

PUESTA AL DÍA

Avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (II)

Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca

Javier Segovia Cubero, Luis Alonso-Pulpón Rivera, Roberto Peraira Moral y Lorenzo Silva Melchor

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

A pesar de su elevada prevalencia y de la enorme carga que supone sobre los sistemas de salud, la insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico para el que no existe aún una definición satisfactoria. En la práctica, su diagnóstico requiere la presencia concomitante de síntomas y signos típicos, junto con datos derivados de exploraciones complementarias que muestren algún tipo de disfunción cardíaca. En la presente revisión se repasan los conceptos actuales sobre la enfermedad, sus etapas evolutivas, las causas más frecuentes y el valor de las distintas exploraciones para su diagnóstico. Entre estas últimas destaca la reciente incorporación de la determinación de péptido natriurético tipo B por su utilidad en el cribado de poblaciones y en el diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas. Su papel parece servir de conexión entre la gran población en la que existe sospecha clínica de insuficiencia cardíaca y el subgrupo en el que se justifica la realización del ecocardiograma, la prueba que más información aporta en esta situación.

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

Heart Failure: Etiology and Approach to Diagnosis

In spite of its high prevalence and the huge burden it imposes on health care systems, heart failure is a clinical syndrome that has not yet been defined satisfactorily. In actual practice, diagnosis requires the presence of typical signs and symptoms along with data from complementary tests that indicate definite cardiac dysfunction. In this article we review current concepts of the disease, stages of development, common underlying causes, and the value of different diagnostic tests. Among these tests, measurement of B-type natriuretic peptide has proved useful for population screening and the differential diagnosis of heart failure. This indicator seems to be the ideal link between the large population of patients in whom heart failure is suspected and the subgroup for whom cardiac ultrasound, the most informative test in this disease, is warranted.

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

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Como se expuso en el primer capítulo de esta serie «Puesta al día en insuficiencia cardíaca»¹, la insuficiencia cardíaca (IC) es un problema sanitario de primera magnitud en las sociedades occidentales, tanto por su gran prevalencia como por las elevadas morbili-

dad y mortalidad que comporta, comparables a las de las neoplasias graves. Dado su curso crónico, con frecuentes agudizaciones que a menudo requieren hospitalización, la IC es causa de un enorme consumo de recursos humanos, técnicos y económicos. Por ello, es de gran importancia que los profesionales implicados en la evaluación y el tratamiento de estos pacientes contribuyan a un tratamiento eficiente de la enfermedad. El objetivo de este capítulo es facilitar, en la práctica, un acercamiento sistemático y racional al diagnóstico de este síndrome.

Los diversos documentos de consenso –guías clínicas– realizados por expertos en el tratamiento de la IC y publicados en 2001 por la Sociedad Europea de Cardiología² y por la American Heart Association/American College of Cardiology³ son una inestimable aportación a este campo, de consulta obligada para el lector interesado.

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. J. Segovia Cubero.
Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Clínica Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: jsecu@eresmas.net

ABREVIATURAS

BNP: péptido natriurético tipo B.
 ECG: electrocardiograma.
 IC: insuficiencia cardíaca.
 HTA: hipertensión arterial.
 VI: ventrículo izquierdo.

DEFINICIÓN, ESTADIOS Y ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA**Definición y tipos de insuficiencia cardíaca**

Aunque el reconocimiento de los casos típicos de IC sea sencillo en la clínica, no existe una definición concisa de este cuadro que englobe satisfactoriamente todas sus facetas^{2,4}. Durante el siglo XX, a medida que aumentaban nuestros conocimientos sobre la enfermedad, ha ido cambiando su concepto; así, hasta los años cincuenta, la IC era entendida como un cuadro en el que el riñón era incapaz de eliminar la congestión hídrica causada por la disfunción cardíaca (modelo cardiorrenal). En los sesenta, con el desarrollo del cateterismo cardíaco, el énfasis se desplazó hacia las alteraciones de la IC en las presiones, los flujos y los gradientes en las distintas cámaras cardíacas y vasculares (modelo hemodinámico). Hacia mediados de los años ochenta, el descubrimiento de los sistemas neurológicos y hormonales que se activan en la IC reveló sus importantes implicaciones sistémicas (modelo neurohormonal) y permitió avanzar de manera sustancial en su tratamiento. La época actual está determinada por la investigación de mecanismos moleculares con dianas en muy diferentes localizaciones, sean de carácter genético, transcripcional, expresión de receptores, citocinas y otros mediadores de interacción celular, etc., que van perfilando un modelo molecular de la IC que no sólo contribuirá a un nuevo concepto de la enfermedad, sino que conllevará avances en el tratamiento y, posiblemente, en la prevención en los sujetos en riesgo. Es importante señalar que cada uno de estos modelos no sustituye al anterior, sino que lo incluye y perfecciona.

Volviendo a términos más prácticos, podríamos definir la IC como el estado fisiopatológico en el que algún tipo de disfunción del corazón provoca su incapacidad para bombear sangre en la cantidad necesaria para suplir los requerimientos metabólicos del organismo². Esta definición sigue siendo escasamente aplicable en la clínica, por lo que precisa la ayuda de una serie de términos descriptivos para acotar mejor el concepto^{2,5}, algunos de los cuales se describen a continuación.

Insuficiencia cardíaca anterógrada y retrógrada

Inicialmente, la IC se consideraba un evento retrógrado caracterizado por la incapacidad de los ventrículos para vaciarse, con el consiguiente aumento de las presiones en las aurículas y el territorio venoso que drenan hacia el ventrículo afectado. La trasudación de fluidos desde el territorio capilar al intersticio es el paso final que provoca el edema que causa los síntomas, tanto en el territorio pulmonar como en el sistémico. Con posterioridad, la IC fue concebida como un fenómeno fundamentalmente anterógrado, cuyo defecto primario era la incapacidad del corazón para mantener la perfusión adecuada de los diversos órganos, como el riñón, lo que lleva a la retención de agua y sodio, el tédido del músculo esquelético, lo que causa fatigabilidad, y el cerebro, en el que provoca disminución del nivel de conciencia.

En realidad, ambos aspectos de la IC se dan simultáneamente en la clínica⁶; sin embargo, dado que los mecanismos compensadores van más dirigidos a mantener la perfusión tisular que a eliminar el edema, los datos de la IC anterógrada son menos evidentes (sobre todo en las formas crónicas) y su diagnóstico pasa a menudo inadvertido.

IC aguda y crónica

La rapidez de instauración del fracaso cardíaco condiciona sus manifestaciones: cuando un individuo presenta bruscamente una lesión anatómica o funcional en su corazón sin dar tiempo a la aparición de mecanismos compensadores, suelen aparecer síntomas severos de congestión (sobre todo el edema pulmonar agudo) o de hipoperfusión (shock cardiogénico), sin que se produzca la acumulación global de fluidos, el aumento de peso y la cardiomegalia característicos de las formas crónicas de IC.

La forma más común de IC es la crónica, con ocasionales descompensaciones agudas. Éste es el tipo de IC al que nos referiremos en este trabajo, a no ser que se especifique lo contrario.

Insuficiencia cardíaca izquierda y derecha

Se refiere a los cuadros en los que la presentación clínica se debe sobre todo a la congestión del territorio venoso pulmonar (IC izquierda) o sistémico (IC derecha). En el primer caso, los síntomas dominantes serán la disnea progresiva, la ortopnea, la tos de decúbito y la disnea paroxística nocturna, mientras que en la IC derecha predominan la ingurgitación yugular, la hepatomegalia, la ascitis y los edemas.

Insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI), manifestada por la dilatación de la cavidad y una

TABLA 1. Clasificación sintomática de la insuficiencia cardíaca según la New York Heart Association

Clase I	Sin limitación: la actividad física habitual no causa fatiga, disnea o palpitaciones inapropiadas
Clase II	Limitación leve de la actividad física: asintomático en reposo, pero la actividad física ordinaria causa fatiga, disnea o palpitaciones
Clase III	Limitación marcada de la actividad física: asintomático en reposo, pero los esfuerzos inferiores a los de la actividad física habitual provocan síntomas
Clase IV	Incapaz de llevar a cabo cualquier tipo de actividad sin molestias; los síntomas de insuficiencia cardíaca están presentes incluso en reposo y aumentan con la actividad física de cualquier grado de intensidad

baja fracción de eyección, es la causa más clásica de cardiopatía y la mayor parte de los ensayos farmacológicos en la IC incluyen a pacientes de este tipo, en general varones de edad media cuya cardiopatía tiene un origen isquémico. Sin embargo, tan frecuente como la situación anterior es la presencia de síntomas típicos de IC con una función sistólica del VI preservada; el estudio de estos pacientes (en general, individuos de edad avanzada, con una alta proporción de mujeres y frecuente antecedente de hipertensión arterial) pone de manifiesto alteraciones en el llenado del VI, que suele presentar hipertrofia de paredes y cavidad sin dilatar. Dada la importancia que ha cobrado en la actualidad esta forma de IC^{7,8}, en esta serie dedicaremos un capítulo exclusivamente a ella.

ESTADIOS DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

En nuestro medio, es común la utilización de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) para reflejar la severidad de los síntomas de los pacientes con IC (tabla 1). De hecho, la clase funcional según la NYHA ha alcanzado tal grado de divulgación que se ha hecho sinónimo de gravedad de la cardiopatía subyacente, y es utilizada en medicina laboral y legal como una estimación del grado de limitación y pronóstico de los pacientes. Sin embargo, esta actitud encierra importantes errores de concepto, por varias razones: *a*) la clasificación implica un importante grado de subjetividad, tanto por parte del paciente como del médico; *b*) la clase funcional de un determinado paciente con IC puede fluctuar hacia clases superiores o inferiores cada poco tiempo, en especial cuando existen situaciones de descompensación, por lo que es aconsejable evitar el uso de este baremo en períodos inestables, y *c*) la clase funcional de la NYHA presenta una escasa correlación con el grado de disfunción ventricular⁹ y con el pronóstico vital de los pacientes¹⁰.

Debido a lo anterior y a una mejor comprensión del proceso evolutivo que lleva a la IC, diversos autores de ambos lados del Atlántico^{3,11} propugnan la

TABLA 2. Estadios evolutivos de la insuficiencia cardíaca, según las Guías de Práctica Clínica del American College of Cardiology/American Heart Association

Estadio	Descripción	Ejemplos
A	Pacientes con alto riesgo de desarrollar IC debido a afecciones que se asocian de modo muy estrecho con su desarrollo. No presentan anomalías estructurales o funcionales del pericardio, miocardio ni válvulas cardíacas, y nunca han mostrado datos clínicos de IC	Hipertensión sistémica. Cardiopatía isquémica. Diabetes mellitus. Historia de tratamiento cardiotoxico o abuso de alcohol. Historia personal de fiebre reumática. Historia familiar de miocardiopatía
B	Pacientes que han desarrollado una cardiopatía estructural que se asocia claramente con el desarrollo de IC, pero nunca han mostrado signos o síntomas de IC	Hipertrofia ventricular izquierda o fibrosis. Dilatación o hipocontractilidad del VI. Valvulopatía asintomática. Infarto de miocardio previo
C	Pacientes con síntomas actuales o previos de IC, asociados con cardiopatía estructural de base.	Disnea o fatigabilidad debidas a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Pacientes asintomáticos sometidos a tratamiento por síntomas previos de IC
D	Pacientes con cardiopatía estructural avanzada y síntomas acusados de IC, a pesar de tratamiento médico máximo, y que requieren intervenciones especializadas	Pacientes frecuentemente hospitalizados por IC y que no pueden ser dados de alta con seguridad del hospital. Pacientes en el hospital en espera de trasplante cardíaco. Pacientes en su domicilio con infusión intravenosa continua para alivio de síntomas o con dispositivo de asistencia mecánica circulatoria. Pacientes con cuidados paliativos para el tratamiento de IC

utilización de una clasificación más acorde con los conceptos actuales que incluya estadios preclínicos del desarrollo de la IC, en los que la identificación de los pacientes permite una intervención preventiva eficaz. En las guías clínicas de la American Heart Association/American College of Cardiology de 2001³ se propone una estadificación de la IC, expuesta en la tabla 2, que refleja de forma sencilla y práctica la sucesión de acontecimientos en la IC. El estadio A identifica a los pacientes en situación de riesgo de desarrollarla, aun careciendo de cardiopatía estructural en ese momento; el estadio B engloba a los pacientes con trastornos estructurales del corazón, en

TABLA 3. Esquema que resume los principales factores etiológicos en la insuficiencia cardíaca, con los ejemplos más comunes en clínica

Causas		Ejemplos
Causas predisponentes		
Etiológicas		Cardiopatía isquémica, cardiopatías congénitas
Probablemente etiológicas		HTA, diabetes, historia de fiebre reumática
No etiológicas		Edad, sexo masculino, obesidad, tabaquismo
Causas determinantes		
Miocardopatías	Primarias	Miocardopatía dilatada, hipertrófica, restrictiva
	Secundarias	Miocardopatía isquémica, infecciosa, tóxica, metabólica
Sobrecarga ventricular	De presión	HTA, estenosis aórtica/pulmonar, hipertensión pulmonar
	De volumen	Insuficiencias valvulares, cortocircuitos
Llenado ventricular alterado		Hipertrofia ventricular, estenosis mitral/tricúspide, tumores, taponamiento, pericarditis constrictiva
Arritmias		Bradicardia, taquicardia, taquimiocardiopatía
Causas precipitantes		
Cardíacas		Arritmias, isquemia miocárdica, fármacos inotrópicos negativos: antagonistas del calcio, bloqueadores beta, antiarrítmicos, otros
Extracardíacas		Infecciones, incumplimiento del tratamiento, embolia pulmonar, anemia, fármacos (AINE), cirugía, esfuerzo, tóxicos

HTA: hipertensión arterial; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

general por un progresivo remodelado ventricular izquierdo, que nunca han tenido datos clínicos de IC. El estadio C refleja la presencia de cardiopatía estructural junto con datos presentes o pasados de IC, y el estadio D designa a los pacientes con formas severas de IC resistentes al tratamiento habitual, que requieren medidas como infusiones continuas de inotrópicos, dispositivos de asistencia ventricular, trasplante cardíaco, etc. A diferencia de la clasificación de la NYHA, ésta sí refleja la progresión esperable de los pacientes en el curso de su enfermedad y es útil para realizar una aproximación terapéutica específica en cada fase, dirigida a entretener o detener el avance de la IC. No obstante, el objetivo de este nuevo sistema de estratificación no es remplazar, sino complementar la información aportada por la clasificación NYHA, lo que aconseja utilizar ambos métodos en la evaluación de cada paciente con sospecha de IC.

Etiología de la insuficiencia cardíaca

Las enfermedades que pueden conducir a una situación de IC son muy variadas y su reconocimiento tiene gran trascendencia, pues puede modificar el enfoque diagnóstico, terapéutico y preventivo, así como condicionar el pronóstico¹². Por ello, no es aceptable conformarse con un diagnóstico inespecífico de «insuficiencia cardíaca» en los informes de estos pacientes, sino que deben figurar tanto el tipo de cardiopatía estructural como los factores de riesgo que la han propiciado y, en su caso, los factores desencadenantes de la descompensación aguda.

De forma práctica, siguiendo el esquema de los principales libros de texto^{13,14}, hablaremos de 3 tipos de causas de IC: predisponentes, determinantes y precipitantes. En la tabla 3 se resumen de forma esquemática las causas principales.

Las causas predisponentes, también llamadas factores de riesgo, son marcadores que se asocian con una mayor probabilidad de aparición de IC y pueden identificarse en la población sin cardiopatía o sin síntomas de IC. A su vez, se dividen en etiológicas, probablemente etiológicas y no etiológicas.

Las causas predisponentes etiológicas son las alteraciones estructurales, congénitas o adquiridas en las que existe una afección de los vasos periféricos, la circulación coronaria, el pericardio, el miocardio, el endocardio o las válvulas cardíacas, que produce una alteración de la fisiología normal del corazón. La principal es la cardiopatía isquémica, responsable de más del 50% de los casos de IC en Estados Unidos¹⁵, sobre todo en varones. Dentro de la cardiopatía isquémica, el antecedente de infarto de miocardio es el principal factor aislado, con un riesgo de IC 10 veces superior al de la población normal durante el primer año tras el infarto y hasta 20 veces superior en los siguientes. La miocardiopatía dilatada y las cardiopatías congénitas son otras etiologías predisponentes de IC menos prevalentes en la población.

Las causas predisponentes probablemente etiológicas se asocian con una mayor incidencia de IC, sin que exista una relación causal demostrada, aunque es probable que influyan de forma «indirecta» en el deterioro progresivo de la función ventricular. La principal es

la hipertensión arterial (HTA), especialmente prevalente en mujeres y en individuos de raza negra con IC. Según el estudio Framingham, el riesgo de IC se duplica en la población que presenta HTA ligera y se cuadruplica cuando los valores de presión arterial superan los 160/95 mmHg. La elevación de la presión arterial sistólica supone un aumento del riesgo de desarrollo de IC 2 veces superior al de la elevación de la presión arterial diastólica. La hipertrofia ventricular izquierda, causada principalmente por la HTA, es a su vez un factor de riesgo para el desarrollo de IC (implica un riesgo relativo 17 veces mayor que en la población normal)¹⁶⁻¹⁸. También son causas predisponentes, probablemente etiológicas, la diabetes mellitus y la historia de fiebre reumática. La diabetes es un factor de riesgo para la aparición de cardiopatía isquémica y muchas veces coexiste con HTA o dislipemia, a su vez factores de riesgo coronario. El riesgo de IC en mujeres diabéticas es 5 veces superior al de las no diabéticas, y supera al de los varones diabéticos.

En las causas predisponentes no etiológicas no existe una relación causa-efecto directa con la IC. Se han evidenciado en análisis multivariantes realizados sobre amplias poblaciones y deben ser entendidas como meros marcadores de riesgo¹⁹. Incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, el sobrepeso, la cardiomegalia, la capacidad vital reducida, el consumo de tabaco, la proteinuria y las anomalías en el electrocardiograma basal (como el bloqueo de rama izquierda y las alteraciones de la repolarización ventricular). A partir de la cuarta década de la vida, se estima que con cada década se duplica el riesgo de padecer IC; aproximadamente un 8% de los mayores de 85 años presentan IC²⁰. El aumento progresivo de peso aumenta el riesgo de desarrollo de IC en ambos sexos; la obesidad aumenta el trabajo cardíaco y favorece la aparición de HTA, diabetes mellitus y dislipemia. El tabaquismo es un factor de riesgo de primer orden para el desarrollo de cardiopatía isquémica que, como hemos mencionado con anterioridad, es la principal causa de IC.

Las causas determinantes de IC son las que alteran los mecanismos reguladores de la función ventricular, las condiciones de carga hemodinámica y la frecuencia cardíaca. Pueden clasificarse en alteraciones miocárdicas (primarias o secundarias), sobrecargas hemodinámicas, defectos de llenado ventricular, disinerxia ventricular y alteraciones del ritmo cardíaco.

Existen 3 patrones de alteración miocárdica primaria que pueden causar IC: la miocardiopatía dilatada idiopática, la miocardiopatía hipertrófica y la miocardiopatía restrictiva.

La miocardiopatía dilatada idiopática es una enfermedad de ambos sexos, con disfunción sistólica de VI predominante, aunque puede presentar dilatación de las 4 cámaras cardíacas. Tras una investigación clínica apropiada (con frecuencia se llega a la coronariografía), no se evidencia ninguna etiología conocida, y si se

realiza una biopsia endomiocárdica, el miocardio es normal o presenta alteraciones inespecíficas. Como su nombre indica, los mecanismos patógenos subyacentes se desconocen; sin embargo, cuando se investiga la etiología con técnicas especializadas se demuestra la existencia de factores familiares y genéticos hasta en un 20% de los casos, y en otros se observan antecedentes de miocarditis viral o procesos autoinmunitarios.

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad con un origen genético evidente en muchos casos (existen mutaciones de los genes que codifican las proteínas del sarcómero), en los que se caracteriza por la hipertrofia del VI sin causa aparente. En la mitad de los casos se hereda con carácter autosómico dominante y es la causa más frecuente de muerte súbita en adultos jóvenes, sobre todo deportistas. La miocardiopatía restrictiva se caracteriza por una alteración de la distensibilidad cardíaca, con un rápido llenado diastólico precoz. Es la menos frecuente de los 3 tipos de miocardiopatía y conlleva habitualmente un mal pronóstico.

La alteración miocárdica secundaria que con más frecuencia ocasiona IC es la cardiopatía isquémica, y lo hace mediante varios mecanismos: infarto de miocardio, isquemia crónica, aneurisma ventricular y disfunción valvular mitral. Otras menos frecuentes son las miocardiopatías de origen infeccioso (miocarditis viral, enfermedad de Chagas, toxoplasmosis, micosis, micobacteriosis, difteria, rickettsiosis), las miocardiopatías tóxicas (por tóxicos, como el alcohol, y en menor frecuencia la cocaína, el plomo, el cobalto y el mercurio, o por fármacos como la adriamicina, ciclofosfamida, cloroquina, zidovudina, didanosina, etc.), las miocardiopatías metabólicas (asociadas a diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipotiroidismo, feocromocitoma, enfermedad de Cushing, hipocalcemia, hipofosfatemia), las miocardiopatías de origen genético (como las glucogenosis), las miocardiopatías asociadas a enfermedades neuromusculares (como la distrofia de Duchenne o Becker, la ataxia de Friedreich y la distrofia miotónica de Steinert), las miocardiopatías asociadas a déficit carenciales (tiamina, selenio, carnitina) y las miocardiopatías de origen inflamatorio (asociadas a enfermedades del colágeno, miocarditis por hipersensibilidad y sarcoidosis).

Las causas determinantes caracterizadas por una sobrecarga hemodinámica pueden deberse a una sobrecarga de la presión o del volumen. En la HTA y en la estenosis aórtica existe un aumento de poscarga que ocasiona una sobrecarga de presión en el VI, responsable finalmente de la aparición de IC. En las cavidades derechas, la hipertensión arterial pulmonar y la estenosis pulmonar producen las mismas consecuencias. Un caso especial de hipertensión pulmonar es el observado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que da lugar al denominado *cor pulmonale*, manifestado como IC derecha. Por lo que respecta a la

sobrecarga de volumen, la hipervolemia, las insuficiencias mitral y aórtica, la comunicación interventricular y el ducto arterioso persistente (en las cavidades izquierdas), así como la insuficiencia tricúspide o la comunicación interauricular (en las cavidades derechas), pueden causar IC.

Aquellas situaciones en las que existe un defecto del llenado ventricular, como las alteraciones de la distensibilidad asociadas a la hipertrofia ventricular, la obstrucción del tracto de entrada ventricular, la hipovolemia, el taponamiento cardíaco, la constricción pericárdica y las masas intracardíacas, pueden originar un cuadro de IC. Asimismo, los aneurismas ventriculares también pueden causar IC, pues parte del volumen sanguíneo expulsado durante la sístole se desplaza distendiéndolos, sin que forme parte del volumen sistólico efectivo.

Por otra parte, las alteraciones del ritmo cardíaco (taquicardias, bradicardias, situaciones con pérdida del sincronismo auricular) también pueden cursar con IC. La taquimiocardiopatía es un tipo de miocardiopatía dilatada que se desarrolla en pacientes con taquicardia de larga evolución y es reversible si desaparece esta taquicardia.

Las causas precipitantes de la IC^{13,14} son los factores que provocan la descompensación de una situación de estabilidad en pacientes con o sin diagnóstico previo de IC, pero con una cardiopatía estructural subyacente. Se dividen en causas cardíacas o extracardíacas. Las cardíacas son las arritmias, la aparición de una nueva cardiopatía (la más frecuente, el infarto agudo de miocardio) y los fármacos inotrópicos negativos (antagonistas del calcio, bloqueadores beta, antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos, adriamicina). Las extracardíacas son las infecciones (sobre todo las respiratorias), los fármacos que retienen sodio (especialmente los antiinflamatorios no esteroideos, de uso muy extendido), el abandono del tratamiento o de la dieta, la embolia pulmonar, el estrés físico o psíquico, la anemia o la enfermedades intercurrentes, las intervenciones quirúrgicas y los hábitos tóxicos, como el tabaquismo y el alcoholismo.

Según el estudio de Opasich et al²¹, las causas más frecuentes en una serie italiana de 324 descompensaciones de IC fueron las arritmias (24%), junto con las infecciones (23%), seguidas de incumplimientos del tratamiento (15%), isquemia miocárdica (14%) y factores iatrogénicos (10%).

DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Diagnóstico de la insuficiencia cardíaca: de la teoría a la práctica

En contra de lo que podría pensarse en una enfermedad tan frecuente, la IC es una entidad de difícil diagnóstico. Por supuesto, no existen grandes problemas

en el reconocimiento de las formas moderadas o graves, en que los pacientes presentan profusión de síntomas y signos típicos en presencia de datos ecocardiográficos de disfunción sistólica severa del VI. Sin embargo, la situación es más compleja cuando se evalúa a pacientes con formas leves o sutiles de este síndrome no acompañadas de disfunción contráctil del VI, especialmente en mujeres y en pacientes de edad avanzada, obesos o con comorbilidades. Así, según el trabajo de Remes et al²², aproximadamente la mitad de los diagnósticos de IC en atención primaria era erróneo; por otro lado, una reciente publicación refiere que un 43% de los diagnósticos clínicos de IC realizados en pacientes que acuden por disnea a un servicio hospitalario de urgencias era «inseguro o dudoso»²³.

Los primeros intentos de sistematizar el diagnóstico de la IC surgieron del estudio Framingham¹⁶ y se basaron en la presencia concomitante de una serie de criterios (2 mayores o uno mayor y 2 menores) entre los ofrecidos en un listado (tabla 4). Debido a las imprecisiones y limitaciones prácticas de este sistema, surgieron otros baremos, como los criterios NHANES o de Boston, utilizados en trabajos epidemiológicos, pero su uso tampoco se generalizó en la clínica. Una excelente aportación, plena de sencillez y sentido práctico, de las directrices europeas² son los criterios diagnósticos que figuran en la tabla 5, basados en la presencia de una semiología sugestiva de IC junto con datos objetivos de disfunción cardíaca, que en gran parte de los casos se obtendrán del ecocardiograma. Existe una ambigüedad deliberada de los autores a la hora de de-

TABLA 4. Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca⁶

Criterios mayores	
	Disnea paroxística nocturna u ortopnea
	Ingurgitación yugular
	Estertores
	Cardiomegalia
	Edema agudo de pulmón
	Galope por tercer tono
	Presión venosa central > 16 mmHg
	Tiempo de circulación > 25 s
	Reflujo hepatoyugular
Criterios menores	
	Edema maleolar
	Tos nocturna
	Disnea de esfuerzo
	Hepatomegalia
	Derrame pleural
	Reducción de la capacidad vital en un tercio respecto a la máxima
	Taquicardia (> 120 lat/min)
	Pérdida de > 4,5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento (también puede ser criterio mayor)

Se precisan 2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores. En los criterios menores deben descartarse otras posibles causas.

TABLA 5. Definición de insuficiencia cardíaca según las guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica²

Criterios esenciales
1. Síntomas o signos típicos de insuficiencia cardíaca (en reposo o esfuerzo)
2. Evidencia objetiva de disfunción cardíaca (en reposo)
Confirmación (cuando existan dudas según los criterios anteriores)
3. Buena respuesta clínica al tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Los criterios 1 y 2 deben cumplirse en todos los casos.

finir los síntomas típicos de IC y la disfunción ventricular izquierda, lo que permite no excluir del diagnóstico de IC a los individuos con hallazgos limítrofes.

Aproximación diagnóstica al paciente con insuficiencia cardíaca

La historia clínica y la exploración física son los pilares del diagnóstico de la IC. Normalmente, la confirmación o exclusión de éste proviene de diversas exploraciones complementarias, que además aportan una valiosa información pronóstica.

La historia clínica debe recoger los factores de riesgo cardiovascular, los hábitos tóxicos y las enfermedades no cardíacas que puedan contribuir a la IC. Se debe poner especial cuidado en conocer con exactitud los síntomas del paciente. La disnea de esfuerzo es el más frecuente, aunque es muy inespecífico; formas más avanzadas, como la ortopnea y la disnea paroxística nocturna, ganan en especificidad, pero son mucho menos prevalentes en la IC. La fatigabilidad es otro síntoma muy común, pero es incluso más inespecífico que la disnea, y puede ser una manifestación de casi cualquier enfermedad. La historia de edema maleolar es también muy frecuente, pero puede ser debida a muchas otras razones; de hecho, es la primera causa de falsos diagnósticos de IC en mujeres de edad avanzada, que más bien suelen presentar insuficiencia venosa. En pacientes ya diagnosticados que ingresan por agudización es importante investigar la presencia de factores precipitantes como los descritos con anterioridad, sin olvidar las transgresiones dietéticas o terapéuticas.

Los signos de la exploración física en estos pacientes, al igual que ocurre con los síntomas, pertenecen a 2 grupos: en primer lugar, están aquellos, como la taquicardia, los crepitantes pulmonares y el edema con fóvea, que son muy frecuentes en los pacientes con IC, pero también en otras enfermedades, por lo que son escasamente específicos. En el otro extremo figuran signos relativamente específicos pero sólo presentes en las formas más graves de IC, como el desplazamiento del latido apical, la ingurgitación yu-

TABLA 6. Valor diagnóstico de diversos datos clínicos en la insuficiencia cardíaca sistólica

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Disnea de esfuerzo	100	17	18	100
Ortopnea	22	74	14	83
Disnea paroxística nocturna	39	80	27	87
Historia de infarto de miocardio	59	86	44	92
Historia de edemas	49	47	15	83
Ingurgitación yugular	17	98	64	86
Crepitantes pulmonares	29	77	19	85
Ritmo de galope	24	99	77	87
Edemas en la exploración	20	86	21	85

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. Tomada de Davie AP et al²⁵.

gular y el ritmo de galope. La identificación de estos 2 últimos es de especial interés, porque implican un peor pronóstico²⁴.

Es interesante analizar en la tabla 6 la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo de cada uno de los síntomas, signos y antecedentes clínicos en el diagnóstico de la IC, según el excelente estudio de Davie et al²⁵. En términos generales, tanto los síntomas como los signos clásicos de IC pueden tener una alta sensibilidad (disnea) o especificidad (ortopnea, disnea paroxística nocturna), pero no ambas a la vez⁴. Para mayor dificultad, es sabido que el grado de acuerdo interobservador, en cuanto a la presencia o ausencia de datos clínicos de IC, es bajo²⁶. Por ello, en la práctica se hace necesaria la información objetiva que ofrecen diversas exploraciones complementarias. Entre las de obligada realización figuran:

1. La analítica sistemática, que en el paciente con IC debe incluir:

- Hemograma para la detección de anemia como factor precipitante.
- Función renal y electrolitos séricos, que pueden alterarse tanto por el tratamiento de la IC (diuréticos) como en casos severos con hipoperfusión renal, lo que es signo de mal pronóstico.
- Transaminasas, bilirrubina y parámetros de coagulación (alterados en la isquemia o congestión hepática).
- Glucemia y colesterol para el cribado de los factores de riesgo cardiovascular.
- Hormonas tiroideas, pues tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo pueden causar IC.
- Análisis elemental de orina que descarte proteinuria, glucosuria o nefropatías.
- En situaciones especiales está justificada la determinación de los valores plasmáticos de ciertos fármacos (como la digoxina, si existe sospecha de intoxicación o infradosificación) y la gasometría arterial en

pacientes con edema agudo de pulmón.

2. El electrocardiograma (ECG) ofrece una importante información diagnóstica y pronóstica. Un ECG normal excluye virtualmente la disfunción sistólica de VI, con una sensibilidad del 94% y un valor predictivo negativo del 98%; por el contrario, un ECG patológico no es buen predictor de baja fracción de eyección, dados la especificidad del 61% y el valor predictivo positivo del 35%^{4,27}. De esta forma, la presencia de un ECG normal debe hacer pensar en un diagnóstico alternativo. El ECG permite detectar alteraciones de la frecuencia cardíaca (la taquicardia se asocia a un peor pronóstico), del ritmo (fibrilación auricular) y de la conducción (los pacientes con bloqueo de rama izquierda tienen peor función sistólica y peor pronóstico). También pueden detectarse hipertrofia, ondas Q (que apoyan el origen isquémico de la IC) y alteraciones de la repolarización (por sobrecarga, trastornos electrolíticos, efectos farmacológicos o isquemia).

3. La radiografía de tórax puede ser normal o, lo que es más habitual, mostrar cardiomegalia, así como signos de congestión pulmonar (hipertensión venocapilar, edema intersticial, peribronquial, perivascular y alveolar, dilatación de elementos vasculares) o derrame pleural. Es importante tener en cuenta que la presencia e intensidad de los hallazgos radiológicos dependen de la duración y la gravedad de la IC²⁸. Así, la ausencia de cardiomegalia con datos muy floridos de IC izquierda es sugestiva de un proceso agudo, mientras que en los pacientes crónicos, los signos de congestión pulmonar pueden estar ausentes, aunque tengan síntomas típicos como disnea y ortopnea. La repetición de la radiografía de tórax es muy útil para valorar la evolución del cuadro.

4. El ecocardiograma es, sin duda, la exploración más informativa en el estudio de la IC y es la técnica más empleada²⁹, pues permite:

- Confirmar el diagnóstico de cardiopatía cuantificar las alteraciones de la función sistólica y diastólica del VI, hipertrofia de pared, etc.

- Determinar la etiología de la IC en muchos casos, permitiendo diagnosticar las valvulopatías, las enfermedades del pericardio, los patrones típicos de afectación del miocardio (miocardiopatía dilatada, restrictiva o hipertrófica, o disfunción segmentaria de contractilidad, sugestiva de origen isquémico), las malformaciones congénitas, etc.

- Aportar una importante información pronóstica: diversos parámetros de disfunción sistólica de VI, tanto la reducción de la fracción de eyección y de acortamiento como el aumento de los diámetros telesistólico y telediastólico, se asocian con una peor evolución. Similar significado tiene la presencia de insuficiencia mitral significativa, que es secundaria a la dilatación del anillo. También la disfunción diastólica severa, con fisiología restrictiva reflejada por una onda E de llena-

do de alta velocidad y breve duración, con un tiempo de deceleración muy corto, implica elevadas presiones diastólicas y un pronóstico más desfavorable³⁰. En presencia de disfunción sistólica de VI, los pacientes con hipocontractilidad del ventrículo derecho presentan una peor evolución, por lo que es práctica habitual en ellos determinar parámetros como la excursión sistólica del plano anular tricúspide (TAPSE)³¹.

- Informa de otros datos con implicaciones terapéuticas: presencia de trombos, defectos con posibilidad de corrección quirúrgica, hipertensión pulmonar, etc.

Dado que la exploración es inocua, cómoda y fácilmente repetible para el control evolutivo del proceso, es difícil argumentar en contra de la realización sistemática del ecocardiograma en cada paciente con sospecha de IC. Sin embargo, esto supone una gran sobrecarga para el sistema sanitario, pues la prueba requiere tecnología sofisticada y cara, así como un operador experto, con un importante consumo de tiempo. Además, sólo un 25% de los pacientes remitidos para ecocardiograma con diagnóstico clínico de IC en atención primaria finalmente muestra disfunción sistólica de VI³². Esto hace que, en la práctica, el ecocardiograma sea infrutilizado en la IC, en especial en la población anciana³³.

Por ello, sería ideal disponer de un marcador de IC como prueba de cribado de la población con sospecha de IC. Idealmente debería ser una exploración rápida, de bajo coste y con alto poder predictivo negativo, de forma que permita descartar fiablemente al importante subgrupo de pacientes con sospecha clínica baja-media de IC en el que el ecocardiograma no mostrará una enfermedad significativa. Varias de estas características confluyen en la determinación de péptido natriurético tipo B (BNP). Tanto el BNP como la parte inactiva de su molécula precursora, el N-terminal pro-BNP, pueden ser determinados con rapidez y fiabilidad «a la cabecera» del enfermo. Lo más atractivo es que han mostrado una buena sensibilidad y un excelente valor predictivo negativo (entre el 90 y el 100%), tanto en el estudio de la población general, con baja prevalencia de IC³⁴, como en una cohorte de alta probabilidad, como son los pacientes que acuden a urgencias por disnea³⁵. Otras cualidades que hacen aún más atractiva la determinación del BNP son: su capacidad para detectar formas asintomáticas de disfunción del VI, tanto sistólica como diastólica, su utilidad para el pronóstico vital y la aparición de eventos, y como guía para el tratamiento de la IC, etc.³⁶⁻³⁸. La irrupción de estos péptidos está empezando a cambiar la secuencia de actuación en el diagnóstico de la IC: probablemente, su determinación quedará encuadrada entre la evaluación clínica inicial y el ecocardiograma, que se reservará para pacientes con valores elevados⁴. Se trata de un campo de enorme interés y actualidad, por lo que será abordado monográficamente.

TABLA 7. Indicaciones de coronariografía en pacientes con insuficiencia cardíaca³

Clase I (existe evidencia o acuerdo general en que el procedimiento es útil)
Pacientes con angina candidatos a revascularización (nivel de evidencia: B)
Clase IIa (el peso de la opinión mayoritaria se inclina a favor de que el procedimiento es útil)
Pacientes con dolor torácico sin evaluación previa de anatomía coronaria ni contraindicaciones para revascularización (nivel de evidencia: C)
Pacientes con enfermedad coronaria conocida/sospechada, sin angina, candidatos a revascularización (nivel de evidencia: C)
Clase III (existe evidencia o acuerdo general en que el procedimiento no es útil y puede ser perjudicial)
Repetición de coronariografías o pruebas no invasivas para isquemia si se descartó previamente la enfermedad coronaria como causa de disfunción ventricular izquierda (nivel de evidencia: C)

Niveles de evidencia: nivel B indica que la evidencia procede de un único estudio aleatorizado o de estudios no aleatorizados; C indica que la opinión de consenso es la principal fuente de la recomendación.

mente en un posterior capítulo de esta serie.

Otras exploraciones complementarias de utilidad en determinados pacientes con IC son: la ventriculografía isotópica, que permite valorar con precisión la función ventricular izquierda y derecha, pero ofrece menos información anatómica que el ecocardiograma. Está especialmente indicada en los pacientes con mala ventana acústica que impide obtener un ecocardiograma fiable. La indicación del cateterismo izquierdo con coronariografías en la IC está bien establecida en las guías norteamericanas de práctica clínica de 2001³, que se ofrecen en la tabla 7. En general, su práctica se reserva para casos de IC con sospecha de cardiopatía isquémica (no necesariamente con angina típica) en los que se considera que el diagnóstico de coronariopatía puede ir seguido de revascularización coronaria. La ventriculografía angiográfica permite visualizar alteraciones de la contractilidad global y segmentaria, así como valvulopatías aórticas y mitrales. El control hemodinámico mediante cateterismo derecho se realiza en pacientes con IC crónica rebelde al tratamiento convencional y permite una valoración del pronóstico. Habitualmente, se determinan el gasto y el índice cardíacos, la presión capilar pulmonar y las presiones en la arteria pulmonar, el ventrículo derecho y la aurícula derecha, así como las resistencias vasculares pulmonares. Sólo excepcionalmente se necesita la biopsia endomiocárdica, que cuando se practica de manera sistemática ofrece información etiológica en menos del 15% de los casos. Una elevada sospecha de afecciones en que no existe otro medio para llegar al diagnóstico (miocarditis, fibrosis endocárdica, algunos casos de amiloidosis, sarcoidosis o hemocromatosis) justifica su realización.

Otras pruebas diagnósticas útiles en la IC dirigidas a una evaluación objetiva de la capacidad funcional son la ergoespirometría, que permite medir el consumo pico de oxígeno, un buen predictor pronóstico en la IC y que puede ayudar a diferenciar la disnea de origen neumológico, y el test de deambulación en 6 minutos, que determina la capacidad de esfuerzo en condiciones submáximas. El Holter (registro electrocardiográfico ambulatorio de 24-48 h) y el estudio electrofisiológico serán utilizados para evaluar la incidencia de arritmias

y su correlación con los síntomas en pacientes con clínica sugestiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Artalejo D, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:163-70.
- Remme WJ, Swedberg K, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-3.
- Struthers AD. The diagnosis of heart failure. *Heart* 2000;84:334-8.
- Braunwald E, Colucci WS, Grossman W. Clinical aspects of heart failure: high output heart failure; pulmonary edema. En: Braunwald E, editor. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997; p. 445-70.
- Braunwald E. The pathogenesis of heart failure: then and now. *Medicine* 1991;70:68.
- Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002;288:2144-50.
- Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003;107:659-63.
- Remes W, Lansimies E, Pyörälä K. Usefulness of M-Mode echocardiography. *Cardiology* 1991;78:267-77.
- Van den Broeck SA, Van Veldhuisen DJ, De Graeff PA, Landsman ML, Hillege H, Lie KI. Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:359-63.
- Petrie M, McMurray J. Changes in notions about heart failure. *Lancet* 2001;358:432-3.
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84.
- Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure: high- output failure; pulmonary edema. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001; p. 534-61.
- Young JB. Section VI. Heart failure and transplantation. En: Topol EJ, editor. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; p. 2179-352.
- Gheorghide M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:282-9.

16. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-6.
17. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
18. 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;347:1397-402.
19. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1970;72:813-22.
20. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22: A6.
21. Opasich C, Febo O, Riccardi PG, Traversi E, Forni G, Pinna G, et al. Concomitant factors of decompensation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1996;78:354-7.
22. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12:1245-6.
23. Mikta M. Peptides prove predictive for heart failure patients. *JAMA* 2002;287:1926-9.
24. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:574-81.
25. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis of heart failure: which features are any use. *QJM* 1997;90:335-9.
26. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;77:607-12.
27. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey JR, Shaw TR, et al. Value of the ECG in identifying heart failure due to LV systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:222-9.
28. Grover MSRA, Higgins CB, Shabetai R. Extravascular lung water in patients with congestive heart failure. *Radiology* 1983;147:659-62.
29. Dhir M, Nagueh SF. Echocardiography and prognosis of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:253-6.
30. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imparato A, Corra U, et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:383-90.
31. Ghio S, Recusan F, Klersy C, Sebastián R, Landisa RL, Campana C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:837-42.
32. Francis CM, Caruana L, Kearney P, Love M, Sutherland GR, Starkey IR, et al. Open access echocardiography in the management of heart failure in the community. *BMJ* 1995;310:634-6.
33. Senni M, Rodeheffer RJ, Tribouilloy CM, Evans JM, Jacobsen SJ, Bailey KR, et al. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure of the community. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:164-70.
34. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PWF, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *JAMA* 2002;288:1252-9.
35. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al, for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
36. Tabbibizar R, Maisel A. The impact of B-type natriuretic peptide levels on the diagnoses and management of congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:340-5.
37. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
38. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure. What's next? *Circulation* 2002;105:2328-31.