrino Martínez, Javier	Fundació Hospital de l’Esperit Sant	Barcelona
Arias Jiménez, José Luis	Hospital Universitario Virgen Macarena	Sevilla
Salgado Ordóñez, Fernando	Hospital Carlos Haya	Málaga
Arévalo Lorigo, José Carlos	Hospital de Zafra	Badajoz
Montero Pérez-Barquero, Manuel	Hospital Universitario Reina Sofía	Córdoba
Torres Cortada, Gerard	Hospital Santa María	Lleida
Méndez Bailón, Manuel	Hospital Infanta Leonor	Madrid
Ribas Pizá, Nuria	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
Gómez Cerezo, Jorge Francisco	Hospital Infanta Sofía	Madrid
Martínez de las Cuevas, Gonzalo	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Cantabria
Manzano Espinosa, Luis	Hospital Universitario Ramón y Cajal	Madrid

Para realizar el cálculo muestral se estimó un porcentaje de reingresos y muertes al año de un 10% (según datos del estudio I-Preserve) (104) con una precisión de $\pm 5\%$ y un nivel de confianza del 95%, precisando un mínimo de 138 pacientes como tamaño muestral.

En este estudio se han establecido los siguientes criterios de inclusión:

- Sujetos mayores de 40 años de edad
- Diagnosticados de IC (criterios de Framingham) (105) de causa hipertensiva o por cardiopatía isquémica (anexo 1).
- En situación de estabilidad clínica (Definida como un mínimo de 15 días desde el alta hospitalaria sin presentar deterioro clínico, reaparición de síntomas o empeoramiento de los existentes)
- Que fueran capaces de acudir a las consultas externas de Medicina Interna
- Que acepten participar en el registro mediante consentimiento realizado de acuerdo con los requerimientos del hospital

Así como los siguientes criterios de exclusión:

- Valvulopatía significativa como causa primaria de la IC
- No otorgar el consentimiento (realizado de acuerdo con los requerimientos del hospital) a participar en el registro.
- No poder realizar seguimiento en consultas externas
- Contraindicación para la realización de MAPA
- Pacientes con circunferencia del brazo de más de 42 centímetros.
- Pacientes en que la realización de la MAPA esté desaconsejada.
- Pacientes con horario laboral nocturno.
- Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida,
- Extrasístoles ventriculares frecuentes
- Otras taquiarritmias

4.2 Recogida de datos:

A todos los pacientes se les realizó recogida de datos en CRD electrónico, que incluyó, datos demográficos, clínicos, exploratorios, analíticos, de Radiografía de tórax, ECG, MAPA, ecocardiograma, y de tratamiento. Asimismo se realizó una visita basal, mas visitas de seguimiento a los 90 días y al año, recogiendo datos de muerte, hospitalización y causas de estas, según se muestra en el anexo 2.

4.2.1 Medida de PA clínica:

Para la medida de la PA clínica, se utilizó la media de dos tomas de PA, utilizando un esfigmomanómetro calibrado según las normas expuestas en la guía 2007 de hipertensión de la EHS (15), que se pueden encontrar en <http://www.dableeducational.org>. Se realizó la medida de PA con el paciente sentado tras 5 minutos de reposo.

Para el cálculo de la PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) se utilizaron las fases I y II de Korotkoff respectivamente. Las dos tomas se realizaron con 2 minutos de intervalo. En caso de evidenciarse una gran diferencia entre estas dos medidas se realizó una tercera medida. Se tuvieron en cuenta las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión de 2013(6).

4.2.2 Medida de la PA ambulatoria:

Para la realización de la MAPA, se eligió un día representativo de la vida del sujeto, quien debía evitar ejercicio físico intenso o situaciones de estrés inusual y tomar su medicación habitual y en el mismo horario. Si se realizaron modificaciones terapéuticas recientes se pospuso el registro.

Para una realización adecuada se siguieron las siguientes recomendaciones (106):

Condiciones del paciente:

- Elegir un día representativo de la vida del sujeto (día laboral)
- Evitar ejercicio físico intenso o situaciones de estrés inusual
- Debe tomar su medicación habitual y en el mismo horario
- Si hay modificaciones terapéuticas recientes es preferible posponer el registro

Colocación del manguito:

- Seleccionar el brazo el no dominante
- Ajustar sin holgura y con la firmeza suficiente para que no se desplace
- Retirar todas las prendas para su colocación
- Hacer coincidir la marca del manguito con la arteria braquial
- Instruir al paciente y en particular se le pedirá que mantenga el brazo inmóvil, evite hablar y cualquier movimiento durante cada medición

Programación:

- Duración del registro mínimo 24 horas Frecuencia de las lecturas: 20 minutos durante las 24 horas
- El registro comenzará por la mañana (entre las 08:00 y las 10:00), antes del fármaco antihipertensivo

- Las lecturas deben ser comprobados mediante estetoscopio, contra esfigmomanómetro validado (3 mediciones tomadas cada 2 min, en sedestación). Los valores no deben diferir en más de ± 5 mmHg Inactivar el visor del aparato durante el registro
- Realizar una última medida manual con la MAPA justo antes de su retirada.

En cuanto a las condiciones del equipo, se utilizaron equipos de monitorización de MAPA oscilométrico (modelo SPACELABS 90207 o 90217), colocando el manguito en el brazo no dominante, ajustando sin holgura y con la firmeza suficiente para que no se desplace, y retirando todas las prendas para su colocación. Se hacía coincidir la marca del manguito con la arteria braquial. Se instruyó al paciente y en particular se le pidió que mantuviera el brazo inmóvil, evitara hablar y cualquier movimiento durante cada medición. Se programó la duración del registro un mínimo 24 horas, con una frecuencia de las lecturas de 20 minutos durante las 24 horas. El registro comenzó por la mañana (entre las 08:00 y las 10:00), antes del fármaco antihipertensivo. Se incluyeron todas las medidas de la MAPA y a posteriori se definieron los periodos diurno y nocturno en función del diario del paciente. Se consideraron validas, aquellas MAPAS que contenían, al menos, un 70% de lecturas validas y no más de una hora de inactividad.

4.3 Otras exploraciones:

Se consideró valido para los pacientes un ecocardiograma realizado hasta 6 meses antes, en el caso de IC conocida, o hasta 3 meses después de la inclusión. Se recogieron parámetros de fracción de eyección, hipertrofia de ventrículo izquierdo (Índice de masa ventricular izquierda y espesor relativo de pared) y variables de disfunción diastólica (Tiempo de relajación isovolumétrica, Índice EA, etc.).

En cuanto a la analítica básica, esta se debía realizar en el momento de la inclusión, o hasta un mes después, y debía incluir función renal, hemoglobina, péptido natriurético (BNP o NT pro-BNP), ácido úrico,

Hemoglobina glicada (Hb A1c) en pacientes diabéticos, micro albuminuria (Preferiblemente cociente Albúmina/Creatinina), otras determinaciones fueron troponina T o I, glucosa, potasio, dímero-d, urea, PCR ultrasensible. Todas estas determinaciones se consideraron necesarias por haber mostrado en diferentes estudios su valor como marcador pronóstico (107-115).

4.4 Métodos técnicos empleados:

Se utilizaron equipos de monitorización de MAPA oscilométrico (modelo SPACELABS 90207 o 90217). La ecocardiografía y la analítica fue la realizada rutinariamente en cada centro según las recomendaciones de las guías conjuntas americanas y europeas (116).

4.5 Variables del estudio:

Se recogieron tanto variables dependientes como independientes tal y como queda reflejado en la tabla 6

Tabla 6 Variable Incluidas en el registro Dicumap

Variables dependientes:	Variables independientes:
PAS, PAD y frecuencia cardíaca clínicas	Edad (años)
PAS (24h, actividad y descanso)	Genero (Hombre/Mujer)
PAD (24h, actividad y descanso)	Índice de Barthel
PP (presión de pulso) de 24H, actividad y descanso)	Índice de Charlson:
Frecuencia de pulso (24h, actividad y descanso)	Estatus de fumador
Patrón circadiano (Reductor /No Reductor /En Ascenso)	Peso (kg)
Cociente noche/día de la PAS media	Talla (metros)
Reingreso (hasta 360 días de la inclusión)	Perímetro abdominal
Fallecimiento (hasta 360 días inclusión)	Electrocardiograma
Fecha de reingreso o fallecimiento	Ecocardiografía: (FEVI, AI)
	Clase funcional NYHA
	Etiología IC
	Hemoglobina
	Filtrado Glomerular renal
	Glucosa
	Cociente albumina Creatinina
	Ácido Úrico

4.6 Análisis Estadístico:

Las variables cuantitativas se han expresado como media \pm desviación estándar, las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes, y las comparaciones fueron realizadas usando el Test de Chi- cuadrado o en su defecto, cuando el estudio de las variables dicotómicas no permitía su uso, el Test de Fisher.

Para el análisis de datos, se realizó una estadística descriptiva incluyendo: Media, mediana, moda, desviación típica, rango, intervalos de confianza, mínimo y máximo.

4.6.1 Para los objetivos primarios:

Se realizaron curvas de supervivencia de *Kaplan Meier*, para los valores obtenidos por MAPA, es decir según patrón circadiano (agrupado en depresor y no depresor) por cuartiles de PA sistólica y PA diastólica para la PA clínica, PA por MAPA en periodo de 24 horas, periodo de actividad y periodo de descanso, para valorar diferencias en cuanto al objetivo principal y su significación estadística mediante Log Rank, considerando significativa una “p” $<0,05$.

Para valorar si aquellos valores obtenidos por MAPA, que presentaban una curva de supervivencia con mayor morbimortalidad, tenían significación pronóstica, se realizó, mediante test de χ^2 , un análisis bivalente de variables individuales categóricas, calculando para cada una de ellas la fuerza de la relación con el objetivo principal, mediante Odds Ratio e Intervalo de confianza del 95%. Se seleccionaron aquellas con significación estadística definida como una “p” inferior a 0,05. Asimismo se realizó, para variables continuas, un análisis de la relación de estas con el objetivo principal mediante comparación de las medias con Intervalo de Confianza del 95% por medio de ANOVA. Se seleccionaron aquellas con significación estadística definida como una “p” inferior a 0,05.

Con las variables identificadas como significativas se realizó un test de regresión logística bivariante para identificar las variables de significado pronóstico de tiempo al evento reingreso o muerte.

4.6.2 Para los objetivos secundarios:

Las comparaciones entre grupos fueron realizadas mediante “t” de Student tras comprobar que las variables siguen una distribución normal (Test de Kolmogorov-Smirnov). En los casos en los que existieron más de dos grupos por comparar, se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA).

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 Datos basales:

Se incluyeron un total de 154 pacientes, procedentes de 17 centros, afectados de IC, que habían requerido ingreso hospitalario. Los datos de las variables no categóricas pueden verse en la tabla 7.

Tabla 7: Datos de los pacientes en la visita basal, expresados en media, desviación típica y rango.

Variable	N	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Edad en primera visita (años)	154	76.77	8.32	53.32	95.87
PAS media (mmHg)	154	137.39	19.43	81.5	201
PAD media (mmHg)	154	74.76	11.39	46	100
Frecuencia Cardiaca (lat.x')	154	73.13	11.94	47	110
Talla (cm)	154	1.61	0.09	1.41	1.83
Peso (Kg)	154	76.92	12.31	50	113
Índice de masa Corporal (Kg/m ²)	154	29.89	4.8	20	50.89
Perímetro abdominal (cm)	154	100.36	11.18	80	154
Hemoglobina (gr/dL)	154	12.66	1.86	8.5	16.9
Creatinina mg/dL)	154	1.19	0.47	0.5	2.9
Filtrado Glomerular ml/min/1,73 m ²	154	58.33	23.21	18.91	128.18
Sodio mEq/l	154	140.81	2.6	129	147
Ácido Úrico (mg/dL)	123	6.57	2.18	1.5	13.2
Glucosa (mg/dL)	153	121.51	35.69	74	284
Potasio (mEq/L)	154	4.46	0.47	3.3	6.
Ratio Albumina Creatinina (mg/g)	137	61.8	186.03	0	1823.
Índice de Barthel (%)	148	90.57	16.66	10	100
FEVI (%)	152	56.89	13.04	20	84.
Diámetro de AI (mm)	150	38.41	15.49	20	75
PAS 24h (media) (mmHg)	154	124.2	16.45	83.79	170.4
PAD 24h (media) (mmHg)	154	66.06	9.72	49.41	101.85
FC 24h (media) (lat.x')	154	70.77	12.12	47	120.22
PAS actividad (media) (mmHg)	154	126.26	16.69	80.2	170
PAD actividad (media) (mmHg)	154	68.66	10.66	49.96	106
FP actividad (media) (lat.x')	154	73.03	13.22	46	124
PAS descanso (media) (mmHg)	152	121.32	18.85	75	173.67
PAD descanso (media) (mmHg)	152	62.86	10.38	41.91	104.33
FP descanso (media) (lat.x')	152	68.58	13.52	40.96	120
Descenso PAS (%)	154	4.1	16.72	-78	100
Descenso PAD (%)	154	9.04	15.75	-27	100

A continuación se describe de forma detallada y con respecto al total de la muestra los diferentes datos de los pacientes:

5.1.1 Datos de filiación y antecedentes personales:

La edad media de los pacientes fue de 76,77 años ($\pm 8,32$) con un rango de edades entre 53 a 96 años. Se incluyeron un total de 85 mujeres (55,2%).

Un 11,11% manifestaban presentar antecedentes familiares de cardiopatía,

Un 59,74% de los sujetos no eran fumadores y un 5,84% presentaban tabaquismo activo. Un 29,87% habían dejado de fumar hace más de un año, y un 4,55% hace menos de un año.

En cuanto al hábito enólico un 75,6% manifestaban ser abstemios, un 13,64% manifestaban consumir 1 UBE por semana o menos, un 7,79% de 1 a 7 UBE por semana, y el resto más de 8 UBE por semana.

5.1.2 Evaluación funcional:

En cuanto a la situación funcional de los individuos, se les clasificó según la puntuación obtenida en el índice de Barthel en situación basal:

- < 20 puntos Dependencia Total
- 20-35 Dependencia Grave
- 40-55 Dependencia Moderada
- ≥ 60 Dependencia Leve
- 100 Independiente

La mayor parte eran autónomos (58,78%), y un 35,81% presentaba una dependencia leve, presentando tan solo una minoría dependencia significativa.

En cuanto a la función cognitiva la mayoría (80,43%) no presentaba deterioro cognitivo medido con la ESCALA SPMSQ DE PFEIFFER (SHORT

PORTABLE MENTAL STATE QUESTIONNAIRE), Un 15,22% presentaba deterioro leve, y tan solo un 4,35% presentaba deterioro moderado.

5.1.3 Antecedentes patológicos:

En cuanto a los antecedentes patológicos 148 pacientes (94%) presentaban HTA. Un total de 81 (52,6%) presentaban dislipemia (definida como diagnostico previo o uso de estatinas), Un 65 (42,21%) presentaban DMT2 (definida como diagnostico previo y/o prescripción de antidiabéticos orales).

Del total, 25 pacientes (16,24%) habían presentado cardiopatía isquémica previa. Un total de 117 pacientes (75,97%) no tenían antecedentes de valvulopatía, un total de 24 (15,58%) presentaban insuficiencia mitral, presentando el resto insuficiencia aórtica o estenosis aórtica leve. Un total de 79 sujetos (51,33%) tenían antecedentes de fibrilación auricular. Del total de sujetos, solo 24 (15,58%) habían presentado enfermedad cerebrovascular previa, un 9,9% en forma de accidente isquémico transitorio, y el resto en forma de Ictus. Además, 37 pacientes (24%) habían presentado antecedentes de enfermedad arterial periférica, en su mayor parte en forma de claudicación intermitente.

El 55,85% del total no presentaba insuficiencia renal crónica (IRC) definida como filtrado glomerular renal estimado (FGRe) ≥ 60 ml/min/1,73 m² (según formula de MDRD4), de los 68 restantes 17 (11,04%) presentaba una IRC grado 2 (es decir FGRe ≥ 60 ml/min/1,73 m² con presencia de microalbuminuria), y 43 (27,92%) una IRC grado 3 (FGRe entre 59 y 30 ml/min/1,73 m²), tan solo 8 presentaban una IRC grado 4 (FGRe entre 29 y 15 ml/min/1,73 m²) (figura 5).

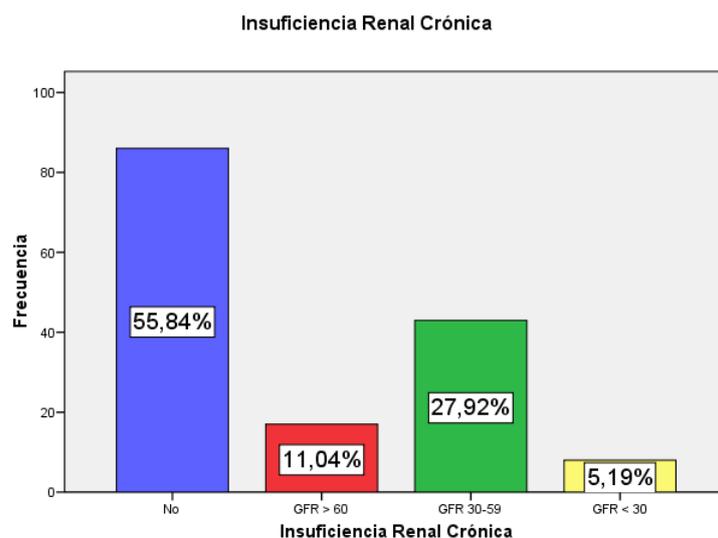


Figura 5: Distribución según antecedentes de Enfermedad Renal Crónica

En cuanto a la presencia de albuminuria (definida microalbuminuria como cociente albumina Creatinina mayor de 30 mg/g, y microalbuminuria como cociente albumina Creatinina mayor de 300 mg/g) un 33,58% la presentaba

5.1.4 Características de la IC:

En cuanto a las características de la IC, los pacientes presentaban en su mayoría una IC con fracción de eyección preservada (ICFEP) de forma que solo un 23,68% de los pacientes reclutados presentaba IC con fracción eyección deprimida (ICFED).

Ello se corresponde con el hecho de que en el 74,03% de los casos la causa de la IC fuera la cardiopatía HTA, en un 14,94% mixta (cardiopatía HTA e isquémica), en un 9,74% de causa isquémica y tan solo en un 1,29% fuera de causa desconocida. En cuanto a la clase funcional (definida según la clasificación de la NYHA) (117), la mayoría (68,18%) estaba en clase funcional II, un 19,48% en clase funcional III, y el resto en clase funcional I dado que los criterios de inclusión y exclusión hacían imposible incluir pacientes con clase funcional IV.

5.1.5 Datos Antropométricos:

En cuanto a la antropometría el peso medio fue de 76,9 ($\pm 12,3$) kg con un rango de 50 a 113 kg. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 29,89 ($\pm 4,79$) kg/m², con un rango de 20 a 50 Kg/m². El perímetro abdominal presentaba una media de 100,36 ($\pm 11,18$) cm, con un rango de 80 a 154 cm.

5.1.6 Datos de Análisis:

En cuanto a los datos de la analítica, la cifra media de Hemoglobina fue de 12,65 ($\pm 1,86$) mg/dL con un rango de 8,5 a 16,9 g/dL.

En cuanto a los parámetros de función renal, las cifras medias de Creatinina fueron de 1,19 ($\pm 0,47$) mg/dL con un rango de 0,5 a 2,9 mg/dL, en cuanto a las cifras medias de filtrado glomerular renal estimado (FGRe) mediante la fórmula de MDRD de 4 parámetros fue de 58,33 ($\pm 23,21$) ml/min*1,73 m² con un rango de 18,9 a 128 ml/min*1,73 m². En cuanto al cociente Albúmina Creatinina obtenido en muestra de primera hora de la mañana, estos datos se obtuvieron en 136 pacientes, las cifras medias fueron de 61,8 ($\pm 186,02$) mg/g con un rango de 0 a 1.823 mg/g.

La cifra media de glucosa en ayunas fue de 121,5($\pm 35,68$) mg/dL, con un rango de 4 a 284 mg/dL. En 86 pacientes se dispuso de los datos de hemoglobina glicada (HbA1c) en la visita basal, la cifra media fue de 6,72 ($\pm 1,19$) % con un rango de 4 a 10,4%. En cuanto a otros parámetros metabólicos la cifra media de ácido úrico (disponible en 123 sujetos) fue de 6,56 ($\pm 23,21$) mg/dL con un rango de 1,5 a 13,2 mg/dL.

La cifra media de Sodio (Na) fue de 140,81($\pm 2,6$) mEq/L con un rango de 120 a 149 mEq/L. En cuanto a la cifra media de potasio (K) fue de 4,46 ($\pm 0,47$) mEq/L con un rango de 3,3 a 6 mEq/L.

Finalmente los datos relativos a péptidos natriuréticos tan solo estuvieron disponibles en 39 sujetos con un cifra media de 445,54 (\pm 483,14) pg/mL y un rango de 26 a 2122 pg/mL.

5.1.7 Datos ecocardiográficos:

Los datos ecocardiográficos mostraron una fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) media del 56,89 (\pm 13,03) % y un rango de 20 a 84%. En cuanto al diámetro medio de la aurícula izquierda (Aul) fue de 38,41(\pm 15,59) mm, con un rango de 20 a 75 mm. Las medidas obtenidas nos permitieron calcular el grosor relativo de pared (GRP definido como pared posterior de VI * 2 / diámetro telediastólico de VI) en un total de 62 pacientes, los datos muestran un GRP medio de 49,32 (\pm 42,3) %, con un rango de 31 a 70 %.

5.1.8 Datos de PA y FC:

Las cifras de PA y FC obtenidas en la visita basal y en Mapa se muestran en la figura 24.

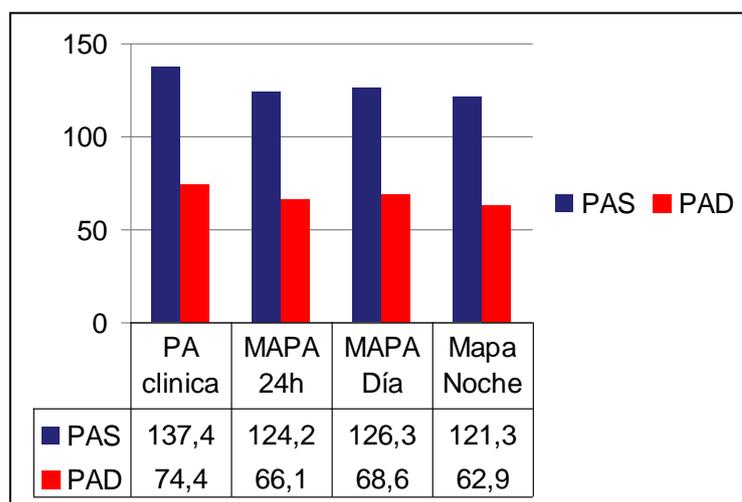


Figura 6: Cifras medias de PA obtenidas en las diferentes medidas en consulta y ambulatorias

Se obtuvieron los siguientes datos:

Cifras de PA y FC en consulta:

- PAS media: 137,19 ($\pm 19,44$) mmHg (Rango 81 a 201 mmHg)
- PAD media: 74,36 ($\pm 11,39$) mmHg (Rango 49 a 100 mmHg)
- FC: 73,13 ($\pm 11,9$) pulsaciones por minuto (Rango 47 a 110 ppm)

Cifras de PA y frecuencia cardiaca obtenidas durante la MAPA se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 8: Cifras medias de PA y FC Ambulatoria, en cada uno de los periodos estudiados.

Variable	Media	Desv. Típ.	Rango
PAS 24h (media) mmHg	124.20	16.45	83.79-170.40
PAD 24h (media) mmHg	66.06	9.72	49.41-101.85
FC 24h (media) Lat.x'	70.77	12.12	47.00-120.22
PAS actividad (media) mmHg	126.26	16.69	80.20-170.00
PAD actividad (media) mmHg	68.66	10.66	49.96-106.00
FC actividad (media) Lat.x'	73.03	13.22	46.00-124.00
PAS descanso (media) mmHg	121.32	18.85	75.00-173.67
PAD descanso (media) mmHg	62.87	10.38	41.91-104.33
FC descanso (media)	68.58	13.52	40.96-120.00
Descenso PAS %	4.10	16.72	-78%-100%
Descenso PAD%	9.04	15.75	-27%- 100%

En cuanto a los patrones circadianos de PA, un 74,03% presentó un patrón nocturno de PA no depresor, más concretamente un 34,2 presentó un patrón en ascenso "RISER" y un 39,61% un patrón "NO DIPPER", el resto de sujetos presento un patrón depresor, y tan solo un 4,55% un patrón "SUPERDIPPER"

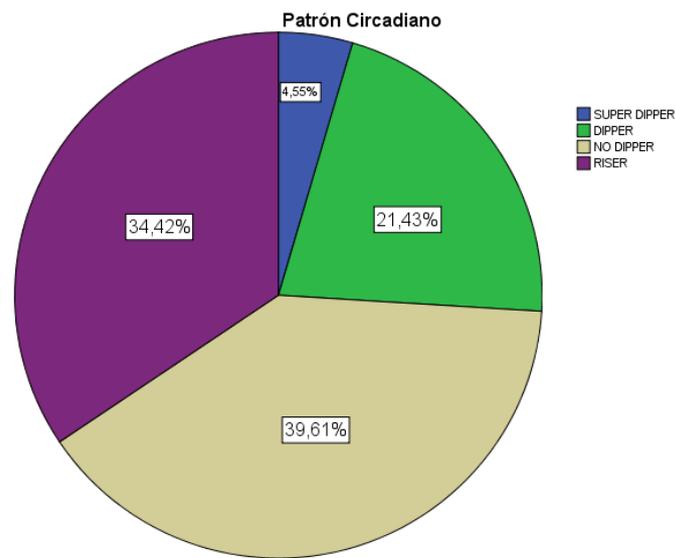


Figura 7: Distribución según patrones circadianos de la PA

5.2 Objetivo primario:

5.2.1 Eventos a considerar:

Después de completar un año de seguimiento se observaron los siguientes eventos definitorios del objetivo primario: 13 pacientes fallecieron durante el seguimiento, de los que 10 fallecieron por IC. Un total de 29 pacientes reingresaron, de ellos 19 lo hicieron por IC. De cara al objetivo principal se consideró el primer ingreso por IC o éxitus durante el seguimiento incluyéndose un total de 26 eventos, lo que supone que un 16, 88% de los pacientes.

Tabla 9: Eventos presentes durante el seguimiento (1 año)

Evento	n	%
Éxitus	13	8,40%
Éxitus IC	10	6,50%
Reingreso	29	18,80%
Reingreso IC	19	12,30%
Éxitus o Reingreso IC	26	16,88%

5.2.2 Análisis de supervivencia por Curvas de Kaplan Meier:

De cara a valorar la influencia de los diferentes parámetros de la MAPA, se analizó mediante curvas de Kaplan Meier la influencia de determinados patrones en el tiempo hasta muerte o reingreso.

Para ello se valoraron las cifras de PA clínicas y en cada uno de los periodos de la MAPA en cuartiles, así como las 3 situaciones que han sido relacionadas en la literatura con un mayor riesgo de mal pronóstico, como son la presencia de un patrón no reductor, la presencia de un mal control ambulatorio discordante con el clínico (HTA enmascarada y mal control) y finalmente la presencia de cifras de PA en el periodo de descanso compatibles con HTA Nocturna (PAS > 120 mmHg o PAD >70 mmHg).

5.2.2.1 Análisis de supervivencia (muerte/reingreso) dependiendo de las cifras de PA:

5.2.2.1.1 PAS clínica media

Para este análisis se dividieron a los pacientes en 4 grupos según los cuartiles de PAS clínica. Como se aprecia en la tabla 10, el porcentaje de pacientes que presentaron eventos durante el seguimiento y en cada uno de los cuartiles de PAS clínica fue en aquellos dentro del cuartil bajo un 18.91%, en aquellos dentro del cuartil medio bajo un 17.5%, en aquellos dentro del cuartil medio alto un 15.38%, y finalmente en aquellos dentro del cuartil alto un 15.78%.

Tabla 10: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAS clínica

Resumen del procesamiento de los casos				
Cuartiles de PAS media en consultas	Nº total	Nº de eventos	Sin eventos	
			Nº	Porcentaje
cuartil bajo	37	7	30	81,1%
cuartil medio bajo	40	7	33	82,5%
cuartil medio alto	39	6	33	84,6%
cuartil alto	38	6	32	84,2%
Global	154	26	128	83,1%

En la figura 8 se aprecian la curva de supervivencia definida por tiempo hasta muerte o reingreso por cada uno de los cuartiles de PAS clínica.

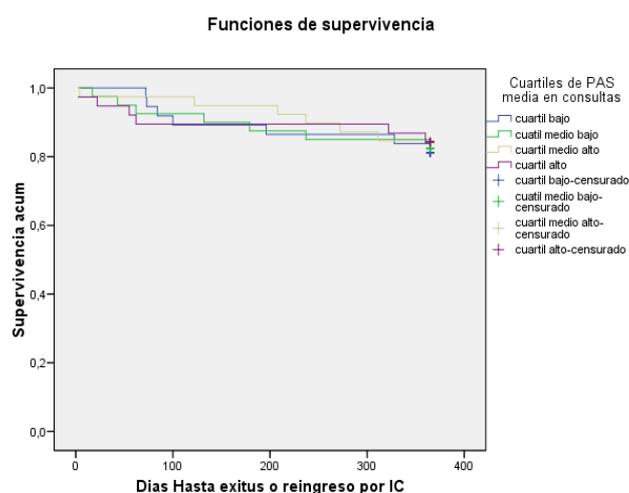


Figura 8: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAS clínica.

El test de Log Rank mostró que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curva de Kaplan Meier (χ^2 0,195, p 0,978).

5.2.2.1.2 PAD clínica media:

Para este análisis se dividieron a los pacientes en 4 grupos según los cuartiles de según los cuartiles de PAD clínica. Como se aprecia en la tabla 11, el porcentaje de pacientes que presentaron eventos durante el seguimiento y en cada uno de los cuartiles de PAD clínica fue en aquellos dentro del cuartil bajo un 18.42%, en aquellos dentro del cuartil medio bajo un 20.51%, en aquellos dentro del cuartil medio alto un 13.15%, y finalmente en aquellos dentro del cuartil alto un 15.38%.

Tabla 11: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAD clínica

Resumen del procesamiento de los casos				
Cuartiles PAD media en consulta	Nº total	Nº de eventos	Sin eventos	
			Nº	Porcentaje
cuartil bajo	38	7	31	81,6%
cuartil medio bajo	39	8	31	79,5%
cuartil medio alto	38	5	33	86,8%
cuartil alto	39	6	33	84,6%
Global	154	26	128	83,1%

En la figura 9 se aprecian la curva de supervivencia definida por tiempo hasta muerte o reingreso por cada uno de los cuartiles de PAD clínica.

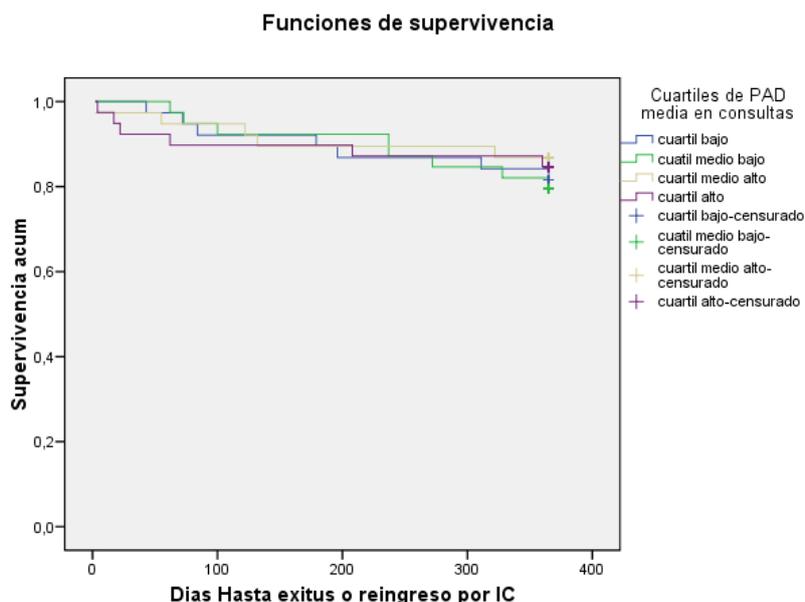


Figura 9: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAD clínica.

El test de Log Rank mostró que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curva de Kaplan Meier (χ^2 0,690, p 0,875).

5.2.2.1.3 PAS MAPA 24 h media:

Para este análisis se dividieron a los pacientes en 4 grupos según los cuartiles de según los cuartiles de PAS medida por MAPA tomando como referencia el periodo de 24h. Como se aprecia en la tabla 12, el porcentaje de pacientes que presentaron eventos durante el seguimiento en cada uno de los cuartiles de fue: en aquellos dentro del cuartil bajo un 21.05%, en aquellos dentro del cuartil medio bajo un 5.12%, en aquellos dentro del cuartil medio alto un 21.87%, y finalmente en aquellos dentro del cuartil alto un 23.68%.

Tabla 12: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAS MAPA 24h

Resumen del procesamiento de los casos				
Cuartiles de PAS 24h MAPA	Nº total	Nº de eventos	Sin Eventos	
			Nº	Porcentaje
cuartil bajo	38	8	30	78,9%
cuartil medio bajo	39	2	37	94,9%
cuartil medio alto	39	7	32	82,1%
cuartil alto	38	9	29	76,3%
Global	154	26	128	83,1%

En la figura 10 se aprecian la curva de supervivencia definida por tiempo hasta muerte o reingreso por cada uno de los cuartiles de PAS en MAPA de 24h.

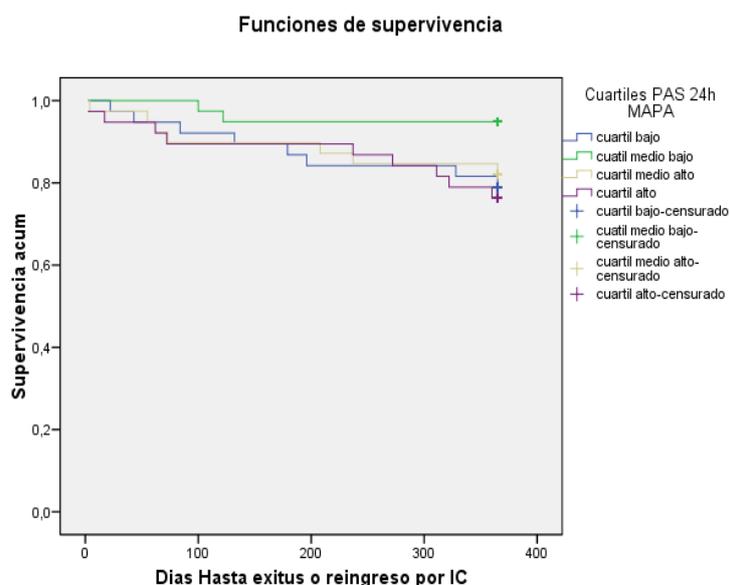


Figura 10: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAS en MAPA de 24 h.

El test de Log Rank mostró que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curva de Kaplan Meier (χ^2 0,506, p 0,089).

5.2.2.1.4 PAD MAPA 24 h media:

Para este análisis se dividieron a los pacientes en 4 grupos según los cuartiles de según los cuartiles de PAD medida por MAPA tomando como referencia el periodo de 24h. Como se aprecia en la tabla 13, el porcentaje de pacientes que presentaron eventos durante el seguimiento en cada uno de los cuartiles fue el siguiente: en aquellos dentro del cuartil bajo un 28.95%, en aquellos dentro del cuartil medio bajo un 10.53%, en aquellos dentro del cuartil medio alto un 10%, y finalmente en aquellos dentro del cuartil alto un 18.42%.

Tabla 13: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAD MAPA 24h

Resumen del procesamiento de los casos				
Cuartiles PAD 24h MAPA	Nº total	Nº de eventos	Sin eventos	
			Nº	Porcentaje
cuartil bajo	38	11	27	71,1%
cuartil medio bajo	38	4	34	89,5%
cuartil medio alto	40	4	36	90,0%
cuartil alto	38	7	31	81,6%
Global	154	26	128	83,1%

En la figura 11 se aprecian la curva de supervivencia definida por tiempo hasta muerte o reingreso por cada uno de los cuartiles de PAS en MAPA de 24h.

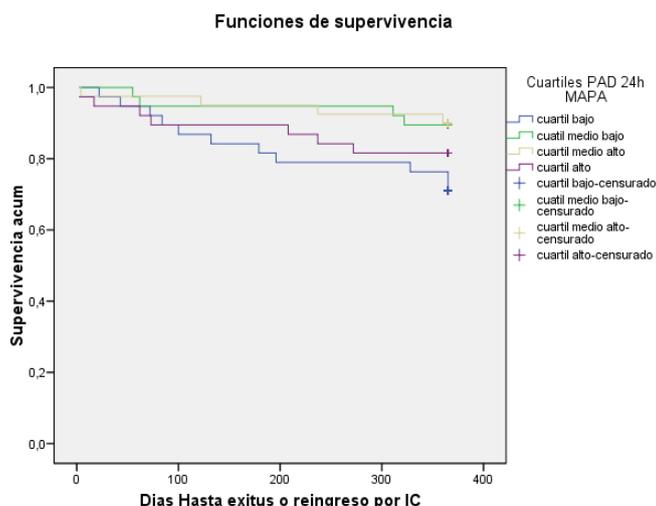


Figura 11: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAD en MAPA de 24 h.

El test de Log Rank mostró que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curva de Kaplan Meier (χ^2 6,452, p 0,092).

5.2.2.1.5 PAS MAPA Día media:

Para este análisis se dividieron a los pacientes en 4 grupos según los cuartiles de según los cuartiles de PAS medida por MAPA tomando como referencia el periodo diurno. Como se aprecia en la tabla 14, el porcentaje de pacientes que presentaron eventos durante el seguimiento en cada uno de los cuartiles fue el siguiente: en aquellos dentro del cuartil bajo un 21.05%, en aquellos dentro del cuartil medio bajo un 5.26%, en aquellos dentro del cuartil medio alto un 15%, y finalmente en aquellos dentro del cuartil alto un 26.31%.

Tabla 14: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAS en MAPA periodo diurno

Resumen del procesamiento de los casos				
Cuartiles PAS día MAPA	Nº total	Nº de eventos	Sin Eventos	
			Nº	Porcentaje
cuartil bajo	38	8	30	78,9%
cuartil medio bajo	38	2	36	94,7%
cuartil medio alto	40	6	34	85,0%
cuartil alto	38	10	28	73,7%
Global	154	26	128	83,1%

En la figura 12 se aprecian la curva de supervivencia definida por tiempo hasta muerte o reingreso por cada uno de los cuartiles de PAS en MAPA en periodo diurno.

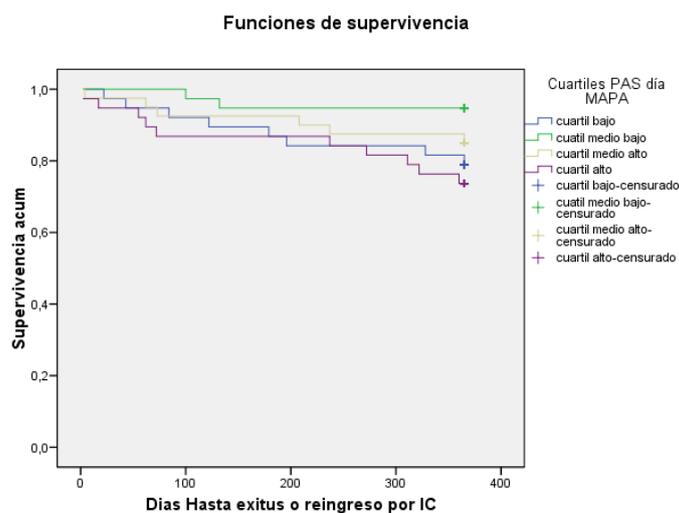


Figura 12: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAS MAPA periodo diurno.

El test de Log Rank mostró que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curva de Kaplan Meier (χ^2 6,506, p 0,089).

5.2.2.1.6 PAD MAPA día media:

Para este análisis se dividieron a los pacientes en 4 grupos según los cuartiles de según los cuartiles de PAD medida por MAPA tomando como referencia el periodo diurno. Como se aprecia en la tabla 15, el porcentaje de pacientes que presentaron eventos durante el seguimiento en cada uno de los cuartiles fue el siguiente: en aquellos dentro del cuartil bajo un 21.05%, en aquellos dentro del cuartil medio bajo un 5.26%, en aquellos dentro del cuartil medio alto un 15%, y finalmente en aquellos dentro del cuartil alto un 26.31%.

Tabla 15: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAD MAPA periodo diurno

Resumen del procesamiento de los casos				
Cuartiles PAD día MAPA	Nº total	Nº de eventos	Sin Eventos	
			Nº	Porcentaje
cuartil bajo	38	10	28	73,7%
cuartil medio bajo	39	4	35	89,7%
cuartil medio alto	39	5	34	87,2%
cuartil alto	38	7	31	81,6%
Global	154	26	128	83,1%

En la figura 13 se aprecian la curva de supervivencia definida por tiempo hasta muerte o reingreso por cada uno de los cuartiles de PAD en MAPA en periodo diurno.

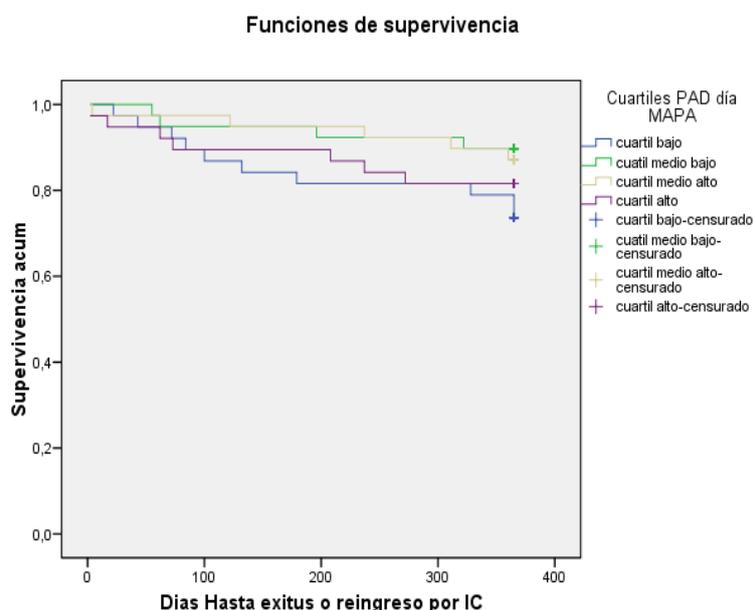


Figura 13: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAD MAPA periodo diurno.

El test de Log Rank mostró que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curva de Kaplan Meier (χ^2 4,135, p 0,247).

5.2.2.1.7 PAS MAPA noche media:

Para este análisis se dividieron a los pacientes en 4 grupos según los cuartiles de según los cuartiles de PAS medida por MAPA tomando como referencia el periodo nocturno. Como se aprecia en la tabla 16, el porcentaje de pacientes que presentaron eventos durante el seguimiento en cada uno de los cuartiles fue el siguiente: en aquellos dentro del cuartil bajo un 21.05%, en aquellos dentro del cuartil medio bajo un 5.26%, en aquellos dentro del cuartil medio alto un 15%, y finalmente en aquellos dentro del cuartil alto un 26.31%.

Tabla 16: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAS MAPA periodo nocturno

Resumen del procesamiento de los casos				
Cuartiles PAS noche MAPA	Nº total	Nº de eventos	Sin Eventos	
			Nº	Porcentaje
cuartil bajo	38	5	33	86,8%
cuartil medio bajo	38	6	32	84,2%
cuartil medio alto	38	6	32	84,2%
cuartil alto	38	9	29	76,3%
Global	152	26	126	82,9%

En la figura 14 se aprecian la curva de supervivencia definida por tiempo hasta muerte o reingreso por cada uno de los cuartiles de PAS en MAPA en periodo nocturno.

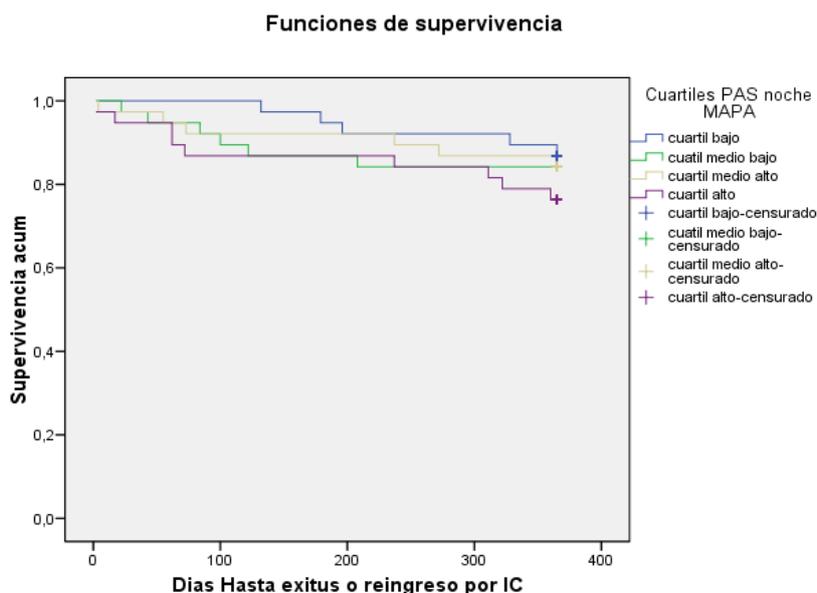


Figura 14: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAS MAPA periodo nocturno.

El test de Log Rank mostró que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curva de Kaplan Meier (χ^2 1,807, p 0,613).

5.2.2.1.8 PAD MAPA noche media:

Para este análisis se dividieron a los pacientes en 4 grupos según los cuartiles de según los cuartiles de PAD medida por MAPA tomando como referencia el periodo nocturno. Como se aprecia en la tabla 17, el porcentaje de pacientes que presentaron eventos durante el seguimiento en cada uno de los cuartiles fue el siguiente: en aquellos dentro del cuartil bajo un 18.42%, en aquellos dentro del cuartil medio bajo un 18.42%, en aquellos dentro del cuartil medio alto un 7.89%, y finalmente en aquellos dentro del cuartil alto un 23.68%.

Tabla 17: Eventos (Muerte/reingreso) según el cuartil de PAD MAPA periodo nocturno

Resumen del procesamiento de los casos				
Cuartiles PAD noche MAPA	Nº total	Nº de eventos	Sin Eventos	
			Nº	Porcentaje
cuartil bajo	38	7	31	81,6%
cuartil medio bajo	38	7	31	81,6%
cuartil medio alto	38	3	35	92,1%
cuartil alto	38	9	29	76,3%
Global	152	26	126	82,9%

En la figura 15 se aprecian la curva de supervivencia definida por tiempo hasta muerte o reingreso por cada uno de los cuartiles de PAD en MAPA en periodo nocturno.

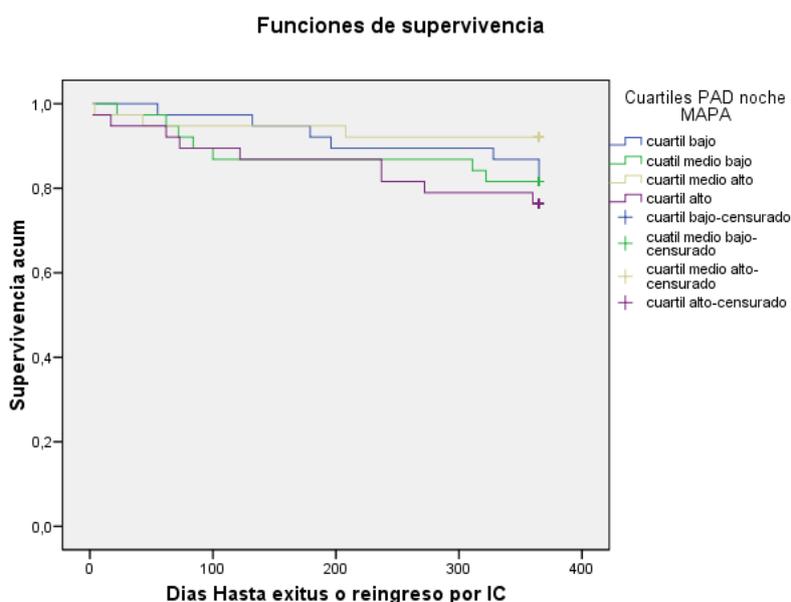


Figura 15: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del cuartil de PAD MAPA periodo nocturno.

El test de Log Rank mostró que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curva de Kaplan Meier (χ^2 3,356, p 0,340).

5.2.2.2 Análisis de supervivencia (muerte/reingreso) dependiendo de la presencia de un patrón reductor:

Para este análisis se incluyó el patrón reductor nocturno (DIPPER), y patrón no reductor (NONDIPPER), dado el escaso número de “*super-dippers*” y “*risers*” se asimilaron estos a patrón reductor y patrón no reductor respectivamente. Como se aprecia en la tabla 18, en el grupo de pacientes que presentaban un patrón reductor un 5% de los pacientes presentó un evento (muerte o reingreso) mientras que en el grupo de pacientes con ausencia de reducción nocturna de la PA un 25% presentaron eventos durante el año de seguimiento.

Tabla 18: Eventos (Muerte/reingreso) según la reducción nocturna de la PA ambulatoria

Resumen del procesamiento de los casos				
Patron_Reductor	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Reductor	40	2	38	95,0%
Noreductor	114	24	90	78,9%
Global	154	26	128	83,1%

Las diferencias en cuanto a la aparición de reingresos o muerte se muestran en la curva Kaplan Meier de la figura 16.

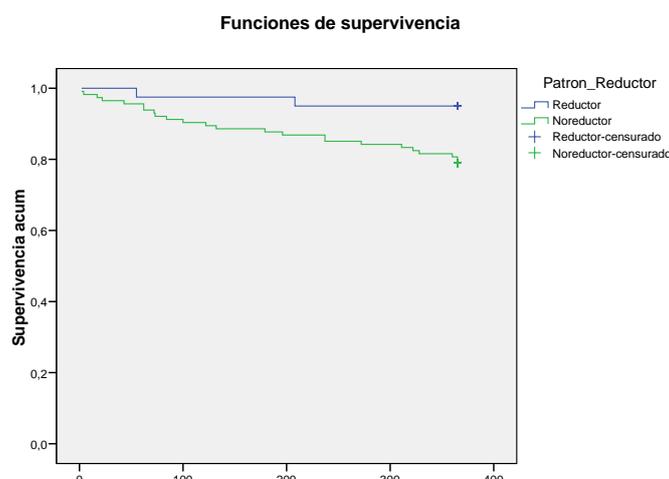


Figura 16: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo del patrón depresor de la PA nocturno.

El test de Log Rank mostró que la diferencia observada mediante curva de Kaplan Meier era estadísticamente significativa (χ^2 5.131, p 0,024).

5.2.2.3 Análisis de supervivencia (muerte/reingreso) dependiendo del grado de control ambulatorio y su concordancia con el control clínico:

La generalización del uso de la MAPA ha permitido comparar los datos de control clínico con los datos de control ambulatorio, de forma que según la concordancia de estos se han definido 4 situaciones:

- Control concordante: Buen control clínico y ambulatorio.
- HTA clínica aislada: Mal control clínico y buen control ambulatorio.
- HTA enmascarada: Buen control clínico y mal control ambulatorio.
- Mal control concordante: Mal control tanto clínico como ambulatorio.

Los datos disponibles en la literatura nos muestran que la primera y la segunda situación tienen un comportamiento similar en cuanto al pronóstico, mientras que la HTAE presenta la peculiaridad de ser pacientes con mal control que únicamente es objetivable mediante la realización de una MAPA. No obstante los datos publicados muestran que esta situación se acompaña de una morbilidad en enfermedad CV similar al mal control concordante.

Por ello analizamos los datos de muerte/reingreso por IC en estas cuatro situaciones.

Como se aprecia en la tabla 19, en el grupo de pacientes que presentaban un buen control concordante (clínico y ambulatorio) se presentaron muerte o reingreso en un 17,84%, mientras que los que presentan HTA clínica aislada en un 7,89% %, los que presentaban HTAE en un 21,42%%. Finalmente aquellos con HTA con mal control concordante presentaron muerte o reingreso en un 23,68%, durante el año de seguimiento.

Tabla 19: Eventos (Muerte/reingreso) según la concordancia de control clínico y ambulatorio.

Resumen del procesamiento de los casos				
Otros patrones de HTA	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Buen control	64	11	53	82,8%
HTAE	14	3	11	78,6%
mal control	38	9	29	76,3%
HTA Clínica aislada	38	3	35	92,1%
Global	154	26	128	83,1%

En el figura 17 puede apreciarse que ambas situaciones con mal control ambulatorio (HTA enmascarada y mal control concordante) presentan menor supervivencia en la curva de Kaplan Meier.

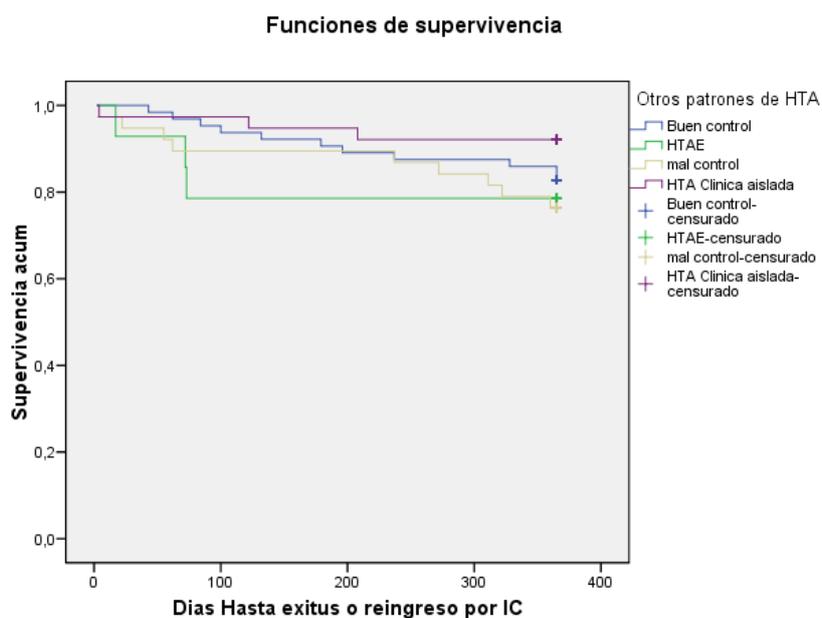


Figura 17: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo de la concordancia de control clínico y ambulatorio

No obstante estas tendencias no alcanzaron significación estadística. (Log Rank: χ^2 3,598, p 0,308).

5.2.2.4 Análisis de supervivencia (muerte/reingreso) dependiendo de la presencia de HTA Nocturna

La presencia de HTA nocturna se ha relacionado en diferentes estudios con una mayor morbimortalidad cardiovascular. Por ello decidimos analizar la presencia de eventos en nuestros pacientes según la presencia o no de HTA nocturna.

Como se puede apreciar en la tabla 20, los pacientes con HTA nocturna presentaron un 7% de eventos mientras que aquellos sin HTA nocturna presentaron un 19,04%.

Resumen del procesamiento de los casos				
HTA nocturna	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Sí	70	10	60	85,7%
No	84	16	68	81,0%
Global	154	26	128	83,1%

Tabla 20: Eventos (Muerte/reingreso) según la presencia de HTA Nocturna

Como puede suponerse, a la luz de estos datos la curva de Kaplan Meier no mostró diferencias en cuanto al tiempo libre de eventos entre ambos grupos.

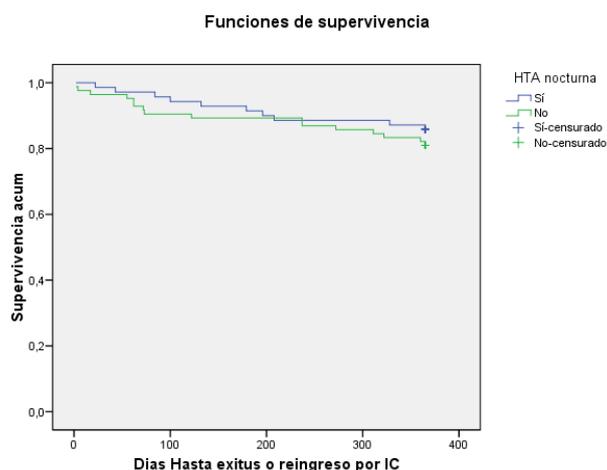


Figura 18: Curva de supervivencia (días libres de muerte o reingreso) dependiendo de la presencia de HTA nocturna.

El test de Log Rank, por tanto, tampoco mostró significación estadística.
(χ^2 0,637, p 0,425).

5.2.3 Análisis de la significación pronóstica de los valores obtenidos mediante la MAPA:

Aunque las curvas de Kaplan Meier nos muestran un mayor número de muertes y nuevas hospitalizaciones, para aquellos que presentaban un patrón no reductor de la PA durante el periodo de descanso, desconocemos si este comportamiento se debe a que dicho patrón es “per se” un factor de riesgo de peor pronóstico, o es un marcador de situaciones de mayor riesgo de eventos CV.

Para dilucidar este aspecto seleccionamos mediante tablas de contingencia (X^2) las variables categóricas y mediante análisis bivariante (Prueba de Levene para igualdad de varianzas) de las variables no categóricas, aquellos parámetros que se mostraban relevantes y podrían ser incluidos en un modelo de regresión logística.

Como podemos apreciar en la tabla 21, la presencia de arteriopatía periférica, estar en clase funcional III de la NYHA, el presentar patrón no reductor de la PA, y algún grado de deterioro cognitivo tuvieron significación para ser seleccionados para el modelo de regresión logística.

Por otro lado, como se puede apreciar en la tabla 22, con respecto a las variables no categóricas, alcanzaron significación estadística, los niveles de glucosa, Hemoglobina y creatinina, el filtrado glomerular renal estimado, el diámetro de la aurícula izquierda y el porcentaje de descenso nocturno de la PAD.

Tabla 21: Análisis Bivariante de muerte reingreso para Variables categóricas:

Variable	OR	IC 95%	p
Mujer	1,142	0,810-1,610	0,311
Tabaquismo (Si)	2,462	0,657-9,217	0,178
Enolismo (Si)	0,703	0,170-2,911	0,469
HTA (Si)	0,976	0,867-1,099	0,468
DM(Si)	1,351	0,893-2,043	0,136
Dislipemia(Si)	1,212	0,855-1,717	0,216
AF Cardiopatía	0,305	0,142-2,202	0,172
FA en antecedentes	1,029	0,695-1,523	0,531
Cardiopatía Isquémica (Si)	1,915	0,891-4,112	0,096
Valvulopatía (Sí)	1,149	0,567-2,328	0,438
Insuf. Renal Crónica (Si)	1,354	0,807-2,271	0,193
Arteriopatía Periférica(Si)	2,14	1,162-3,944	0,024
Enf. Cerebrovascular (Si)	1,641	0,721-3,734	0,192
Etiología IC (Isquémica)	2,051	0,790-2,5327	0,133
CF NYHA (III)	3,282	1,808-5,959	0,001
ICFEP	0,89	0,678-1,169	0,243
HVI ECG (Si/No)	0,803	0,406-1,478	0,308
Cardiomegalia Rx	1,271	0,992-1,627	0,086
Mal control de PAS Clínica	0,918	0,564-1,493	0,477
Mal control de PAD Clínica	0,869	0,274-2,751	0,553
HTA Nocturna	0,821	0,488-1,380	0,286
Mal control MAPA	1,477	0,906-2,407	0,109
Patrón No reductor PA	1,313	1,121-1,538	0,013
Deterioro Cognitivo	2,659	1,388-5,093	0,007
Dependencia	1,466	0,969-2,217	0,078
Soporte Familiar (Si)	1,027	0,927-1,057	0,559
Residencia (Si)	0,39	0,053-2,864	0,291

Tabla 22 Prueba T Student para la igualdad de medias de variables no categóricas con respecto a la posibilidad de presentar muerte o reingreso

Variables	t	Significado	IC 95% Inferior	IC 95% Superior
Edad en primera visita (años)	0,425	0,672	-2,782	4,306
PAS media (mmHg)	0,389	0,697	-6,650	9,916
PAD media (mmHg)	-0,797	0,427	-6,804	2,893
Frecuencia Cardíaca (lat.x')	-0,061	0,952	-5,247	4,935
Talla (cm)	0,767	0,445	-0,023	0,052
Peso (Kg)	-1,257	0,211	-8,543	1,899
Índice de masa Corporal (Kg/m2)	-1,872	0,063	-3,940	0,106
Perímetro abdominal (cm)	-0,101	0,919	-5,010	4,521
Núm. Total Puntos (Índice de Charlson)	1,913	0,058	-0,039	2,372
Hemoglobina (mg/dL)	-2,344	0,020	-1,703	-0,145
Creatinina (mg/dL)	2,607	0,010	0,063	0,459
Filtrado Glomerular (ml/min/1,73m2)	-2,759	0,007	-23,144	-3,827
Sodio (mEq/L)	0,403	0,687	-0,883	1,336
Ácido Úrico(mg/dL)	1,718	0,088	-0,139	1,953
Glucosa (mg/dL)	2,261	0,025	2,157	32,028
Potasio (mEq/L)	0,241	0,810	-0,177	0,227
Ratio Albumina Creatinina (mg/g)	0,117	0,907	-79,399	89,407
Índice de Barthel (%)	0,626	0,532	-0,067	0,130
FEVI (%)	-0,186	0,853	-6,089	5,044
Díámetro de AI (mm)	2,218	0,028	0,798	13,835
PAS 24h (media) (mmHg)	1,321	0,189	-2,312	11,634
PAD 24h (media) (mmHg)	-0,668	0,505	-5,537	2,740
FC 24h (media) (lat.x')	1,196	0,233	-2,029	8,256
PAS día (media) (mmHg)	0,872	0,385	-3,966	10,232
PAD día (media) (mmHg)	-1,227	0,222	-7,331	1,714
FC Día (media) (lat.x')	1,075	0,284	-2,561	8,669
PAS Noche (media) (mmHg)	1,642	0,103	-1,348	14,605
PAD Noche (media) (mmHg)	0,348	0,728	-3,651	5,214
FC Noche (media) (lat.x')	0,804	0,422	-3,416	8,107
Descenso PAS (%)	-0,907	0,366	-10,376	3,846
Descenso PAD (%)	-2,010	0,046	-13,370	-0,116

Una vez seleccionadas estas variables se introdujeron en un modelo de regresión logística, a fin de seleccionar aquellas variables con significación en cuanto a muerte o reingreso, una vez ajustadas (tabla 23).

Tabla 23. Regresión logística binaria para muerte /reingreso de las variables con significación en el análisis bivariante.

Variables	B	E.T.	Wald	Sig.	OR	I.C. 95,0% Inferior	I.C. 95,0% Superior
Enf Arterial Periférica Previa	1,119	0,616	3,297	0,069	3,063	0,915	10,253
Clase Funcional NYHA (III)	1,282	0,579	4,902	0,027	3,603	1,159	11,208
Patrón Reductor	0,841	0,908	0,859	0,354	2,319	0,392	13,733
Deterioro cognitivo	0,517	0,606	0,728	0,394	1,677	0,511	5,497
Hemoglobina	0,085	0,152	0,315	0,575	1,089	0,809	1,466
Creatinina	0,824	1,175	0,492	0,483	2,280	0,228	22,797
FGR	0,029	0,027	1,214	0,271	1,030	0,977	1,085
Glucosa	-0,007	0,006	1,297	0,255	0,993	0,980	1,005
Diámetro de Au Izda.	-0,042	0,021	4,131	0,042	0,959	0,921	0,999
% Descenso PAD	0,034	0,026	1,766	0,184	1,035	0,984	1,088

Tan solo el presentar clase funcional III de la NYHA mostró ser un predictor de muerte y reingreso, con una OR 3,603 (IC 95% 1,159-11,208, p 0,027)

5.3 Objetivos secundarios:

Dado que los datos existentes en cuanto a la MAPA, y el control de la PA en pacientes con IC son escasos nos propusimos como objetivo secundario de esta tesis, estudiar las características de los diferentes patrones obtenidos con la MAPA y con significación estadística, en otros estudios, en cuanto al pronóstico.

Más concretamente analizamos las características diferenciales de aquellos sujetos con IC y patrón no reductor nocturno de la PA con respecto a aquellos que presentaban un patrón reductor. Asimismo analizamos las diferencias entre aquellos con HTA nocturna y aquellos que no lo presentaban. Por último analizamos las características diferenciales de aquellos pacientes con PA clínica bien controlada.

5.3.1 Diferencias según patrón depresor entre MAPA y PA en consultas:

Dado que el objetivo principal de esta tesis es demostrar que los valores de la PA obtenido por MAPA (PA sistólica y PA diastólica en 24 h, actividad y descanso, y patrones circadianos) son un factor de mal pronóstico independiente en IC, y una vez demostrada que existen diferencias entre los valores obtenidos en consulta y los obtenidos de forma ambulatoria, nos propusimos valorar si existen diferencias entre aquellos con patrón depresor nocturno, frente a aquellos que no lo presentaban.

Para ello realizamos primero una prueba de Kolmogorov Smirnov para valorar que variables no categóricas presentaban distribución normal, y cuáles no. Como puede apreciarse en la tabla 25 las variables no categóricas que no presentaban una distribución normal eran: Índice de masa corporal, perímetro abdominal, niveles de creatinina, niveles de sodio, niveles de glucosa, ratio albumina creatinina en orina reciente, Índice de Barthel, FEVI, diámetro de aurícula izquierda, y porcentaje de descenso nocturno de la PAS y de la PAD.

Para valorar diferencias según patrón depresor nocturno, se realizó un test de ANOVA para aquellas variables no categóricas de distribución normal, y pruebas no paramétricas (U Mann Whitney, W Wilcoxon y Z de Kolmogorov Smirnov) para aquellas variables no categóricas de distribución no normal. Finalmente para las variables categóricas se realizaron Tablas de contingencia y se valoró las diferencias mediante X^2 .

Tabla 24: Prueba de Kolmogorov Smirnov para valorar la distribución de las variables no categóricas.

Variabes	N	Z K-S	Significación	Distribución
Edad en primera visita (años)	154	1,068	0.204	Normal
PAS media (mmHg)	154	,788	0.563	Normal
PAD media (mmHg)	154	,680	0.744	Normal
Frecuencia Cardiaca lat.X'	154	1,078	0.196	Normal
Talla (cm)	154	,864	0.444	Normal
Peso (Kg)	154	,936	0.346	Normal
Índice de masa Corporal(Kg/m²)	154	1,694	0.006	Anormal
Perímetro abdominal (cm)	154	1,612	0.011	Anormal
Hemoglobina(g/dL)	154	,747	0.631	Normal
Creatinina(mg/dL)	154	1,809	0.003	Anormal
Filtr. Glomerular(ml/min/1.73m ²)	154	,790	0.560	Normal
Sodio (mEq/L)	154	1,463	0.028	Anormal
Ácido Úrico (mg/dL)	123	1,062	0.209	Normal
Glucosa (mg/dL)	153	1,952	0.001	Anormal
Potasio mEq/L	154	,703	0.706	Normal
Ratio Albumina Creatinina (mg/g)	137	4,329	0.000	Anormal
Índice de Barthel (%)	148	3,674	0.000	Anormal
FEVI (%)	152	1,566	0.015	Anormal
Diámetro de AI (mm)	150	2,541	0.000	Anormal
PAS 24h (media) (mmHg)	154	,804	0.538	Normal
PAD 24h (media) (mmHg)	154	,848	0.468	Normal
FC 24h (media) Lat.x'	154	1,070	0.202	Normal
PAS actividad (media) (mmHg)	154	,851	0.463	Normal
PAD actividad (media) (mmHg)	154	,781	0.576	Normal
Fc actividad (media)Lat.x'	154	1,267	0.081	Normal
PAS descanso (media) (mmHg)	152	,590	0.877	Normal
PAD descanso (media) (mmHg)	152	,633	0.818	Normal
FP descanso (media)Lat.x'	152	1,160	0.135	Normal
% descenso PAS	154	1,880	0.002	Anormal
% descenso PAD	154	1,685	0.007	Anormal

En la tabla 26 se aprecian las variables que mostraron diferencias en el test de ANOVA, de forma detallada los valores de PAS y PAD durante el descanso para ambos grupos (expresados como media \pm DE) fueron:

- PAS descanso Patrón Reductor 110.67 \pm 13.63 mmHg
- PAS descanso Patrón No Reductor 124.86 \pm 19.05 mmHg
- PAD descanso Patrón Reductor 57.94 \pm 8.744
- PAD descanso Patrón No Reductor 64.50 \pm 10.403

Tabla 25: Test de ANOVA para variables no categóricas de distribución normal según patrón no reductor.

Variables	F	Sig.
Edad en primera visita (años)	1.615	0.206
PAS media	0.345	0.558
PAD media	0.204	0.652
Frecuencia Cardiaca	0.016	0.900
Talla (cm)	0.009	0.924
Peso en Kg	0.012	0.914
Índice de Charlson	0.020	0.889
Hemoglobina	0.228	0.634
HB A1C(diabéticos)	1.206	0.275
Filtrado Glomerular (FGR estimado)	0.104	0.748
Ácido Úrico	0.004	0.947
Potasio	1.549	0.215
Urea	2.646	0.107
PAS 24h (media)	0.919	0.339
PAD 24h (media)	0.019	0.890
FP 24h (media)	0.062	0.803
PAS actividad (media)	0.983	0.323
PAD actividad (media)	1.512	0.221
FP actividad (media)	0.000	0.994
PAS descanso (media)	17.981	0.000
PAD descanso (media)	12.203	0.001
FP descanso (media)	1.187	0.278

Se aprecia que, como es lógico, la PA nocturna es mayor en aquellos que presentan un patrón no reductor, no apreciándose más diferencias en cuanto a las demás variables no categóricas de distribución normal.

En la tabla 27 se aprecia nuevamente que para el resto de variables no categóricas (aquellas de distribución no normal) no existe más diferencia que un menor porcentaje de disminución nocturna de la PAS y de la PAD, como resulta lógico por otra parte. De forma detallada las diferencias entre las reducciones de PAS y PAD nocturna en ambos grupos fueron:

- % Descenso PAS Patrón Reductor 18,17±19,64%
- % Descenso PAS Patrón No Reductor - 8,36±12,27%
- % Descenso PAD Patrón Reductor 21,11±20,19%
- % Descenso PAD Patrón No Reductor 9,04±15,47%

Tabla 26: Test no paramétricos para variables no categóricas de distribución anormal según patrón no reductor.

Variables	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Significado
% descenso PAS	214.000	6769.000	-8.516	0.000
% descenso PAD	652.000	7207.000	-6.710	0.000
Diámetro de AI	1662.500	2442.500	-2.153	0.031
FEVI (%)	2001.000	2821.000	-1.002	0.317
Índice de Barthel	1990.500	8095.500	-0.490	0.624
Ratio Albumina Creatinina	1771.000	6821.000	-0.383	0.702
Glucosa	2045.500	2865.500	-0.891	0.373
Sodio	2280.000	8835.000	0.000	1.000
Creatinina	2258.500	8813.500	-0.089	0.929
Índice de masa Corporal	2241.000	3061.000	-0.161	0.872
Perímetro abdominal	2212.000	3032.000	-0.281	0.779

En cuanto a variables categóricas únicamente la dislipemia mostró diferencias siendo más prevalente en aquellos con patrón no reductor de la PA (Tabla 28)

Tabla 27. Tabla de contingencia para variables categóricas según buen el patrón reductor de la PA ambulatoria.

Variables	Patrón Reductor	Patrón No Reductor	χ^2	P
Genero (Hombre/ Mujer)	55%/ 45%	41.2%/ 58.8%	2.271	0.091
Tabaquismo (Si/No)	10%/ 90%	4.4%/ 95.6%	1.696	0.178
Enolismo (Si/No)	15%/ 85%	8.8%/ 91.2%	1.234	0.205
HTA (SI/NO)	95%/5%	93.9%/ 6.1%	0.07	0.573
DM2 (SI/NO)	42.5%/ 57.5%	42.1%/ 57.9%	0.002	0.555
AF Cardiopatía (SI/NO)	7.5%/ 92.5%	12.4%/ 87.6%	0.715	0.3
Dislipemia (SI/NO)	70%/ 30%	46.5%/ 53.5%	6.564	0.008
FA (SI/NO)	45%/ 55%	51.8%/ 48.2%	0.54	0.291
Cardiopatía Isquémica (SI/NO)	12.5%/ 87.5%	17.5%/ 82.5%	0.554	0.318
Valvulopatía(SI/NO)	20%/ 80%	25.4%/ 74.6%	0.48	0.322
Insuficiencia Renal Crónica(SI/NO)	35%/ 65%	32.5%/ 67.5%	0.087	0.456
Arteriopatía Periférica (SI/NO)	22.5%/ 77.5%	21.1%/ 78.9%	0.037	0.504
Enfermedad Cerebrovascular(SI/NO)	15%/ 85%	15.8%/ 84.2%	0.014	0.565
Etiología IC HTA(SI/NO)	85%/ 15%	90.4%/9.6%	0.863	0.256
Soporte Familiar(SI/NO)	100%/0%	97.2%/2.8%	1.031	0.416
Residencia(SI/NO)	16.7%/ 83.3%	6.6%/ 93.4%	3.272	0.075
HVI ECG(SI/NO)	40%/ 60%	38.1%/ 61.9%	0.047	0.486
Cardiomegalia RX (SI/NO)	61.5%/ 38.5	66.4%/ 33.6%	0.292	0.363
Deterioro Cognitivo(SI/NO)	88.6%/ 11.4%	77.7%/ 22.3%	1.937	0.121
Dependencia(SI/NO)	34.2%/ 65.8%	43.6%/ 56.4%	1.036	0.205
ICFEP(SI/NO)	75%/ 25%	76.8%/23.2%	0.052	0.488

5.3.2 Prevalencia de HTA enmascarada en IC, y factores relacionados.

En cuanto a la concordancia de control ambulatorio y control en consulta clásicamente sean definido 4 grupos de pacientes como puede apreciarse en la figura 19. Clásicamente se ha relacionado la HTA enmascarada con un supuesto peor pronóstico de las ECV.

La distribución según estos cuatro grupos se muestra en el siguiente gráfico.

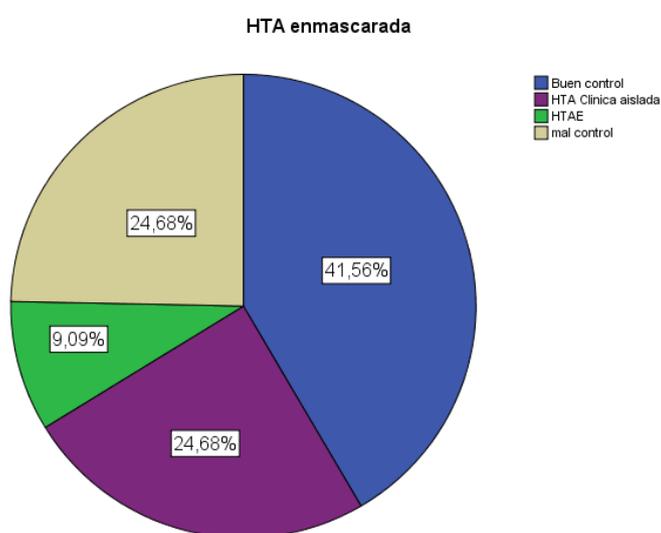


Figura 19: Prevalencia de HTA enmascarada y otras situaciones de discordancia/ concordancia entre control ambulatorio y clínico.

En la tabla 29 se aprecian las variables no categóricas de distribución normal que mostraron diferencias en el test de ANOVA, básicamente se apreciaron cifras de PA clínica, así como cifras de PA obtenidas por MAPA, que fueron menores en aquellos con HTA enmascarada. No se apreció ninguna otra diferencia para las variables analizadas en la tabla de ANOVA ni en las variables no categóricas de distribución no normal (Tabla 30).

Tabla 28. Test de ANOVA para variables no categóricas de distribución normal según presencia de HTAE

Variables	F	Sig.
Edad en primera visita (años)	2.114	0.148
PAS media	5.030	0.026
PAD media	4.931	0.028
Frecuencia Cardiaca	0.238	0.627
Talla (cm)	2.350	0.127
Peso en Kg	0.003	0.957
Índice de Charlson	0.730	0.394
Hemoglobina	0.957	0.329
HB A1C(diabéticos)	2.385	0.126
Filtrado Glomerular (FGR estimado)	1.479	0.226
Ácido Úrico	0.086	0.769
Potasio	0.280	0.597
Urea	0.381	0.538
PAS 24h (media)	21.115	0.000
PAD 24h (media)	8.931	0.003
FP 24h (media)	0.890	0.347
PAS actividad (media)	15.559	0.000
PAD actividad (media)	8.701	0.004
FP actividad (media)	0.130	0.719
PAS descanso (media)	20.941	0.000
PAD descanso (media)	15.192	0.000
FP descanso (media)	1.606	0.207

De forma detallada:

- PAS clínica (media y DE) NO HTAE 138.49 ± 19.67 mmHg
- PAS clínica (media y DE) HTAE 126.43 ± 12.97 mmHg
- PAD clínica (media y DE) NO HTAE 75.4 ± 11.30 mmHg
- PAD clínica (media y DE) HTAE 68.4 ± 10.69 mmHg
- PAS 24 H (media y DE) NO HTAE 122.38 ± 15.42 mmHg
- PAS 24 H (media y DE) HTAE 142.30 ± 11.3 mmHg
- PAD 24 H (media y DE) NO HTAE 65.34 ± 9.10 mmHg
- PAD 24 H (media y DE) HTAE 73.28 ± 12.86 mmHg
- PAS día (media y DE) NO HTAE 124.66 ± 16.24 mmHg
- PAS día (media y DE) HTAE 142.29 ± 12.45 mmHg
- PAD día (media y DE) NO HTAE 67.87 ± 9.73 mmHg
- PAD día (media y DE) HTAE 76.47 ± 15.09 mmHg
- PAS noche (media y DE) NO HTAE 119.31 ± 17.81 mmHg
- PAS noche (media y DE) HTAE 142.82 ± 16.53 mmHg
- PAD noche (media y DE) NO HTAE 68.15 ± 13.4 mmHg
- PAD noche (media y DE) HTAE 73.11 ± 14.53 mmHg

Tabla 29. Test no paramétricos para variables no categóricas de distribución anormal según presencia de HTAE.

Variables	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Significado
Índice de masa Corporal	813.0	10683.0	-1.050	0.294
Perímetro abdominal	817.5	922.5	-1.023	0.306
Creatinina	774.0	10644.0	-1.296	0.195
Sodio	800.5	10670.5	-1.137	0.255
Glucosa	846.5	10576.5	-0.801	0.423
Ratio Albumina Creatinina	482.5	8610.5	-1.262	0.207
Índice de Barthel	800.0	9845.0	-1.014	0.311
FEVI (%)	817.5	10408.5	-0.948	0.343
Diámetro de AI	774.5	10090.5	-1.148	0.251
% descenso PAS	883.0	988.0	-0.610	0.542
% descenso PAD	886.5	991.5	-1.050	0.294

En cuanto a las variables categóricas la tabla de contingencia (tabla 31) únicamente mostró que en pacientes con enfermedad arterial periférica la prevalencia de HTAE era mucho mayor.

Tabla 30. Tabla de contingencia para variables categóricas según presencia de HTAE.

Variables	HTAE	No HTAE	χ^2	p
Genero (Hombre/ Mujer)	45%/55%	52%/ 48%	0.024	0.554
Tabaquismo (Si/No)	5%/95%	14%/86%	3.412	0.332
Enolismo (Si/No)	9%/90%	21%/79%	2.340	0.505
HTA (SI/NO)	94%/6%	100%/0%	0.956	0.414
DM2 (SI/NO)	40%/60%	64%/36%	3.077	0.072
AF Cardiopatía (SI/NO)	11%/89%	15%/85%	0.236	0.438
Dislipemia (SI/NO)	54%/46%	36%/64%	1.761	0.148
FA (SI/NO)	49%/51%	57%/43%	0.624	0.891
Cardiopatía Isquémica (SI/NO)	84%/16%	79%/21%	4.420	0.352
Valvulopatía(SI/NO)	76%/24%	79%/21%	1.147	0.950
Insuficiencia Renal Crónica(SI/NO)	58%/52%	64%/36%	5.521	0.137
Arteriopatía Periférica (SI/NO)	79%/21%	21%/79%	10.532	0.032
Enfermedad Cerebrovascular (SI/NO)	84%/16%	86%/14%	0.596	0.897
Etiología IC HTA(SI/NO)	74%/26%	71%/29%	0.755	0.860
Soporte Familiar(SI/NO)	98%/2%	100%/0%	0.333	0.732
Residencia(SI/NO)	10%/90%	0%/100%	1.256	0.243
HVI ECG(SI/NO)	37%/63%	50%/50%	0.851	0.269
Cardiomegalia RX(SI/NO)	65%/35%	64%/36%	0.004	0.581
Deterioro Cognitivo(SI/NO)	21%/79%	93%/7%	1.528	0.194
Dependencia(SI/NO)	42%/58%	29%/71%	1.020	0.237
ICFEP(SI/NO)	77%/23%	71%/29%	0.204	0.433

5.3.3 Prevalencia de HTA Nocturna en IC, y factores relacionados.

Finalmente un 45,45% presentaba HTA nocturna, definida como cifras de PA ambulatoria en periodo nocturno \geq 120 mmHg de PAS o 70 mmHg de PAD.

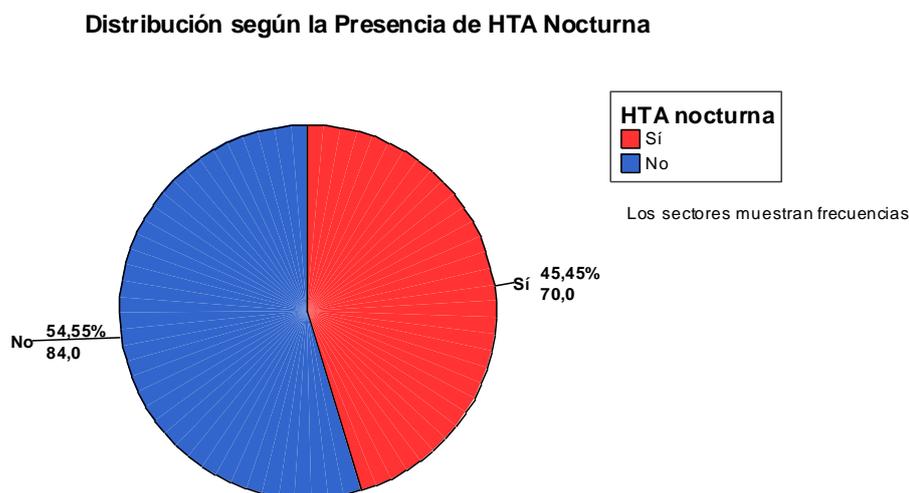


Figura 20: Distribución según la presencia de HTA nocturna.

Las tablas 32 y 33 muestran las características diferenciales en cuanto a variables cuantitativas del registro. Básicamente los pacientes con HTA nocturna presentaban una PAS y PAD clínica media mayor Así como una PAS y una PAD media durante el periodo de descanso mayor en los sujetos con HTA nocturna. De forma detallada:

- PAS clínica media NO HTAN 130.12 ± 17.73 mmHg
- PAS clínica Media HTAN 143.45 ± 18.86 mmHg
- PAD clínica media NO HTAN $72,44 \pm 11,26$ mmHg
- PAD clínica Media HTAN $76,69 \pm 11,21$ mmHg
- PAS MAPA descanso Media No HTAN 105.63 ± 9.48 mmHg
- PAS MAPA descanso media HTAN 134.01 ± 14.45 mmHg
- PAD MAPA descanso Media No HTAN 55.96 ± 6.6 mmHg
- PAD MAPA descanso media HTAN 68.45 ± 9.5 mmHg

Tabla 31. Test de ANOVA para variables no categóricas de distribución normal según presencia de HTAN

Variables	F	Sig.
Edad en primera visita (años)	0,003	0,955
PAS media	20,221	0,000
PAD media	5,460	0,021
Frecuencia Cardiaca	0,403	0,527
Talla (cm)	0,913	0,341
Peso en Kg	0,768	0,382
Índice de Charlson	0,565	0,454
Hemoglobina	0,000	0,982
HB A1C(diabéticos)	1,441	0,233
Filtrado Glomerular (FGR estimado)	1,779	0,188
Ácido Úrico	0,398	0,529
Potasio	1,954	0,164
Urea	0,363	0,549
PAS 24h (media)	167,153	0,000
PAD 24h (media)	66,287	0,000
FP 24h (media)	2,450	0,120
PAS actividad (media)	101,494	0,000
PAD actividad (media)	39,816	0,000
FP actividad (media)	1,932	0,167
PAS descanso (media)	194,326	0,000
PAD descanso (media)	84,497	0,000
FP descanso (media)	2,207	0,140

Asimismo se apreció un menor porcentaje descenso de la PA nocturna en aquellos con HTA nocturna. No se apreciaron otras características diferenciales.

% de descenso nocturno de la PAS NO HTAN	9.75 %
% de descenso nocturno de la PAS HTAN	-0.60 %
% de descenso nocturno de la PAD HTAN	13.83%
% de descenso nocturno de la PAD HTAN	5.05%

Tabla 32: *Test no paramétricos para variables no categóricas de distribución anormal según presencia de HTAN*

Variabes	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Significado
Índice de masa Corporal	2538,000	6108,000	-1,459	0,145
Perímetro abdominal	2476,000	6046,000	-1,686	0,092
Creatinina	2854,000	6424,000	-0,312	0,755
Sodio	2481,500	4966,500	-1,677	0,093
Glucosa	2562,500	5047,500	-1,370	0,171
Ratio Albumina Creatinina	2060,500	4013,500	-1,144	0,253
Índice de Barthel	2611,500	5932,500	-1,003	0,316
FEVI (%)	2452,500	4798,500	-1,497	0,134
Diámetro de AI	2560,500	4838,500	-0,833	0,405
% descenso PAS	1814,000	5384,000	-4,087	0,000
% descenso PAD	1938,000	5508,000	-3,637	0,000

En cuanto a las diferencias observadas en variables categóricas, se apreció que aquellos pacientes con IC e HTA Nocturna presentaban una menor frecuencia de DM y menor frecuencia de HTA como causa de IC (Tabla 34).

Tabla 33. Tabla de contingencia para variables categóricas según presencia de HTAN.

Variables	HTAN	No HTAN	χ^2	p
Genero (Hombre/ Mujer)	49%/51%	42%/58%	0.736	0.246
Tabaquismo (Si/No)	4%/96%	7%/93%	0.566	0.346
Enolismo (Si/No)	10%/90%	11%/89%	0.021	0.550
HTA (SI/NO)	91%/9%	96%/4%	1.735	0.166
DM2 (SI/NO)	31%/69%	51%/49%	6.113	0.010
AF Cardiopatía (SI/NO)	11%/89%	12%/88%	0.008	0.566
Dislipemia (SI/NO)	57%/43%	49%/51%	1.163	0.192
FA (SI/NO)	59%/41%	48%/52%	1.837	0.116
Cardiopatía Isquémica (SI/NO)	19%/81%	14%/86%	0.516	0.308
Valvulopatía(SI/NO)	21%/79%	24%/76%	0.474	0.310
Insuficiencia Renal Crónica(SI/NO)	33%/67%	33%/67%	0.004	0.544
Arteriopatía Periférica (SI/NO)	23%/77%	20%/80%	0.156	0.421
Enfermedad Cerebrovascular (SI/NO)	10%/90%	20%/80%	3.042	0.063
Etiología IC HTA(SI/NO)	19%/81%	5%/95%	7.145	0.007
Soporte Familiar(SI/NO)	97%/3%	99%/1%	0.636	0.411
Residencia(SI/NO)	9%/91%	9%/91%	0.019	0.558
HVI ECG(SI/NO)	34%/66%	42%/58%	0.996	0.203
Cardiomegalia RX(SI/NO)	65%/35%	65%/35%	0.007	0.535
Deterioro Cognitivo(SI/NO)	17%/83%	18%/82%	0.013	0.540
Dependencia(SI/NO)	46%/54%	37%/63%	1.290	0.167
ICFEP(SI/NO)	75%/25%	77%/23%	0.118	0.439

5.3.4 Características de los pacientes con buen control de PA Clínica

En nuestro registro observamos que la mitad de los pacientes presentaba cifras de PA clínica bien controlada, definida como PAS <140 mmHg y PAD < 90 mmHg.

En cuanto a las características diferenciales de los pacientes con buen control clínico de la PA, presentaban cifras de PAS y PAD clínicas inferiores, cifras más elevadas de urea, y mayores cifras de FC en la MAPA (Tabla 35 y 36). De forma detallada:

- PAS (media y DE) Buen control 123.64±11.43 mmHg
- PAS (media y DE) Mal control 153.89±13.19 mmHg
- PAD (media y DE) Buen control 71.39±10.75 mmHg
- PAD (media y DE) Mal control 78.80 ±10.89 mmHg
- Urea (Media y DE) Buen control 61,2±11,4 mg/dL
- Urea (Media y DE) Mal control 58,5±13,2 mg/dL
- FC 24H (media y DE) Buen control 71±13 LPM
- FC 24H (media y DE) Mal control 69±14 LPM
- FC Día (media y DE) Buen control 73±14 LPM
- FC Día (media y DE) Mal control 72±11 LPM

Tabla 34: Test de ANOVA para variables no categóricas de distribución normal según buen control de la PA clínica.

Variables	F	Sig.
Edad en primera visita (años)	,113	,737
PAS media	232377.000	,000
PAD media	17918.000	,000
Frecuencia Cardiaca	,115	,735
Talla (cm)	,043	,836
Peso en Kg	,687	,408
Índice de Charlson	,042	,838
Hemoglobina	2971.000	,088
HB A1C(diabéticos)	,002	,962
Filtrado Glomerular (FGR estimado)	,159	,691
Ácido Úrico	2849.000	,093
Potasio	,759	,385
Urea	28381.000	,000
PAS 24h (media)	8045.000	,005
PAD 24h (media)	,834	,363
FP 24h (media)	26961.000	,000
PAS actividad (media)	6161.000	,014
PAD actividad (media)	,345	,558
FP actividad (media)	14825.000	,000
PAS descanso (media)	,795	,374
PAD descanso (media)	3070.000	,082
FP descanso (media)	,113	,737

Tabla 35: Test no paramétricos para variables no categóricas de distribución anormal según buen control de PA clínica.

Variables	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Significado
% descenso PAS	2781.500	5784.500	-0.662	0.508
% descenso PAD	2621.500	5624.500	-1.240	0.215
Diámetro de AI	2477.500	5252.500	-1.259	0.208
FEVI (%)	2867.500	5717.500	-0.074	0.941
Índice de Barthel	2734.500	5509.500	-0.015	0.988
Ratio Albumina Creatinina	1999.000	4144.000	-1.470	0.142
Glucosa	2601.000	5527.000	-1.186	0.236
Sodio	2724.500	5727.500	-0.874	0.382
Creatinina	2807.000	5810.000	-0.570	0.569
Índice de masa Corporal	2772.000	5775.000	-0.696	0.487
Perímetro abdominal	2938.000	5941.000	-0.096	0.924

Finalmente los pacientes con mal control presentaron una mayor prevalencia de HTA y un mayor porcentaje de institucionalizados (Tabla 37)

Tabla 36: Tabla de contingencia para variables categóricas según buen control de PA clínica.

Variables	Buen control	Mal control	χ^2	P
Genero (Hombre/ Mujer)	49.4%/ 50.6%	40.3%/ 59.7%	1.287	0.165
Tabaquismo (Si/No)	6,5%/ 93,5%	5.2%/ 94.8%	0.118	0.5
Enolismo (Si/No)	7.8%/ 92.2%	13%/ 87%	1.116	0.215
HTA (SI/NO)	89.6%/ 10.4%	98.7%/ 1.3%	5.78	0.017
DM2 (SI/NO)	41.6%/ 58.4%	42.9%/ 57.1%	0.027	0.5
AF Cardiopatía (SI/NO)	10.5%/ 89.5%	11.7%/ 88.3%	0.052	0.512
Dislipemia (SI/NO)	53.2%/ 46.8%	51.9%/ 48.1%	0.026	0.5
FA (SI/NO)	55.8%/ 44.2%	44.2%/55.8%	2.104	0.099
Cardiopatía Isquémica (SI/NO)	20.8%/ 79.2%	11.7%/ 88.3%	2.34	0.095
Valvulopatía(SI/NO)	23.4%/ 76.6%	24.7%/ 75.3%	0.036	0.5
Insuficiencia Renal Crónica(SI/NO)	29.9%/ 70.1%	36.4%/63.6%	0.733	0.247
Arteriopatía Periférica (SI/NO)	20.8%/ 79.2%	22.1%/ 77.9%	0.039	0.5
Enfermedad Cerebrovascular (SI/NO)	10.4%/ 89.6%	20.8%/ 79.2%	3.159	0.059
Etiología IC HTA(SI/NO)	84.4%/ 15.6%	93.5%/6.5%	3.24	0.06
Soporte Familiar(SI/NO)	95.9%/ 4.1%	100%/0%	2.938	0.13
Residencia(SI/NO)	4.2%/ 95.8%	14.3%/ 85.7%	4.37	0.034
HVI ECG(SI/NO)	38.2%/ 61.8%	39%/ 61%	0.01	0.526
Cardiomegalia RX(SI/NO)	64.8%/ 35.2%	65.3%/34.7%	0.005	0.541
Deterioro Cognitivo(SI/NO)	17.4%/82.6%	21.7%/ 78.3%	0.414	0.334
Dependencia(SI/NO)	40.5%/ 59.5%	41.9%/ 58.1%	0.028	0.5
ICFEP(SI/NO)	77.3%/ 22.7%	24.7%/ 75.3%	0.085	0.46

6. DISCUSIÓN

6. Discusión general:

La relación entre IC e HTA es incuestionable, se conoce que el 75% de los sujetos con IC tienen antecedentes de HTA (1). Los datos con respecto a los valores de PA en prevención de IC nos muestran que un tratamiento farmacológico para reducir las cifras de PA en HTA reduce en un 46% el riesgo de desarrollar IC. Estudios realizados en pacientes con IC han demostrado que cifras de PA clínica más bajas se relacionan con un peor pronóstico (16), hecho que ha sido corroborado por nuestro grupo en pacientes con IC ingresados en servicios de Medicina Interna (23).

Por otra parte, sabemos que la medición de PA mediante MAPA mejora la precisión y reproducibilidad de dicha medición (31) Por ello, en los últimos años, numerosos estudios han valorado la correlación de las cifras de PA y de los patrones circadianos con el pronóstico CV en pacientes hipertensos, demostrándose una relación directa entre un patrón no depresor, así como la existencia de HTAN y peor pronóstico CV (65-68). Desafortunadamente los datos disponibles al respecto en pacientes con IC son escasos y siempre referidos a análisis de grupos de pacientes que no reflejan las características de los pacientes que habitualmente ingresan por la IC.

El diseño de este estudio pretende acercarse a esta realidad, para lo cual se ha elaborado un registro para el análisis de un grupo de pacientes con IC dados de alta de un servicio de medicina interna al que habían ingresado por una descompensación de su enfermedad y que, una vez dados de alta, se encuentran en fase de estabilidad clínica.

La principal aportación del presente estudio, es el hallazgo de que un patrón circadiano de la PA en la MAPA de 24 horas, con una reducción < 10%, durante el periodo de descanso, de las cifras de PA (PATRÓN NO REDUCTOR) se asocia a un mayor número de Hospitalizaciones por IC y mayor mortalidad en pacientes con IC, tal y como podemos observar en la Figura 16 y en la Tabla 18. Debemos recordar que este patrón corresponde a lo que sería la suma de los NONDIPPERS y los RISERS tradicionalmente

reconocidos, que en nuestro estudio han sido agrupados por el escasísimo número de RISERs. Nuestros hallazgos indican, además, que dicho patrón ese comporta como un marcador de peor pronóstico y no un factor de riesgo “per se”. Este aspecto solo había sido estudiado hasta el momento de forma parcial, tal y como se describe más adelante.

En nuestro estudio apreciamos además, que aquellos pacientes con patrón circadiano con ausencia de depresión nocturna de la PA, y que tendrán peor pronóstico, no presentan más características diferenciales específicas que mayor prevalencia de dislipemia, y aquellas, características propias de la MAPA, que les definen, respecto a aquellos que no lo presentan. Por tanto, esta situación nos podría ayudar a distinguir, a un grupo de pacientes que presentan un peor pronóstico a pesar de presentar características similares.

No obstante, no podemos afirmar que los pacientes con patrón no depresor tengan mayor prevalencia de dislipemia, dado que en el presente estudio no se incluyó una recogida de datos respecto a parámetros lipídicos, debido a que los estudios disponibles no han mostrado beneficio en la reducción de Colesterol LDL en pacientes con IC (118, 119).

Por último, si un patrón sin depresión nocturna de la PA es un marcador y no un factor de riesgo, esta situación no sería susceptible de ninguna intervención terapéutica. La explicación se debería, probablemente, a características que no conocemos bien y que merecen nuevos estudios.

6.1 Discusión del análisis de los pacientes seleccionados y de la metodología:

Cuando nos planteamos este proyecto de investigación creímos importante asegurar que los pacientes tuvieran un diagnóstico cierto de IC, y que por otra parte sus características fueran, en la medida de lo posible, lo más parecidas a las de los pacientes que ingresan habitualmente por este motivo.

En cuanto al primer punto, uno de los aspectos importantes, desde el punto de vista metodológico, es haber seleccionado únicamente a pacientes con que habían requerido una hospitalización previa. De esta manera, nos aseguramos incluir única y exclusivamente, a pacientes con un diagnóstico de certeza de insuficiencia cardiaca.

Por otra parte, en cuanto al segundo punto, es decir incluir pacientes que presentaran características similares a los que son vistos habitualmente, es decir lo que se conoce como pacientes “del mundo real”, era muy importante determinar si las características de dichos pacientes eran similares a las de aquellos que habitualmente ingresan por IC (118-119) y particularmente a aquellos ingresados en servicios de Medicina Interna en España (120-124).

Los pacientes con IC “del mundo real”, tal y como describen estos artículos, a diferencia de los que habitualmente son incluidos en ensayos clínicos realizados en IC, presentan determinadas características específicas. Son de mayor edad, el porcentaje de mujeres es similar al de hombres (cuando habitualmente en los ensayos existe un mayor porcentaje de hombres), presentan una mayor prevalencia de hipertensión como causa de la IC, y un mayor número de comorbilidades.

En cuanto a los pacientes que incluimos en este estudio, tal y como se discute en el siguiente apartado, coinciden en sus características con aquellos pacientes que podríamos denominar “del mundo real”. Además, los 154 pacientes de nuestro estudio han sido seleccionados en 17 centros diferentes, repartidos todos ellos a lo largo de toda la geografía española. Ello hace que

los resultados sean de mayor validez que si todos los pacientes hubieran sido seleccionados en un solo centro.

Creemos que estos aspectos pueden constituir una fortaleza del estudio por tratarse de un estudio multicéntrico en pacientes con una patología tan prevalente como la IC y con pacientes de características similares a los que habitualmente son ingresados en nuestros centros.

Sin embargo, el hecho de seleccionar pacientes que fueran capaces de someterse a una MAPA hace que la prevalencia de deterioro cognitivo en nuestro estudio fuera baja (19,57% todos ellos con deterioro leve) dado que ~~los~~ ~~pacientes~~ debían necesariamente comprender el propósito de la prueba. Tan solo el 33,87% presentaba una dependencia leve, y ninguna dependencia grave. Solo este tipo de pacientes son adecuados para someterse a una MAPA.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, la más importante podría ser el número de pacientes incluidos probablemente debido a la no disponibilidad de la MAPA en todos los centros. Sin embargo, en base al cálculo muestral realizado, el número de pacientes reclutados parece suficiente para una valoración inicial de este aspecto. Otras posibles limitaciones son, el tiempo de seguimiento limitado a un año y el hecho de que se seleccionaron pacientes en estadios no avanzados de IC. Cabe recordar que el 68,18% de los pacientes estaban en clase funcional II de la NYHA, y solo un 19,48% en clase funcional III. Este sesgo puede ser debido a las características del estudio, que seleccionaba pacientes estables capaces de acudir a consultas y de realizarse una MAPA.

Además de estas limitaciones, hay que tener en cuenta que, a pesar de que todos los pacientes dispusieran de ecocardiograma, esta exploración no fue realizada por el mismo facultativo. Disponíamos de los datos aportados por las exploraciones realizadas por los cardiólogos de cada centro, lo que limita necesariamente los datos disponibles por la variabilidad inter e intra observador propia de la ecocardiografía. A pesar de ello, los datos disponibles son

característicos de ecocardiografía en pacientes con ICFEP que constituían casi el 80% de la muestra. Así por ejemplo la media de diámetro de aurícula izquierda fue de 38,41 mm que se corresponde con dilatación, y en aquellos pacientes en los que estaba disponible el grosor relativo de pared (n 62) la cifra media fue de 49% que se corresponde con datos de remodelado concéntrico de VI.

Por otra parte cabe añadir que los datos disponibles en péptidos natriuréticos así como de troponinas son escasos y no permiten incluirlos en el análisis. Esto es así dado que ~~dado~~ que estas determinaciones no se realizaban en la práctica clínica habitual, en el momento en el que se realizó la inclusión de los pacientes.

Creemos sin embargo que a pesar de estas limitaciones los resultados de nuestro estudio siguen teniendo valor al ajustarse a la realidad de nuestro ejercicio clínico diario.

6.2. Discusión del análisis de los resultados de las variables sociodemográficas, antropométricas y comorbilidades.

Tal y como hemos comentado, pretendíamos que los pacientes reclutados en nuestro estudio fueran lo mas similares a aquellos que habitualmente ingresan por IC. Por ello en este apartado repasamos las características de nuestras pacientes comparándolas con las de otras series más amplias que pueden ser consideradas como características generales de pacientes con IC.

La edad media de los pacientes era de 76,77 años, ello coincide con la edad media reportada en otras series publicadas recientemente. Por ejemplo los resultados publicados del registro OPTIMIZE HF, que incluyó un total de 48.612 ingresados por IC (120) nos muestran una edad media de 73 años. Por otra parte, Golwala y cols en un reciente estudio en el que analizaban la remisión a rehabilitación cardiaca en 105.619 ingresos por IC encuentran una edad media de 74 años (121). De forma similar en nuestro estudio se apreció un porcentaje similar de hombres y mujeres (45%/55%) tal y como sucede en los artículos mencionados (120,121).

En cuanto al peso las cifras medias en nuestro estudio fueron de 76,92 kg, y en cuanto al IMC la media fue de 29,89 kg/m². Estas cifras son comparables a las reportadas en otros estudios como los del Registro RICA donde se observa un peso medio de 76 kg, y un IMC medio de 28,4% (125)

Sin embargo, observamos que el porcentaje de pacientes hipertensos (94%) es superior al que muestran estas series, lo que parece lógico al tratarse de un estudio que analiza el papel de la MAPA en estos pacientes, lo que puede haber constituido un sesgo de selección. No obstante no debemos olvidar que datos procedentes de otros estudios realizados en grupos de pacientes con IC procedentes de servicios de medicina interna en España muestran un porcentaje de HTA similar en pacientes con IC del 86%-87% (122-124,126).

En cuanto a la causa de la IC, cabe destacar que el porcentaje de pacientes con cardiopatía hipertensiva en nuestro estudio fue del 74%, mientras que en los estudios mencionados estuvo entre el 27% y el 57% (126-127), lo que va a favor de un cierto grado de sesgo de selección, probablemente debido a que la realización de una MAPA era condición de inclusión en el registro.

Con respecto a otras características de nuestros pacientes cabe destacar que al igual que otras series en España nuestros pacientes presentan un menor porcentaje de cardiopatía isquémica y un elevado porcentaje de FA. El bajo porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica puede estar justificado por el sesgo de selección hacia pacientes con HTA, y por que los pacientes con cardiopatía isquémica habitualmente ingresan en cardiología. En cuanto a la FA el porcentaje de pacientes en nuestro estudio es del 51% y de forma similar en el registro RICA es del 41% (128) y en el estudio UMIPIC del 60% (129).

Por último cabe destacar que al igual que en otras series publicadas los pacientes que ingresan por IC son pacientes con importante comorbilidad, Además de los datos ya mencionados previamente cabe destacar que en nuestro estudio el porcentaje de DM fue del 42.2%% mientras en el registro RICA es del 48% (128) y en el estudio UMIPIC del 44% (129). Con respecto a la dislipemia en nuestro estudio lo presentaban un 52.6% mientras que en el registro RICA fue del 50% (129) y en el estudio UMIPIC del 40% (129). El número de pacientes con enfermedad arterial periférica fue del 24 % mientras en el estudio UMIPIC fue del 8.9% (129). En cuanto al número de pacientes con enfermedad vascular cerebral fue del 15.58% mientras en el estudio UMIPIC fue del 12.4% (129). Por último en nuestro estudio un 44% de los pacientes presentaban IRC, y del mismo modo este porcentaje fue del 48% en el registro RICA (128) y del 41% en el estudio UMIPIC (129).

Podemos concluir por tanto que tanto en cuanto que os pacientes del registro DICUMAP, de forma similar a los de series más amplias publicadas en nuestro país y fuera de nuestro país, son habitualmente pacientes ancianos,

con un porcentaje similar de hombres y mujeres, y como sucede con los pacientes ingresados con IC que ingresan habitualmente en servicios de Medicina interna son pacientes con IC de causa preferentemente hipertensiva, y con número importante de comorbilidades.

6.3. Discusión del análisis de los resultados de la MAPA

La importancia de determinados patrones de PA obtenida por MAPA, con un menor descenso nocturno de las cifras de PA, e incluso con cifras de PA nocturna elevadas (patrones circadianos alterados o HTAN) es que se han relacionado con un aumento de la mortalidad cardiovascular (65,66). Sin embargo dicha relación ha sido descrita en sujetos hipertensos, en ocasiones con prediabetes (67) o dislipemia (68), pero los datos son escasos en pacientes con ECV, y aun más en pacientes con IC. Aún más, los datos referentes a la prevalencia de patrones circadianos anómalos son escasos en pacientes con IC.

De los datos de nuestro estudio podemos concluir que la mayor parte de los pacientes presenta un patrón no reductor de la PA (74,02%). De forma similar, el estudio de Mallion (93) muestra un 78% de sujetos con patrón no reductor de la PA, y de la misma manera en el estudio de Kastrup (95) este porcentaje es del 65%.

Asimismo, son escasos los datos disponibles respecto a la prevalencia de HTAN en pacientes con IC. Nuestros datos muestran un 45,45%. De forma similar el estudio de Mallion (93) nos muestra una prevalencia del 42% con HTA nocturna.

Uno de los resultados más interesantes es el hecho de que el análisis de las características de los pacientes con estas alteraciones nos indica que, al menos en esta muestra de pacientes, las únicas diferencias entre los sujetos con patrón depresor y aquellos que no lo presentan, son la mayor prevalencia de diagnóstico de DLP en aquellos con patrón no depresor y las características de la MAPA que definen el patrón no depresor. Con respecto a la mayor prevalencia del diagnóstico de DLP, los hallazgos son similares a los hallados en sujetos hipertensos sin ECV (68) aunque no disponemos de datos en sujetos con IC, y por lo tanto dichos datos deberán necesariamente ser evaluados en nuevos estudios. Más aún si cabe cuando en este estudio no dispusimos de parámetros lipídicos por las razones ya expuestas

Por otra parte en cuanto a las diferencias entre sujetos con HTAN y aquellos sin esta característica, fueron fundamentalmente que aquellos pacientes con IC e HTA Nocturna presentaban una menor frecuencia de DM y menor frecuencia de HTA como causa de IC, además de las características de las medidas de la MAPA que definen la presencia de una HTAN.

La importancia de estos hallazgos radica en que, hasta este momento, los datos al respecto son muy escasos y que no disponíamos de datos respecto a las características propias de pacientes en esta situación.

6.4 Discusión de los resultados de la MAPA como factor pronóstico

En nuestro estudio observamos una tasa de reingreso-muerte de 16,8%, que es superior a los observados en algunos ensayos clínicos como el I-Preserve (104), y similar a otros estudios (120-124).

Al contrario de lo que sucede en sujetos hipertensos sin ECV, se ha descrito en IC un efecto paradójico que también hemos observado en nuestros pacientes. Se da pues en la IC una relación paradójica con peor pronóstico en aquellos pacientes que tenían una PA más baja al ingreso (23). Así pues, es importante tener en cuenta que instrumento, y que elementos de la medida de la PA pueden ser considerados como realmente de valor pronóstico, por ello nos decidimos por la MAPA.

En nuestro estudio analizamos la influencia de los diferentes parámetros obtenidos por MAPA en el pronóstico de la IC. Ni la presencia de HTAE ni los cuartiles de PAS, ni de PAD, en cada uno de los 3 periodos medidos alcanzó significación, en cuanto a determinar peor pronóstico. El único parámetro que fue significativo fue el patrón circadiano NO DEPRESOR

Los diferentes estudios publicados describen a la HTAN y al patrón no depresor de la PA como un marcador y asimismo un factor pronóstico predictor de ECV. Debemos recordar, sin embargo, que un análisis detenido de dichos artículos, nos muestra que esta situación se produce en registros y series donde la ECV es sistemáticamente excluida, o no afecta a más de un 15% de los pacientes estudiados (69-71,75-77). De ahí la importancia de nuestro estudio ya que los datos disponibles del papel pronóstico de estos parámetros obtenidos en MAPA, en pacientes con ECV establecida, son muy escasos.

Además de este aspecto, creemos que otro aspecto muy importante de este estudio es que por primera vez, se analiza el valor pronóstico de la MAPA en una población con ECV secundaria a HTA que presenta edad avanzada y comorbilidades. Este aspecto no había sido estudiado hasta el momento actual, ni en IC ni en una población de estas características.

6.6 Comparación de estos datos con los ya conocidos

Tan solo 2 estudios hasta el momento actual han valorado la influencia y el valor de los datos obtenidos mediante la medida de la PA por medio de la MAPA en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca. Nuestro estudio es con diferencia el que más pacientes ha incluido hasta el momento y el que ha incluido pacientes similares a los “del mundo real”. Nuestros datos indican que el presentar un patrón no depresor nocturno se comporta como un marcador de mal pronóstico en pacientes con IC.

De los datos disponibles, el estudio de Canesin (100) nos muestra una mayor mortalidad entre los pacientes con cifras en MAPA de PAS media $< 105\text{mmHg}$ que aquellos con PAS $\geq 105\text{mmHg}$. No obstante, este estudio fue realizado en tan solo en 38 pacientes con clase funcional 4 de la NYHA, por lo que el número de pacientes de este estudio y el pertenecer todos ellos a CF 4 limita claramente sus resultados.

En el estudio de Shin (101) se analizan los valores de MAPA en 118 pacientes (todos ellos varones con IC por DS) comprobándose que el patrón no reductor se relacionaba con un mayor riesgo de muerte y reingresos por IC después de un seguimiento de 4 años. En este estudio el patrón reductor de la PA se comporta como un factor de riesgo, como la CF, probablemente porque a diferencia de nuestro estudio se realizó un seguimiento más largo, sin embargo en nuestro estudio los pacientes son mas similares a los que se ven habitualmente en el mundo real, por lo que los datos del estudio de Shin podrían ser mas aplicables a pacientes más jóvenes con IC por DS.

Dado que los datos disponibles en el momento actual, se refieren únicamente a pacientes con IC avanzada, o a varones con IC por DS, nuestro estudio es el primero en valorar el valor pronóstico de la MAPA en pacientes ancianos con IC y comorbilidad. Hemos demostrado, por tanto, en este grupo de pacientes que son los que más ingresos por IC precisan, que tener un patrón circadiano de la PA sin reducción nocturna es predictor de un mayor número de reingresos y de muerte por IC.

7. CONCLUSIONES

7.1 Conclusiones:

El objetivo primario de esta tesis fue identificar si los valores de la PA obtenido por MAPA (PAS y PAD en 24 h, actividad y descanso, patrones circadianos, y presencia de HTAE e HTAN) son un marcador de mal pronóstico, siendo además factor de riesgo independiente, valorado como reingreso hospitalario y/o muerte cardiovascular o global, en el plazo de 1 año. A este respecto concluimos que:

- Un patrón circadiano no reductor de la PA en la MAPA de 24 horas, (con una reducción < 10%, durante el periodo de descanso) se asocia a un mayor número de hospitalizaciones por IC y a una mayor mortalidad en pacientes con IC.
- Ni la presencia de HTAE ni los cuartiles de PAS, ni de PAD, en cada uno de los 3 periodos medidos, ni la HTAN alcanzaron significación estadística, en cuanto a determinar un peor pronóstico de los pacientes con IC.
- El patrón no depresor no demostró ser un factor de riesgo de mal pronóstico, sino únicamente un marcador de riesgo.
- Se demuestra por primera vez que el papel como marcador pronóstico de la MAPA de 24 h. en pacientes con IC, de edad avanzada y con comorbilidades, que son los que más ingresos precisan.

Los objetivos secundarios de esta tesis fueron:

1. Valorar la prevalencia de HTAN e HTAE en pacientes con IC; A este respecto concluimos que:
 - La prevalencia de patrón no reductor obtenido por MAPA de 24 h en los pacientes con IC evaluados es del 74,02%.
 - La prevalencia de HTAN en este grupo de pacientes con IC es del 45,45%.

2. Comparar si existen diferencias entre los pacientes con IC según su patrón circadianos de PA; A este respecto concluimos que:

- Los pacientes con IC y patrón no reductor presentan una mayor prevalencia de diagnóstico previo de DLP, como única característica diferencial con el resto.
- Los pacientes con IC e HTAN presentan como características diferenciales una menor frecuencia de DM y menor frecuencia de HTA como causa de la IC, con respecto a aquellos sin HTAN.

3. Estudiar grado de control de HTA (definido como cifras de PAS inferiores a 140 mmHg y de PAD inferiores a 90 mmHg según las recomendaciones de las guías) y su relación con variables demográficas, clínicas, pronósticas y de tratamiento en pacientes con IC. A este respecto concluimos que:

- La mitad de los pacientes con IC, en nuestro estudio, presenta cifras de PA clínica bien controlada.
- Los pacientes con buen control clínico de la PA, cifras más elevadas de urea, y mayores cifras de FC en la MAPA.
- Los pacientes con mal control presentaron una mayor prevalencia de HTA y un mayor porcentaje de institucionalizados.

8. PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES DE ESTA TESIS:

8. Publicaciones y Comunicaciones de esta tesis:

8.1 Publicaciones:

- Monitorización ambulatoria de la presión arterial e insuficiencia cardíaca, M. Camafort Babkowski. Hipertensión y Riesgo Vascular. 2011; 28; 102-107
- Camafort M, Sobrino J, Formiga F, Arevalo JC, Arias JL, Diez J et al. Hipertensión arterial nocturna en pacientes con insuficiencia cardíaca estable. Prevalencia y características. Resultados del estudio DICUMAP. Hipertensión. 2011;28:81
- Differences in ambulatory blood pressure measures between patients with chronic heart failure regarding the serum sodium concentration. Findings from DICUMAP REGISTRY. Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Manzano Espinosa L, Sobrino J, Arias JL, Castro A, Formiga F and Camafort Babkowski Miguel. (Enviado a American Journal of Cardiology)

8.2 Presentaciones a Congresos:

- **Hipertensión arterial nocturna en pacientes con insuficiencia cardíaca estable. Prevalencia y características. Resultados del estudio Dicumap.**
M. Camafort Babkowski, J. Sobrino Martínez, F. Formiga Pérez, J.C. Arévalo Lorido J.L. Arias Jiménez, J. Diez Manglano, O. Aramburu Bodas, M. Montero Pérez-Barquero, J.C. Trullàs Vila, y Grupo Dicumap. 16ª Reunión Nacional SEH-LELHA 1 al 4 de Marzo de 2011. Barcelona Premio a la mejor comunicación Oral
- **Differential characteristics of blood pressure patterns between diabetics and non diabetics in heart failure patients.**

M. Camafort Babkowski, J. Sobrino Martínez, F. Formiga Pérez, J.C. Arévalo Lorigo J.L. Arias Jiménez, J. Díez Manglano, O. Aramburu Bodas, M. Montero Pérez-Barquero, J.C. Trullàs Vila, y Grupo Dicumap. 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection London 2012

- **Relationship between 24h ambulatory blood pressure patterns and outcomes in patients with heart failure.**

M. Camafort Babkowski, J. Sobrino Martínez, F. Formiga Pérez, J.C. Arévalo Lorigo J.L. Arias Jiménez, J. Díez Manglano, O. Aramburu Bodas, M. Montero Pérez-Barquero, J.C. Trullàs Vila, y Grupo Dicumap. 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. London 2012

- **Ambulatory and office blood pressure components and its relationship to heart failure outcome: data from the Dicumap registry.**

M. Camafort Babkowski, J. Sobrino Martínez, F. Formiga Pérez, J.C. Arévalo Lorigo J.L. Arias Jiménez, J. Díez Manglano, O. Aramburu Bodas, M. Montero Pérez-Barquero, J.C. Trullàs Vila, y Grupo Dicumap. 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection Milan 2013

- **Differential characteristics of heart failure patients with type 2 diabetes mellitus and its prognostic significance: data from the Dicumap registry.**

M. Camafort Babkowski, J. Sobrino Martínez, F. Formiga Pérez, J.C. Arévalo Lorigo J.L. Arias Jiménez, J. Díez Manglano, O. Aramburu Bodas, M. Montero Pérez-Barquero, J.C. Trullàs Vila, y Grupo Dicumap. 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection Milan 2013

9. BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFÍA:

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:143-152.
2. Beaty C, Moran AE, Forouzanfar MH, Roth G, Mensah GA, Ezzati M, et al The Global Burden of Ischemic Heart Disease in 1990 and 2010: The Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129:1493-1501.
3. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1397-1402.
4. 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: 315-322.
5. Cowie MR. Annotated references in epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 1999;1:101-7.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al 2013 ESH/ESC 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). *J Hypertens*. 2013; 31: 1281-1357.
7. Volpe M, McKelvie R, Drexler H. Hypertension as an underlying factor in heart failure with preserved ejection fraction. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010;12: 277-283.
8. Chen J, Hsieh AF-, Dharmarajan K, Masoudi FA, Krumholz HM. National Trends in Heart Failure Hospitalization After Acute Myocardial Infarction for Medicare Beneficiaries: 1998-2010. *Circulation*. 2013;128: 2577-2584.
9. Velagaleti RS, Gona P, Pencina MJ, MD JA, MD TJW, et al. Left Ventricular Hypertrophy Patterns and Incidence of Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2014; 113: 117-122.

10. 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;323:75-81.
11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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; 360:1903-1913.
12. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33:1058-1066.
13. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, 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;296:2217-26.
14. Messerli FH, Panjrath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1827-34.
15. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE.. Association of low blood pressure with increased mortality in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1257-1262.
16. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2006;151:76-83.
17. 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*. 2008;95:56-62.
18. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:347-356.
19. Guder G, Frantz S, Bauersachs J, Allolio B, Wanner C, Koller MT, et al. Reverse Epidemiology in Systolic and Nonsystolic Heart Failure: Cumulative Prognostic Benefit of Classical Cardiovascular Risk Factors. *Circ Heart Fail*. 2009;2:563-571.

20. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Mentz RJ, Greene SJ, Subačius H, Konstam MA, et al. Clinical profile and prognostic value of low systolic blood pressure in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) trial. *Am Heart J.* 2013;165:216-25.
21. 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;102:1698-1705.
22. Buiciuc O, Rusinaru D, Lévy F, Peltier M, Slama M, Leborgne L, et al. Low systolic blood pressure at admission predicts long-term mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiac Fail.* 2011;17:907-915.
23. Pérez-Calvo JI, Montero-Pérez-Barquero M, Camafort-Babkowski M, Conthe-Gutiérrez P, Formiga F, Aramburu-Bodas O, et al. Influence of admission blood pressure on mortality in patients with acute decompensated heart failure. *QJM.* 2011;104:325-33.
24. Jones RC, Francis GS, Lauer MS. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1025-1029.
25. Desai RV, Desai RV, Banach M, Ahmed MI, Mujib M, Aban I, et al. Impact of Baseline Systolic Blood Pressure on Long-Term Outcomes in Patients With Advanced Chronic Systolic Heart Failure (Insights from the BEST Trial). *Am J Cardiol.* 2010;106:221-227.
26. Lee DS, Ghosh N, Floras JS, Newton GE, Austin PC, Wang X, et al. Association of Blood Pressure at Hospital Discharge With Mortality in Patients Diagnosed With Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2:616-623.
27. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Thomas S, Holwerda NJ, Cohn JN. Effect of Baseline and Changes in Systolic Blood Pressure Over Time on the Effectiveness of Valsartan in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2008;1:34-42.
28. Grigorian-Shamagian L, Gonzalez-JuAnatey JR, Vazquez R, Cinca J, Bayes-Genis A, Pascual D, et al. Association of Blood Pressure and Its

- Evolving Changes With the Survival of Patients With Heart Failure. *J Cardiac Fail.* 2008;14:561-568.
29. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart.* 2014;100:317-323.
30. Lawes CMM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H, et al. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens.* 2003;21: 707-16.
31. Andersen MJ, Khaw W, Khawandi W, Agarwal R. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2005;45: 994-1001.
32. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2014;32:3-15.
33. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2011; 343:d4891.
34. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of «masked hypertension» detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA.* 2004;291:1342-9.
35. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Rol, Asmar R, Asmar, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31:1731-1768.
36. Pierdomenico SD, Pierdomenico SD, Cuccurullo F, Cuccurullo F. Prognostic Value of White-Coat and Masked Hypertension Diagnosed by Ambulatory Monitoring in Initially Untreated Subjects: An Updated Meta Analysis. *Am J Hypertens.* 2011;24:52-58.
37. Andrikou I, Tsioufis C, Dimitriadis K, Syrseloudis D, Valenti P, Almiroudi M, et al. Similar levels of low-grade inflammation and arterial stiffness in masked and white-coat hypertension: comparisons with sustained hypertension and normotension. *Blood Press Monit.* 2011;16:218-223.
38. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Doi Y, et al. White-coat and masked hypertension are associated with carotid

- atherosclerosis in a general population: the Hisayama study. *Stroke*. 2013;44:1512-1517.
39. Yano Y, Bakris GL. Recognition and management of masked hypertension: A review and novel approach. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7:244-252.
40. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andrén B, Lithell H.. Isolated Ambulatory Hypertension Predicts Cardiovascular Morbidity in Elderly Men. *Circulation*. 2003;107:1297-1302.
41. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, et al Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. *Hypertension*. 2013;61:964-71.
42. Afsar B. The Impact of Different Anthropometric Measures on Sustained Normotension, White Coat Hypertension, Masked Hypertension, and Sustained Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2013;28:199-206.
43. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al Prognosis of “Masked” Hypertension and “White-Coat” Hypertension Detected by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Col Cardiol*. 2005;46:508-515.
44. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370:1219-1229.
45. Dolan E, Stanton AV, Thom S, Caulfield M, Atkins N, McInnes G, et al Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens*. 2009;27:876-885.
46. Fan H, 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;28:2036-45.
47. Bobrie G, Clerson P, Ménard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin P. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008;26:1715-25.
48. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright Jr JT, Roccella EJ. The

- Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560–2572.
49. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151–183.
50. Japanese Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension (JSH 2004). Hypertens Res 2006; 29(Suppl): S1–S105.
51. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34 [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2011 Aug. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/>
52. Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA) Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Hipertensão e Nefrologia. Arq Bras Cardiol 2011; 97(3 Supl 3):1-24
53. Guidelines for the Clinical Use of 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) (JCS 2010) JCS Joint Working Group. Circ J 2012; 76: 508 – 519
54. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, et al; Japanese Society of Hypertension Committee. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). Hypertens Res 2009; 32: 3 – 107
55. Rabi DM, Daskalopoulou SS, Padwal RS, Khan NA, Grover SA, Hackam DG, Et Al. Canadian Hypertension Education Program. The 2011 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. Can J Cardiol. 2011; 27: 415-433.
56. Seedat YK, Rayner BL; Southern African Hypertension Society. South African hypertension guideline 2011. S Afr Med J. 2011; 102: 57-83.

57. Grupo de Trabajo MAPA; Grupo de Trabajo MRPA. [V Brazilian guidelines for ambulatory monitoring of arterial pressure and III Brazilian guidelines for home monitoring of blood pressure]. *J Bras Nefrol.* 2011; 33: 365-88.
58. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al 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.
59. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al Diagnostic Thresholds for Ambulatory Blood Pressure Monitoring Based on 10-Year Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2007;115:2145-2152.
60. 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: 2407-2415.
61. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM; CARDIORISC Event Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens.* 2012; 30: 713-719.
62. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of All-Cause Mortality in Clinical Ambulatory Monitoring: Unique Aspects of Blood Pressure During Sleep. *Hypertension.* 2007; 49:1235-1241.
63. Burr ML, Dolan E, O'Brien EW, O'Brien ET, McCormack P. The value of ambulatory blood pressure in older adults: the Dublin outcome study. *Age and Ageing.* 2008;37: 201-206.
64. Formiga, F.; Ferrer, A.; Camafort, M.; Sobrino, J.; Coca, A. et al. Influencia del patrón circadiano de la presión arterial en la mortalidad de una cohorte de nonagenarios. Valoración a los tres años de seguimiento. *Hipertensión y Riesgo Vascular.* 2010; 27 93-98.
65. 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*. 2007;51: 55-61.
66. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, et Al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens*. 2010;28: 2036-2045.
67. Gupta AK, Greenway FL, Cornelissen G, Pan W, Halberg F. Prediabetes is associated with abnormal circadian blood pressure variability. *J Hum Hypertens*. 2008; 22: 627-633.
68. Rafidah HM, Azizi A, Noriah MN. Blood pressure variability and arterial elasticity in hyperlipidaemic subjects. *Singapore Med J*. 2008; 49:297-303.
69. Brotman DJ, Davidson MB, Boumitri M, Vidt DG. Impaired Diurnal Blood Pressure Variation and All-cause Mortality. *American J Hypertens*. 2008;21:92-97.
70. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, et al Day-Night Dip and Early-Morning Surge in Blood Pressure in Hypertension: Prognostic Implications. *Hypertension*. 2012; 60: 34-42.
71. 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: The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46:156-161.
72. Torffvit O. The effect of achieving a systolic blood pressure of 140mmHg. A prospective study of ambulatory measurements in type 2 diabetic patients with nephropathy. *J Diabetes Complications*. 2012;2: 540-545.
73. Redon J, Plancha E, Swift P, Pons S. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4. *J Hypertens*. 2010;28: 602-607.
74. Papadopoulos DP, Makris TK. Masked hypertension definition, impact, outcomes: a critical review. *J Clinical Hypertens (Greenwich)*. 2007; 9: 956-63.
75. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Faselis C, Perrea D, Makris T, Tsioufis C, et al Masked Hypertension and Atherogenesis: The Impact of Apelin and Relaxin Plasma Levels. *J Clin Hypertens*. 1 2013;15:333-336.

76. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of “Masked” Hypertension and “White-Coat” Hypertension Detected by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 508-515.
77. 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: The Dublin Outcome Study. *Hypertension.* 2005; 46: 156-161.
78. Eguchi K, Hoshide S, Schwartz J, Kario K. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 2012; 25(9):962-8..
79. Floras JS. Ambulatory blood pressure: facilitating individualized assessment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2007;25:1565-1568.
80. Camafort-Babkowski M. Monitorización ambulatoria de la presión arterial e insuficiencia cardiaca. *Hipertensión y Riesgo Vascular.* 2011; 28:102-107.
81. Goyal D, Macfadyen RJ, Watson RD, Lip GYH. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 149-156.
82. Jamieson MJ, Jamieson C. Ambulatory blood pressure in heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2001;31 Suppl 2:18-25.
83. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013; 128: e240-e327.
84. Ingelsson E, Björklund-Bodegård K, Lind L, Arnlöv J, Sundström J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2006; 295: 2859-2866.
85. Kaneda R, Kario K, Hoshide S, Umeda Y, Hoshide Y, Shimada K. Morning Blood Pressure Hyper-reactivity Is an Independent Predictor for Hypertensive Cardiac Hypertrophy in a Community-Dwelling Population. *Am J Hypertens.* 2005;18:1528-1533.

86. Yokota H, Imai Y, Tsuboko Y, Tokumaru A, Fujimoto H, Harada K. Nocturnal Blood Pressure Pattern Affects Left Ventricular Remodeling and Late Gadolinium Enhancement in Patients with Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy. *PloS one*. 2013; 8(6):e67825.
87. Ko GTC, Chan HCK. Restoration of nocturnal dip in blood pressure is associated with improvement in left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2003; 89: 159-166.
88. Soma J, Wisløff U, Tyldum GA, Schjerve IE, Dahl K, Widerøe T. Left ventricular apical rotation is related to ambulatory blood pressure and body mass in healthy elderly females. *Blood Pressure*. 2008; 17: 147-155.
89. Ashikaga H, Criscione JC, Omens JH, Covell JW, Ingels NB Jr. Transmural left ventricular mechanics underlying torsional recoil during relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H640-7.
90. Amodeo C, Martins SM, Júnior OS, Barros LM, Batlouni M, Sousa JE. [Blood pressure variability and left ventricular hypertrophy in arterial hypertension]. *Arq Brasil Cardiol*;1993: 60:289-91.
91. Galderisi M, Petrocelli A, Alfieri A, Garofalo M. Impact of ambulatory blood pressure on left ventricular diastolic dysfunction in uncomplicated arterial systemic hypertension. *AmJ Cardiol*. 1996; 77:597-601.
92. Antonini L, Pasceri V, Greco S, Colivicchi F, Malfatti S, Pede S, et al Ambulatory blood pressure monitoring early after acute myocardial infarction: development of a new prognostic index. *Blood Press Monit*. 2007;12: 69-74.
93. Mallion JM, Neuder Y, Ormezzano O, Rochette GB, Salvat M, Baguet JP. Study of nycthemeral variations in blood pressure in patients with heart failure. *Blood Press Monit*. 2008;13:163-165.
94. 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 Pressure*. 1998;7:282-285.
95. Kastrup J, Wroblewski H, Sindrup J, Rolighed Christensen H, Wiinberg N. Diurnal blood pressure profile in patients with severe congestive heart failure: dippers and non-dippers. *Scand J Clin Lab Invest*. 1993 ;53:577-83.

96. Tai MK, Meininger JC, Frazier LQ, Chan W. Ambulatory blood pressure and physical activity in heart failure. *Biol Res Nurs*. 2010;11:269-279.
97. Giles T, Roffidal L, Quiroz A, S G, er, Giles TD, et al Circadian Variation in Blood Pressure and Heart Rate in Nonhypertensive Congestive Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;28: 733-740.
98. Camafort M, Sobrino J, Formiga F, Arevalo JC, Arias JL, Diez J et al. Hipertensión arterial nocturna en pacientes con insuficiencia cardíaca estable. Prevalencia y características. Resultados del estudio DICUMAP. *Hipertensión*. 2011;28:81
99. Antonini L, Pasceri V, Mollica C, Ficili S, Poti G, Aquilani S, et Al. Ambulatory blood pressure monitoring, 2D-echo and clinical variables relating to cardiac events in ischaemic cardiomyopathy following cardioverter-defibrillator implantation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011;12: 334-339.
100. Canesin MF, Giorgi D, Oliveira MT Jr, 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; 78:83-89.
101. Shin J, Kline S, Moore M, Gong Y, Bhanderi V, Schmalfuss CM, et al Association of Diurnal Blood Pressure Pattern With Risk of Hospitalization or Death in Men With Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13: 656-662.
102. Komori T, Eguchi K, Tomizawa H, Ishikawa J, Hoshide S, Shimada K, Kario K. Factors associated with incident ischemic stroke in hospitalized heart failure patients: a pilot study. *Hypertens Res*. 2008; 31:289-294.
103. Carvalho VO, Ciolac EG, Guimarães GV, Bocchi EA. Effect of exercise training on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in heart failure patients. *Congest Heart Fail*. 2009;15:176-180.
104. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et Al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008; 359:2456-2467.
105. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971; 285:1441-1446

106. Guía Española de hipertensión arterial 2005. Capítulo IV. Medida de la Presión arterial. Hipertensión. 2005; 22 Supl. 2:16 – 26
107. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Rodeheffer RJ, Burnett JE, et AL Serial Biomarker Measurements in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure The Importance of Change Over Time Circulation. 2007;116:249-257
108. Felker GM, Shaw LK, Stough WL, O'Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function Am Heart J 2006;151:457-62,
109. Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F, Nuti R, Silverberg DS.. Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome. Int J Clin Pract, February 2008, 62, 2, 281-286
110. Jankowska EA, Ponikowska B, Majda J, Zymlinski R, Trzaska M, Reczuch K, et Al. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure. Int J Cardiol 2007: 115;2; 151-155
111. Mueller C, Laule-Kilian C, Christ A, Brunner-La Rocca HP, Perruchoud AP. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. Am Heart J 2006;151:845-50.
112. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, Zhao F, Hilbrich L, Anderson C, et Al. Glucose Levels Predict Hospitalization for Congestive Heart Failure in Patients at High Cardiovascular Risk. Circulation. 2007;115:1371-1375
113. Monreal M, Muñoz-Torrero JF, Naraine VS, Jiménez D, Soler S, Rabuñal R, et Al. Pulmonary Embolism in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Congestive Heart Failure. Am J Med; 2006: 119; 851-858.
114. Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M, et Al. Usefulness of B-Type Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin Levels to Predict In-Hospital Mortality from ADHERE. Am J Cardiol 2008;101:231–237
115. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et Al.. Incidence and Predictors of Hyperkalemia in Patients With Heart

- Failure An Analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1959-66
116. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et Al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006; 7:79-108.
117. The Criteria Committee of the New York Heart Association. (1994). Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. (9th ed.). Boston: Little, Brown & Co. pp. 253–256.
118. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et AL. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357: 2248-2261.
119. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, et AL. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372:1231-1239.
120. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, ET Al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 347-356.
121. Golwala H, Pandey A, Ju C, Butler J, Yancy C, Bhatt DL, ET Al. Temporal Trends and Factors Associated With Cardiac Rehabilitation Referral Among Patients Hospitalized With Heart Failure: Findings From Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 917-926.
122. Montero-Perez-Barquero M, Manzano L, Formiga F, Roughton M, Coats A, Rodríguez-Artalejo F, et Al . Utility of the SENIORS elderly heart failure risk model applied to the RICA registry of acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2015; 182:449-53.
123. Conde-Martel A, Arkuch ME, Formiga F, Manzano-Espinosa L, Aramburu-Bodas O, González-Franco Á, et Al. Gender related differences in clinical profile and outcome of patients with heart failure. Results of the RICA Registry. *Rev Clin Esp.* 2015; 215:363-370

124. Ruiz-Laiglesia FJ, Sánchez-Marteles M, Pérez-Calvo JI, Formiga F, Bartolomé-Satué JA, Armengou-Arxé et Al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry. *QJM*. 2014; 107: 989-94.
125. Trullàs JC, Formiga F, Montero M, Carrera-Izquierdo M, Grau-Amorós J, Chivite-Guillén D, et Al. Impact of weight loss on mortality in chronic heart failure: findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 306-311
126. González-García A, Montero Pérez-Barquero M, Formiga F, González-Juanatey JR, Quesada MA, Epelde F, Oropesa R, Díez-Manglano J, Cerqueiro JM, Manzano L; RICA registry investigators. Has beta-blocker use increased in patients with heart failure in internal medicine settings? Prognostic implications: RICA registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014; 67: 196-202.
127. Martínez-Braña L, Mateo-Mosquera L, Bermúdez-Ramos M, Valcárcel García Mde L, Fernández Hernández L, Hermida Ameijeiras Á, et Al. Clinical characteristics and prognosis of heart failure in elderly patients. *Rev Port Cardiol*. 2015;34: 457-63.
128. Franco J, Formiga F, Chivite D, Manzano L, Carrera M, Arévalo-Lorido JC, et Al; RICA investigadores. New onset heart failure--Clinical characteristics and short-term mortality. A RICA (Spanish registry of acute heart failure) study. *Eur J Intern Med*. 2015;26:357-362.
129. Cerqueiro JM, González-Franco A, Montero-Pérez-Barquero M, Llácer P, Conde A, Dávila MF, et Al. Reducción de ingresos y visitas a Urgencias en pacientes frágiles con insuficiencia cardíaca: resultados del programa asistencial UMIPIIC, *Rev Clín Esp*. 2015. Available online. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.07.006>.

10. ANEXOS

Anexo 1

Criterios de Framingham (105) para el diagnóstico de IC

Para establecer el diagnóstico de IC se necesitan 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores.

Criterios Mayores	Criterios Menores	Criterios Mayores/Menores
Disnea Paroxística Nocturna Distensión venosa yugular Crepitantes Cardiomegalia Edema agudo de pulmón Galope por S3 PVY > 16 cm H2O Reflujo hepatoyugular +	Edema en MMII Tos nocturna Disnea de esfuerzo Hepatomegalia Derrame pleural CV disminuída en 1/3 Taquicardia (≥120lpm)	Adelgazamiento 4.5 kg tras 5 d tto

Anexo 2 CRD Registro DICUMAP

FILIACION DEL PACIENTE

DNI del Paciente (o tarjeta de residente)|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Numero de paciente (centro 3 digitos mas numero de paciente 3 digitos)|_|_|_|_|_|_|

GENERO|_|

1. Hombre 2. Mujer

EDAD.....|_|_|

FECHA DE NACIMIENTO|_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

HABITO TABAQUICO|_|

1. Fumador Activo / 2 No fumador 3 Exfumador desde 1 mes a 1 año 4 Exfumador >1 año

Cantidad de tabaco día

Años fumando

CONSUMO DE ALCOHOL|_|

1. abstemio 2 1 o menos bebidas alcoholicas /semana .3 2 a 7 bebidas/semana .4 8 o mas

HIPERTENSIÓN ARTERIAL|_|

1. Si (TRATADA CON DIETA O MEDICACION) 2 . No 3. Si TAS según criterios de la S.europea de HTA

DIABETES MELLITUS|_|

1. Si con dieta 2. Si con ADO 3 Si con insulina 4 No

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CARDIOPATIA|_|

1. Si 2. No 9. Desconocido

DISLIPEMIA|_|

1. colesterol>200mg/dl 2 LDL>135 o HDL <35mg /dl 3 Empleo de medicacion hipolipemiente 4. No

ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES

ARRITMIA

.....|_|

1. FA/FLUTTER 2 RITMO SINUSAL .3 BAV 6 OTROS

IAM

.....|_|

1. CON ACTP 2. CON FIBRINOLISIS 3 BY PASS 4 NO REVASCULARIZABLE . 5 NO

VALVULOPATIA

.....|_|

1. I. MITRAL 2 E. AORTICA 3 E. MITRAL 4 I AORTICA 5 I TRICUSPIDE 6 OTRAS

INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA PREVIA.....|_|

1. SI 2. NO

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA (> 3MESES DE EVOLUCION)|_|

1. GFR >60 2. GFR 30-59 3. GFR <30 4. DIALISIS 5 NO

ARTERIOPATIA PERIFERICA.....|_|

1. CLAUDICACION INTERMITENTE 2 BY PASS 3 AMPUTACION 4 ANEURISMA ABDOMINAL 5. NO

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR|_|

1. AIT 2. ICTUS ATEROTROMBOTICO 3 ICTUS CADIOEMBOLICO 4. HEMORRAGICO 5 NO

COMORBILIDAD ASOCIADA (INDICE DE CHARLSON)

- EPOC (S/N)
- INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (S/N)
- ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA (S/N)
- ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (S/N)
- ENFERMEDAD REUMÁTICA (S/N)
- ÚLCERA PÉPTICA (S/N)
- ENFERMEDAD HEPÁTICA LEVE-MODERADA (S/N)
- DIABETES (S/N)
- DIABETES CON AFECTACIÓN DE ÓRGANOS (S/N)
- ENFERMEDAD RENAL MODERADA-SEVERA (S/N)
- HEMIPLEGIA (S/N)
- TUMOR SIN METÁSTASIS (S/N)
- LEUCEMIA AGUDA O CRÓNICA (S/N)
- ENFERMEDAD HEPÁTICA MODERADA O GRAVE
- TUMOR CON METASTASIS
- SIDA

GRADO DE CAPACIDAD FUNCIONAL DEL PACIENTE

NYHA.....|_|
1. I 2. II 3. III 4. IV

INDICE DE BARTHEL TOTAL|_|_|

INDICE DE PFEIFER TOTAL|_|_|

SOPORTE SOCIAL HABITUAL

CON SOPORTE FAMILIAR|_|
1. Si 2. No 9. Desconocido

VIVE EN RESIDENCIA|_|
1. Si 2. No 9. Desconocido

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

ANALITICA

HEMOGLOBINA.....|_|_|_|_|,|_|_|_|_|
HB A1C (diabéticos)|_|_|_|_|,|_|_|_|_|
CREATININA|_|_|_|_|,|_|_|_|_|
ACLARAMIENTO DE CREATININA.....|_|_|_|_|,|_|_|_|_|
ACIDO URICO|_|_|_|_|,|_|_|_|_|
PRE-ALBUMINA|_|_|_|_|,|_|_|_|_|
BNP.....|_|_|_|_|,|_|_|_|_|
NT pro BNP|_|_|_|_|,|_|_|_|_|
Ratio Albumina Creatinina|_|_|_|_|,|_|_|_|_|

ECG

TIPOS DE RITMO|_|

1. Sinusal 2. FA 3 Flutter 4. BLOQUEO AV 5 Ritmo de marcapasos 4. otros

TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN INTRAVENTRICULAR|_|

1. S1 2. NO 3. BRD 4. BRI

RX DE TÓRAX

CARDIOMEGALIA|_|,|_|_|_|

1. Si 2. No 9. DESCONOCIDA

ECOCARDIOGRAMA

FEVI DEL VI (%)|_|_|_|INDICE E/A |_|_|_|

TRIV.....|_|_|

Diametro Au Izda.....|_|_|

ETIOLOGIA DE IC

ETIOLOGIA IC|_|

1. C ISQUEMICA 2. VALVULOPATIA 3 CARDIOPATIA HIPERTENSIVA 4.MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA
5.MIOCADIOPTIA ALCOHOLICA 6.MIOCARDIOPATIA TOXICA 7 NO FILIADA
7.OTRAS

EVENTOS CLÍNICOS EN EL PERIODO DE SEGUIMIENTO

DESCOMPENSACIONES POR IC

DESCOMPENSACIONES POR IC |__|
1. Si 2. No 9. DESCONOCIDOS

NUMERO DE DESCOMPENSACIONES POR IC..... |__|

INGRESOS POR IC

FECHA DE REINGRESO |__|/|__|/|__|

REINGRESO POR IC |__|
1. Si 2. No 9. DESCONOCIDOS

NUMERO DE DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN |__|

REINGRESO POR OTRA CAUSA

FECHA DEL EPISODIO |__|/|__|/|__|

EXITUS

EXITUS POR IC |__|
1. Si 2. No 9. DESCONOCIDO

EXITUS POR CAUSA VASCULAR |__|
1. Si 2. No 9. DESCONOCIDO

EXITUS DE OTRA CAUSA

FECHA DE EXITUS |__|/|__|/|__|