

TESIS DOCTORAL

Disfunción diastólica en el paciente crítico: Implicaciones clínicas y utilidad de los péptidos natriuréticos para su evaluación

Doctorando: Lluís Zapata Fenor

Directores de Tesis:

Dr. Antoni-Jordi Betbesé Roig

Departamento de Medicina.

Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona.

Dr. Jordi Ordóñez Llanos

Departamento de Bioquímica.

Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona

“Para empezar un gran proyecto, hace falta valentía, para terminarlo, hace falta perseverancia. Durante el proceso cada dolor te hará más fuerte, cada traición más inteligente, cada desilusión más hábil y cada experiencia más sabio. Más nunca te rindas si crees que lo puedes lograr; puede ser difícil y larga la espera, pero al final todo valdrá la pena.”

Anónimo.

Para mi Familia, los que han sido, los que son y los que serán.

AGRADECIMIENTOS:

Quisiera agradecer a los Dres A.J. Betbesé y J. Ordóñez la dirección de esta tesis. Porque ambos se han convertido en un modelo a seguir; el primero por su honestidad, y sobretodo por la confianza y el apoyo que demostró desde el primer momento en que le presenté el embrión del proyecto allá por el año 2005. El segundo por haberme sabido transmitir parte de sus conocimientos sobre investigación y redacción de artículos científicos, y sobretodo por haber estado tan disponible a lo largo de esta andadura.

Agradecer a los tres directores de Servicio de Medicina Intensiva que esta tesis ha visto pasar. Al Dr. À. Net, por ser un referente y en parte el culpable de mi elección del Hospital de Sant Pau para mi especialización. Al Dr. J. M. Sánchez, por su carácter y por haberme permitido seguir en el hospital de Sant Pau. Al Dr. J. Mancebo, por representar un estímulo para la superación personal.

Agradecer a mis, primero, profesores, y posteriormente, compañeros de trabajo por, primero, haberme exprimido, y después, por haberme dado todas y cada una de las sonrisas y palabras de ánimo a lo largo de estos años. Al Dr. Marruecos, por ser un ejemplo de docencia y perseverancia. A la Dra. Quintana, por sus consejos y ser mi altavoz. Al Dr. Roglán, por la cantidad de ecografías realizadas y por enseñarme el método preciso de estimar la fracción de eyección. Al Dr. Santos por quitarme el miedo a las agujas. Al Dr. Morán por guiarme en mis inicios. A la Sra. Cazorla, por mostrarme el significado de implacable y eficiencia.

Agradecer a Biosite y Roche Diagnostics quienes de forma gentil cedieron los reactivos necesarios para realizar las determinaciones de péptidos natriuréticos.

Agradecer al personal auxiliar y de enfermería su colaboración en ambos estudios.

Agradecer al gabinete de ecocardiografía del servicio de cardiología del Hospital de Sant Pau, en especial al Dr. Leta, su disponibilidad y conocimientos transmitidos.

Agradecer a los residentes del Servicio de Medicina Intensiva, los pasados, los presentes y los futuros, porque de cada uno de vosotros aprendo algo nuevo.

Agradecer a los pacientes, o en su defecto a los familiares de los mismos, por aceptar participar en los estudios que comprenden esta tesis, ya que ellos son los que justifican y para los que se ha realizado este esfuerzo.

Finalmente y de forma muy especial quiero agradecer a mis padres el esfuerzo que han realizado a lo largo de su vida para que esta Tesis sea posible. Por sus consejos, su apoyo, por representar la vara que no ha permitido que el árbol se torciera.

También agradecer a Paula, amiga y compañera, por enseñarme que a veces, contra todo pronóstico, un pequeño detalle invierte la dirección del camino, haciendo evidente que se puede salir adelante.

Y para acabar agradecer a Arnau y Asier (*A&A*), por haberme hecho ser mejor persona, por haberme abierto los ojos obligándome a *“Intentar trampear per ser una persona digna, el pare modèlic que volen els fills, el de la mà forta, que paga un vermut i que arregla una porta”*.

LISTADO DE ABREVIATURAS

Adur: duración de la onda A

AI: Aurícula izquierda

ATC: Compensación automática del tubo endotraqueal

AUROC: Área bajo la curva ROC

BNP: Brain natriuretic peptide

BUN: Nitrógeno ureico en sangre

CA: Contracción auricular

CAP: Catéter de arteria pulmonar

CPAP: Presión positiva continua en la vía respiratoria

CW: Doppler de onda continua

ECG: Electrocardiograma

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FE: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

FR: Frecuencia respiratoria

GFR: Índice de filtración glomerular

IC: Índice cardíaco

ICC: Insuficiencia cardíaca crónica

ICA: Insuficiencia cardíaca aguda

IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

IMC: Índice de masa corporal

IQR: Rango intercuartil

IYT: Índice de Yang-Tobin

IVSTd: Grosor septo interventricular en la tele-diástole

IVRT: Tiempo de relajación isovolumétrico

LAD: Diámetro auricular izquierda

LVDD: Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo

LVDTd: Diámetro tele-diastólico del ventrículo izquierdo

LVDTs: Diámetro tele-sistólico del ventrículo izquierdo

LVSD: Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

NT-proBNP: Parte N Terminal del Brain natriuretic peptide

Onda A: Onda transmitral de contracción auricular

Onda Aa: Velocidad diastólica tisular durante la contracción auricular

Onda Ea: Velocidad diastólica tisular durante el llenado temprano

Onda E: Onda transmitral de llenado temprano

Onda Sa: Velocidad sistólica Doppler tisular

OR: Odds ratio

PaO₂: Presión parcial de oxígeno arterial

PAP: Presión de arteria pulmonar

PCP: Presión capilar pulmonar

PEEP: Presión positiva al final de la espiración

PS: Presión de soporte

PTD: Presión tele-diastólica

PVC: Presión venosa central

PW: Doppler de onda pulsátil

RE: Reintubación

RF: Fracaso respiratorio

Ri: Relajación isovolumétrica

SBT: Prueba de respiración espontánea

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo

SE: Error standard

SUC: Extubación exitosa

SvO₂: Saturación venosa mixta

TDE: Tiempo de desaceleración de la velocidad de llenado temprano

TEP: Tromboembolismo pulmonar agudo

UCI: Unidad de cuidados intensivos

Vi: Ventrículo izquierdo

VNI: Ventilación no invasiva

Vp: Velocidad de propagación del flujo mitral

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

Vt: Volumen por cada respiración

VTD: Volumen tele-diastólico

VTS: Volumen tele-sistólico

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ANTECEDENTES

1. INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA	15
1.1. Definición y clasificación	15
1.2. Epidemiología de la ICA	18
1.3. Diagnóstico de la ICA	20
1.4. Tratamiento de la ICA	24
1.5. Disfunción ventricular sistólica	33
1.5.1. Fisiopatología de la ICA con función sistólica deprimida	33
1.5.2. Evaluación ecocardiográfica de la función sistólica	34
1.6. Disfunción ventricular diastólica	37
1.6.1. Fisiopatología de la disfunción diastólica	38
1.6.2. Evaluación ecocardiográfica de la disfunción diastólica	40
1.6.3. Clasificación	46
1.6.4. Estimación ecocardiográfica de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo	49
1.7. Disfunción ventricular izquierda en el paciente crítico	53
1.7.1. Síndromes coronarios agudos en el paciente crítico	54
1.7.2. Miocardiopatía por estrés	55
1.7.3. Disfunción global del ventrículo izquierdo	56
2. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS	59
2.1. Fisiología de los péptidos natriuréticos	59
2.2. Péptidos natriuréticos de tipo B	62
2.3. Aplicaciones clínicas de los péptidos natriuréticos	63
2.3.1. Diagnóstico diferencial de la disnea	63

2.3.2. Diagnóstico de la disfunción diastólica	65
2.3.3. Síndrome coronario agudo.....	65
2.3.4. Shock.....	66
2.3.5. Hipertensión pulmonar y cor pulmonale	67
2.3.6. Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).....	67
2.3.7. Tromboembolismo pulmonar agudo (TEP).....	68
2.3.8. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).....	68
2.3.9. Otras patologías del paciente crítico.....	69
3. WEANING DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA	71
3.1. Definición	71
3.2. Clasificación de los pacientes según el proceso de <i>weaning</i>	72
3.3. Criterios para iniciar una prueba de respiración espontánea (SBT)	73
3.4. La prueba de respiración espontánea.....	75
3.5. Definición del fracaso del <i>weaning</i> de la ventilación mecánica.....	76
3.6. Causas del fracaso del <i>weaning</i>	78
3.6.1. Causas respiratorias	78
3.6.2. Causas cardíacas.....	79
3.6.3. Causas neuromusculares.....	79
3.6.4. Causas psicológicas.....	80
3.6.5. Factores metabólicos.....	80
3.6.6. Disfunción diafragmática inducida por la ventilación.....	81
3.6.7. Anemia.....	81
4. INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA INDUCIDA POR EL WEANING.....	83
4.1. Fisiopatología de la ICA inducida por el <i>weaning</i>	83
4.2. Diagnóstico de la ICA inducida por el <i>weaning</i>	84

4.2.1 Clínica.....	84
4.2.2. Cateterización cardíaca derecha.	85
4.2.3. Ecocardiografía transtorácica.	85
4.2.4. Hemoconcentración inducida por el <i>weaning</i>	86
4.2.5. Péptidos natriuréticos	86
4.3. Tratamiento de la ICA inducida por el <i>weaning</i>	87

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.	89
2. HIPÓTESIS.	89
3. OBJETIVOS.	90
4. METODOLOGÍA.	90

UTILIDAD DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE TIPO B PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA Y EL AUMENTO DE LAS PRESIONES DE LLENADO EN PACIENTES CRÍTICOS NO CARDIOLÓGICOS

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.	95
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	97
2.1. Pacientes y obtención de datos.	97
2.2. Ecocardiografías.	98
2.2.1. Clasificación ecocardiográfica.	99
2.3. Obtención de muestras sanguíneas y análisis de biomarcadores.....	100
2.4. Estudio estadístico.	100

3. RESULTADOS	101
3.1. Características basales y hallazgos ecocardiográficos.....	101
3.2. Péptidos natriuréticos de tipo B y LVDD.....	102
3.3. Péptidos natriuréticos de tipo B y presiones de llenado aumentadas	105

**PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE TIPO B PARA LA PREDICCIÓN Y EL
DIAGNÓSTICO DEL FRACASO DEL *WEANING* DE LA VENTILACIÓN
MECÁNICA POR INSUFICIENCIA CARDÍACA**

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	111
2. MATERIAL Y MÉTODOS	113
2.1. Pacientes y obtención de datos.	113
2.2. Protocolo de estudio.	113
2.3. Obtención de muestras sanguíneas y análisis de biomarcadores.....	115
2.4. Ecocardiografías.	116
2.5. Diagnóstico de la causa del fracaso de la SBT.....	116
2.6. Estudio estadístico.	117
3. RESULTADOS	118
3.1. Características basales y resultados del <i>weaning</i>	118
3.2. Péptidos natriuréticos para la predicción del fracaso de la SBT por ICA.	122
3.3. Péptidos natriuréticos para el diagnóstico de ICA durante la SBT.	124
3.4. Comparación entre BNP y NT-proBNP	125
DISCUSIÓN.....	127

1. Utilidad de los Péptidos natriuréticos de tipo B para la identificación de la disfunción diastólica y el aumento de las presiones de llenado en pacientes críticos no cardiológicos.....	127
2. Péptidos natriuréticos de tipo B para la predicción y el diagnóstico del fracaso del <i>weaning</i> de la ventilación mecánica por insuficiencia cardíaca	131
CONCLUSIONES.	137
BIBLIOGRAFÍA.	138

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Indicaciones y dosis de los vasodilatadores	27
Tabla 2. Dosis y administración de los diuréticos.....	28
Tabla 3. Agentes inotrópicos positivos.....	33
Tabla 4. Clasificación según la fracción de eyección.....	37
Tabla 5. Clasificación de la disfunción diastólica.....	43
Tabla 6. Comparación entre BNP y NT-proBNP.....	62
Tabla 7. Enfermedades que se acompañan de elevación de natriopéptidos.....	70
Tabla 8. Criterios para iniciar el <i>weaning</i> de la ventilación mecánica.....	73
Tabla 9. Índices predictores del éxito del <i>weaning</i>	75
Tabla 10. Criterios de fracaso de la prueba de respiración espontánea.....	77
Tabla 11. Características basales de los pacientes.....	101
Tabla 12. Valores de natriopéptidos, ecocardiográficos y evolución en UCI según grado de disfunción diastólica.....	103
Tabla 13. Estudio multivariado evaluando la capacidad de los péptidos para el diagnóstico de disfunción diastólica.....	105
Tabla 14. Estudio multivariado evaluando la capacidad de los péptidos para detectar presiones de llenado de ventrículo izquierdo elevadas.....	107
Tabla 15. Características basales de los pacientes.....	118
Tabla 16. Diagnóstico de la causa del fracaso de la SBT.....	120
Tabla 17. Datos hemodinámicos, respiratorios, intercambio de gases y ecocardiográficos.....	121

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de Forrester.	17
Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la insuficiencia cardíaca aguda.....	20
Figura 3. Signos y síntomas al ingreso en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. 21	
Figura 4. Objetivos inmediatos del tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda.....	25
Figura 5. Ecocardiografía en modo M.....	35
Figura 6. Imágenes apicales cuatro cámaras	36
Figura 7. Representación de las 4 fases de la diástole.....	39
Figura 8. Registro Doppler pulsado del flujo de llenado mitral.	42
Figura 9. Registro Doppler pulsado del flujo venoso pulmonar.....	44
Figura 10. Registro en modo-M color del flujo de llenado mitral.....	45
Figura 11. Registro de Doppler tisular anillo mitral lateral.....	46
Figura 12. Esquema para estimar el grado de disfunción diastólica	49
Figura 13. Estimación la presión capilar pulmonar (PCP) en pacientes con fracción de eyección deprimida.....	51
Figura 14. Esquema para estimar la presión capilar pulmonar (PCP) en pacientes con fracción de eyección conservada.	52
Figura 15. Secreción y degradación de los péptidos natriuréticos de tipo-B.	60
Figura 16. Mecanismo de actuación de los péptidos natriuréticos.....	61
Figura 17. Esquema de las diferentes etapas en el proceso de un paciente sometido a ventilación mecánica.	71
Figura 18. Diagrama de cajas del BNP y NT-proBNP según función diastólica.....	102
Figura 19. Curvas ROC de BNP y NT-proBNP para detectar la disfunción diastólica	104
Figura 20. Diagrama de cajas del BNP y del NT-proBNP según PCP	106
Figura 21. Diagrama de flujo del estudio	115

Figura 22. Diagrama de cajas para el BNP y el NT-proBNP basal.....	122
Figura 23. Área bajo la curva ROC (AUROC) para el BNP y el NT-proBNP	123
Figura 24. Diagrama de cajas para el Δ BNP y el Δ NT-proBNP.....	125

ANTECEDENTES

1. INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA

1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) se define como el comienzo rápido de síntomas y signos secundarios a una función cardíaca anormal. Puede ocurrir con o sin cardiopatía previa. La disfunción cardíaca puede estar relacionada con una disfunción sistólica o diastólica, con anomalías en el ritmo cardíaco o con desajustes de la precarga y la postcarga cardíacas. A menudo representa un riesgo para la vida y requiere un tratamiento urgente (1).

La clasificación introducida recientemente por la Sociedad Europea de Cardiología (1), clasifica la ICA según las siguientes situaciones clínicas:

1. *Insuficiencia cardíaca aguda descompensada* (de novo o como descompensación de una insuficiencia cardíaca crónica) con signos y síntomas de ICA, que son leves y no cumplen los criterios de shock cardiogénico, edema de pulmón o crisis hipertensiva.

2. *Insuficiencia cardíaca aguda hipertensiva*: los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca se acompañan de presión arterial elevada y función ventricular izquierda relativamente preservada, con radiografía de tórax compatible con edema agudo de pulmón.

3. *Edema agudo de pulmón* (corroborado por radiografía de tórax) acompañado de una importante dificultad respiratoria, con crepitantes pulmonares y ortopnea, y con una saturación de oxígeno normalmente por debajo del 90% respirando el aire ambiente, antes del tratamiento.

4. *Shock cardiogénico*: se define como la evidencia de una hipoperfusión tisular a pesar de la corrección de la precarga. El shock cardiogénico se caracteriza normalmente por una reducción de la presión arterial (sistólica < 90 mmHg o un descenso de la presión arterial media de > 30 mmHg) y/o baja diuresis (< 0,5 ml/kg/h), con una frecuencia cardíaca > 60 latidos/min con o sin evidencia de congestión orgánica.

5. *Insuficiencia cardíaca con gasto elevado*: se caracteriza por un gasto cardíaco elevado, normalmente con una frecuencia cardíaca alta (causada por arritmias, tirotoxicosis, anemia, enfermedad de Paget, iatrogénica u otros mecanismos), con extremidades calientes, congestión pulmonar y, a veces, con una presión arterial baja, como en el shock séptico.

6. *Insuficiencia cardíaca derecha*: se caracteriza por un síndrome de bajo gasto cardíaco con un aumento de la presión venosa yugular, hepatomegalia e hipotensión.

Sin embargo, en el contexto del paciente crítico, las clasificaciones utilizadas siguen siendo las clasificaciones clásicas de Killip y Forrester.

La *clasificación de Killip*, validada en pacientes con infarto agudo de miocardio para estimar clínicamente la gravedad del mismo, estratifica la ICA en las siguientes fases (2):

- Fase I: No hay signos de descompensación cardíaca.
- Fase II: Insuficiencia cardíaca. Los criterios diagnósticos incluyen crepitantes en la mitad inferior de los campos pulmonares, galope por tercer ruido e hipertensión venosa pulmonar.
- Fase III: Insuficiencia cardíaca grave. Edema agudo de pulmón, con crepitantes en la totalidad de ambos campos pulmonares.

– Fase IV: Shock cardiogénico. Hipotensión (presión arterial sistólica ≤ 90 mmHg) y evidencia de vasoconstricción periférica, como oliguria, cianosis y diaforesis.

Por otra parte la *clasificación de Forrester* (3) describe 4 grupos en función del estado clínico y la hemodinámica basándose en el índice cardíaco y la presión capilar pulmonar (PCP) (Figura 1).

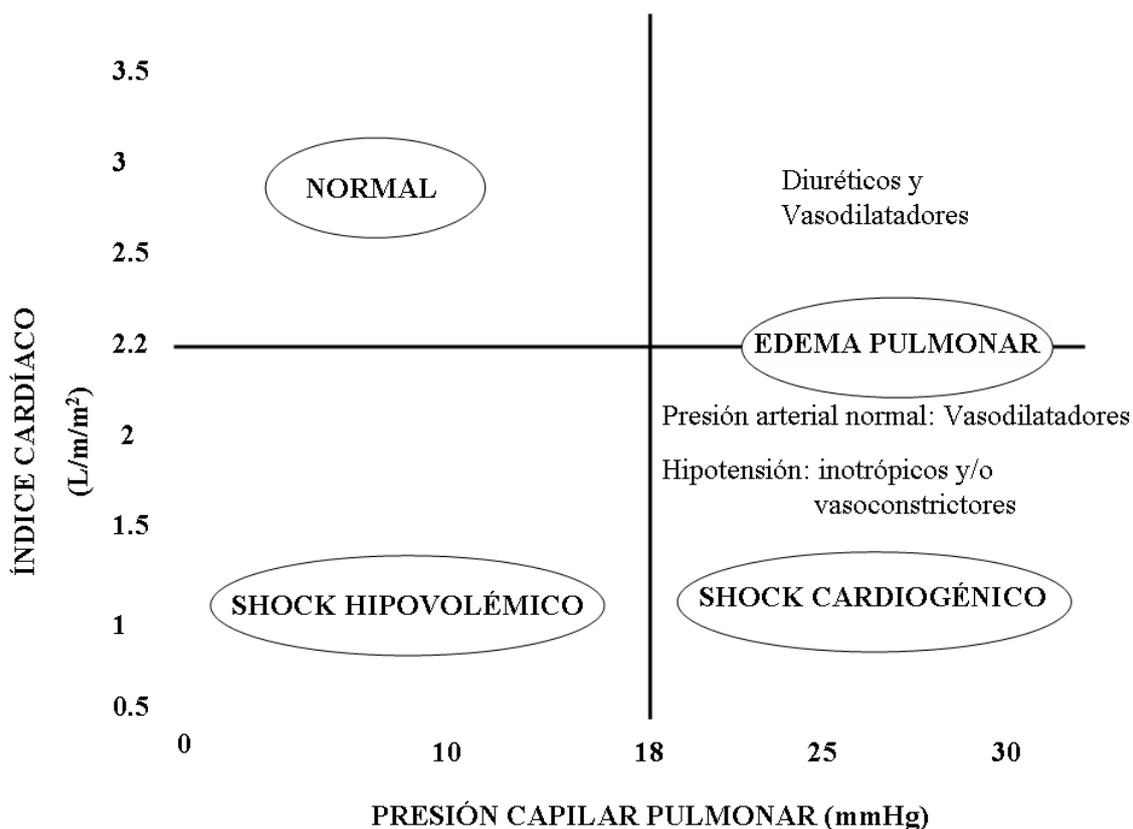


Figura 1. Clasificación de Forrester. IC índice cardíaco, PCP presión capilar pulmonar

Otro método de clasificar la ICA, se fundamenta en la fisiopatología de la misma, dando lugar a dos grandes grupos: ICA con función sistólica deprimida, e ICA con función sistólica conservada. La diferencia entre las dos formas de insuficiencia cardíaca depende de si la principal anomalía es la incapacidad del ventrículo de contraerse normalmente y expulsar suficiente sangre, o para relajarse y llenarse de forma normal. Las manifestaciones de la ICA con función sistólica deprimida se vinculan con gasto cardíaco inadecuado, aparición de debilidad, fatiga, menor tolerancia

al ejercicio y otros síntomas de riesgo deficiente, en tanto que en el caso de ICA con función sistólica conservada, las manifestaciones dependen principalmente del incremento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, derecho o ambos. La ICA con función sistólica conservada puede ser causada por una mayor resistencia al llenado ventricular y menor capacidad diastólica del ventrículo (pericarditis constrictiva y miocardiopatías restrictiva, hipertensiva e hipertrófica), disminución de la relajación ventricular (isquemia aguda del miocardio), fibrosis e infiltración del miocardio (miocardiopatía restrictiva), y enfermedades valvulares.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ICA

La ICA representa una importante carga social y financiera. En Europa, la Sociedad Europea de Cardiología, estima que más de 10 millones de personas dentro de su población de 900 millones tienen insuficiencia cardíaca (4). La insuficiencia cardíaca consume entre el 1 al 2% del gasto total en salud en Europa, representando el manejo hospitalario entre el 67 y 74% de su coste (4).

La combinación del envejecimiento de la población y la mejoría de la supervivencia después de un infarto agudo de miocardio han dado lugar a un rápido crecimiento del número de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, y a un aumento concomitante del número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca descompensada.

La cardiopatía isquémica es la causa subyacente de ICA en el 60-70% de los pacientes (1), especialmente en la población de edad avanzada. Entre los individuos más jóvenes, la ICA está causada con más frecuencia por una miocardiopatía dilatada, una arritmia, una enfermedad cardíaca valvular o congénita, o una miocarditis (1).

El estudio EHFS II (5) fue el primer gran estudio en aplicar el esquema de clasificación propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología. En este estudio, la

mayoría de los pacientes se presentaron en forma de insuficiencia cardíaca descompensada (65%), mientras que el edema agudo de pulmón (16%) y la ICA hipertensiva (11%) fueron las siguientes formas de mayor prevalencia. Shock cardiogénico (4%) o insuficiencia cardíaca derecha (3%) fueron otras formas de menor relevancia, y no se recogió la insuficiencia cardíaca con gasto elevado. De este estudio, sorprende que muy pocos pacientes fueran clasificados como ICA hipertensiva. Otros estudios han encontrado resultados similares: una baja proporción de pacientes clasificados como ICA hipertensiva, aunque con un alto porcentaje de pacientes que presentaron hipertensión arterial como motivo de la descompensación (6), lo que sugiere que el papel de la hipertensión puede estar subestimado por este sistema de clasificación.

Los estudios también han analizado los pacientes atendiendo a la función sistólica, evaluada por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), encontrando que alrededor del 50% de los pacientes tienen disfunción sistólica (FEVI < 40 %), lo que sugiere que la otra mitad de pacientes presentan una FEVI preservada. Estos datos implican un replanteamiento en la idea que la disfunción sistólica es la forma de presentación habitual de los pacientes con ICA (6).

Los pacientes ingresados por ICA presentan gran cantidad de enfermedades concomitantes (7-8); estas comorbilidades no sólo representan enfermedades que son factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, sino también son un reflejo de la edad avanzada de esta población, y tendrán un impacto significativo sobre el tratamiento y evolución clínica de los pacientes con ICA. La hipertensión arterial, presente en aproximadamente dos tercios de los pacientes, es la comorbilidad más frecuente, seguida de la enfermedad coronaria, que está presente en aproximadamente la mitad y la dislipidemia, presente en más de un tercio de los pacientes. Otras patologías,

que son el resultado de la lesión vascular producida por estas enfermedades, tales como el accidente cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica o la insuficiencia renal crónica son también muy comunes en pacientes con ICA. La presencia de diabetes mellitus varía entre 27 y 38% en Europa. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica también está presente en aproximadamente el 30%, confundiendo los síntomas de presentación de la disnea. La fibrilación auricular está presente en el 42 % y puede precipitar la ICA y complicar su tratamiento.

1.3. DIAGNÓSTICO DE LA ICA

La ICA es un síndrome clínico que comprende múltiples síntomas y signos. La evaluación rápida y precisa de estos pacientes mediante la historia y el examen físico es fundamental para ofrecer el tratamiento adecuado (Figura 2).

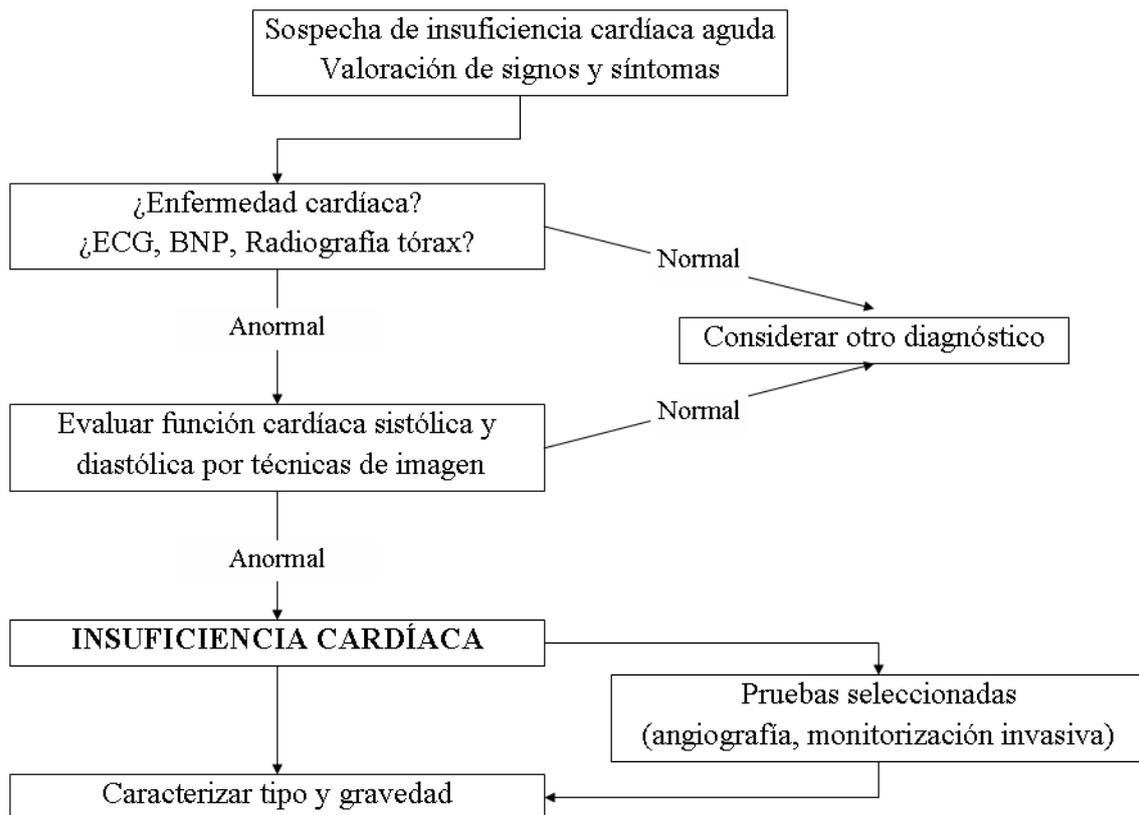


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la insuficiencia cardíaca aguda. ECG, electrocardiograma; BNP, péptido natriurético de tipo B.

- Evaluación clínica.

Los síntomas relacionados con la congestión acostumbran a ser los que provocan la consulta médica en el contexto de los pacientes con ICA, mientras que aquellos derivados de la hipoperfusión suelen ser motivo infrecuente de consulta. En el estudio IMPACT-HF (7) donde se recogieron datos de 567 pacientes, se demostró que los síntomas relacionados con la disnea y los signos relacionados con la sobrecarga de volumen fueron los más frecuentes.

Los pacientes también pueden presentar síntomas relacionados con la congestión venosa sistémica, tales como edema, aumento de peso, aumento del perímetro abdominal y malestar.

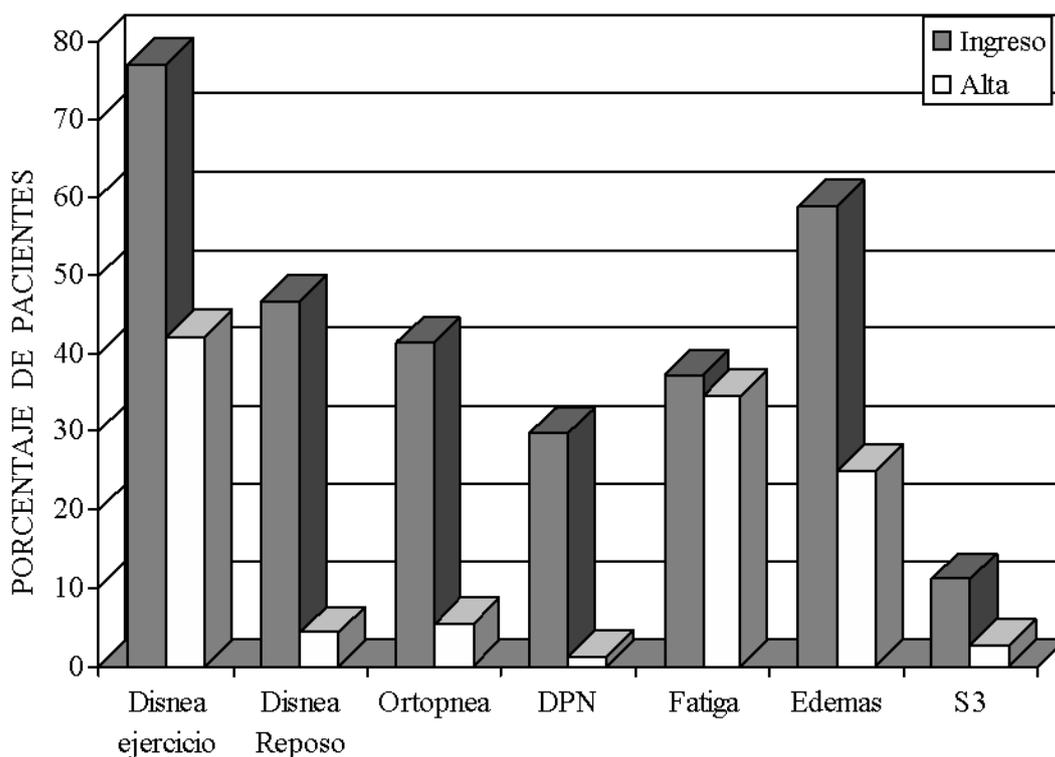


Figura 3. Signos y síntomas recogidos al ingreso en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. DPN, disnea paroxística nocturna. Adaptado de O'Connor et als.

- Pruebas de laboratorio.

Electrolitos: Aproximadamente un 25 a 30% de los pacientes se presentan con niveles séricos de sodio < 135 mEq / L, y un 5% con hiponatremia grave (< 130 mEq / L) (6). Las concentraciones séricas de potasio se encuentran generalmente en el rango de la normalidad en pacientes con ICA, con una media de aproximadamente 4,3 a 4,6 mEq / L. La hipopotasemia (potasio sérico $< 3,6$ mEq / L) e hiperpotasemia (potasio sérico $> 5,5$ mEq / L) son muy poco frecuentes, encontrándose en un 3% y 8% de los casos (6).

Función renal: El nitrógeno ureico en sangre (BUN) se encuentra más relacionado con la gravedad de la ICA que la creatinina, y, por regla general se encuentra elevado al ingreso debido a la disminución del filtrado glomerular (GFR) y el aumento de la reabsorción de sodio, siendo los niveles de BUN proporcionales a la vasoconstricción en respuesta a las alteraciones hemodinámicas y a la activación neurohormonal en la ICA. En estos pacientes el GFR debe ser calculado y no estimado mediante las fórmulas convencionales, ya que la creatinina sérica puede infraestimar el grado de disfunción renal existente.

Pruebas de función hepática: En un estudio de pacientes con ICA ingresados en una unidad de cuidados intensivos, el 61% presentaron alteraciones analíticas compatibles con disfunción hepática (8), lo que puede requerir ajustes en la dosis de algunos medicamentos.

Estudios hematológicos: Más de la mitad de los pacientes que ingresan con ICA tiene anemia (concentración de hemoglobina inferior a 12 g/dl), y del 8 al 16% tienen concentraciones de hemoglobina inferior a 10 g/dl (6). Esta prevalencia parece ser mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, lo que sugiere que la hemodilución debido a un aumento del volumen plasmático es el mecanismo más probable a la hora de generar dicha anemia. Otros mecanismos que pueden

desencadenar la anemia son la supresión de médula ósea causada por el aumento de citoquinas proinflamatorias y el empeoramiento de la función renal con la consiguiente disminución de la producción de eritropoyetina.

Marcadores biológicos de daño miocárdico: Las determinaciones seriadas de los marcadores de lesión miocárdica son importantes en el diagnóstico de un posible síndrome coronario agudo como precipitante de ICA. Este diagnóstico requiere una estrategia de tratamiento diferente con una importante implicación pronóstica. Por lo tanto se recomienda como rutina las mediciones seriadas de troponina y creatin-kinasa. El uso de los péptidos natriuréticos se discutirá más adelante.

Otras pruebas de laboratorio: La proteína C reactiva es una prueba recomendada para detectar procesos infecciosos subyacentes. Aunque otros marcadores de inflamación han demostrado estar elevados en el contexto de la ICA, su utilidad clínica ha sido limitada. Los D-dímeros pueden ser útiles en el diagnóstico de embolia pulmonar y se recomienda la realización de gases en sangre arterial en pacientes con ICA grave.

- Electrocardiograma.

El electrocardiograma (ECG) es una herramienta fundamental en la evaluación del paciente con ICA. En el estudio EFICA (8), sólo el 13% de los ECG fueron normales, presentando cambios isquémicos evidentes en un 29% y fibrilación auricular en un 25%. El edema pulmonar no cardiogénico se ha asociado con ondas T invertidas gigantes, de forma difusa y simétrica, con prolongación del intervalo QT, un hallazgo que también se ha observado en la embolia pulmonar y los estados hipercatecolaminérgicos.

- Pruebas de imagen.

Radiografía de tórax: Debe ser realizada de forma precoz en los pacientes con sospecha de ICA. Puede demostrar signos de congestión pulmonar hasta en el 80% de los pacientes ingresados por ICA (6).

Ecocardiografía: Un ecocardiograma puede ser la prueba más útil en la evaluación de la etiología de los pacientes con ICA debido a su capacidad para evaluar la función sistólica global y la función diastólica, tal y como se discutirá más adelante.

- Catéter de arteria pulmonar (CAP).

El CAP ofrece datos hemodinámicos importantes y clínicamente relevantes en pacientes seleccionados, especialmente aquellos con shock o marcada inestabilidad hemodinámica, con oliguria o anuria, o con mala respuesta al tratamiento. La presión venosa central (PVC), la presión de arteria pulmonar (PAP) y la PCP se miden directamente; el gasto cardíaco y el IC pueden ser evaluados a través de técnicas de termodilución y de consumo oxígeno. A partir de estas medidas se pueden calcular una serie de valores, como la resistencia vascular sistémica y pulmonar y el trabajo sistólico. En manos expertas, esta herramienta de diagnóstico puede permitir la exquisita adaptación de la terapia con objetivos hemodinámicos específicos.

A pesar de los beneficios potenciales, el uso del CAP ha disminuido considerablemente en los últimos años (9), en gran parte debido a cuestiones de seguridad ya que su utilización como herramienta de rutina se ha asociado a complicaciones potencialmente graves como hemorragia, infección, arritmias y menos frecuentes como la rotura de la arteria pulmonar o un infarto (9).

1.4. TRATAMIENTO DE LA ICA

Los objetivos inmediatos son mejorar los síntomas y estabilizar las condiciones hemodinámicas (Figura 4).

Oxígeno.

Para mantener una saturación de oxígeno dentro del rango normal (95-98%) y así maximizar la liberación de oxígeno en los tejidos y la oxigenación tisular, ayudando a prevenir la disfunción de los órganos a distancia y el fallo multiorgánico. De todas formas no existe evidencia respecto a que el aumento de las dosis de oxígeno produzca un mejor resultado clínico.

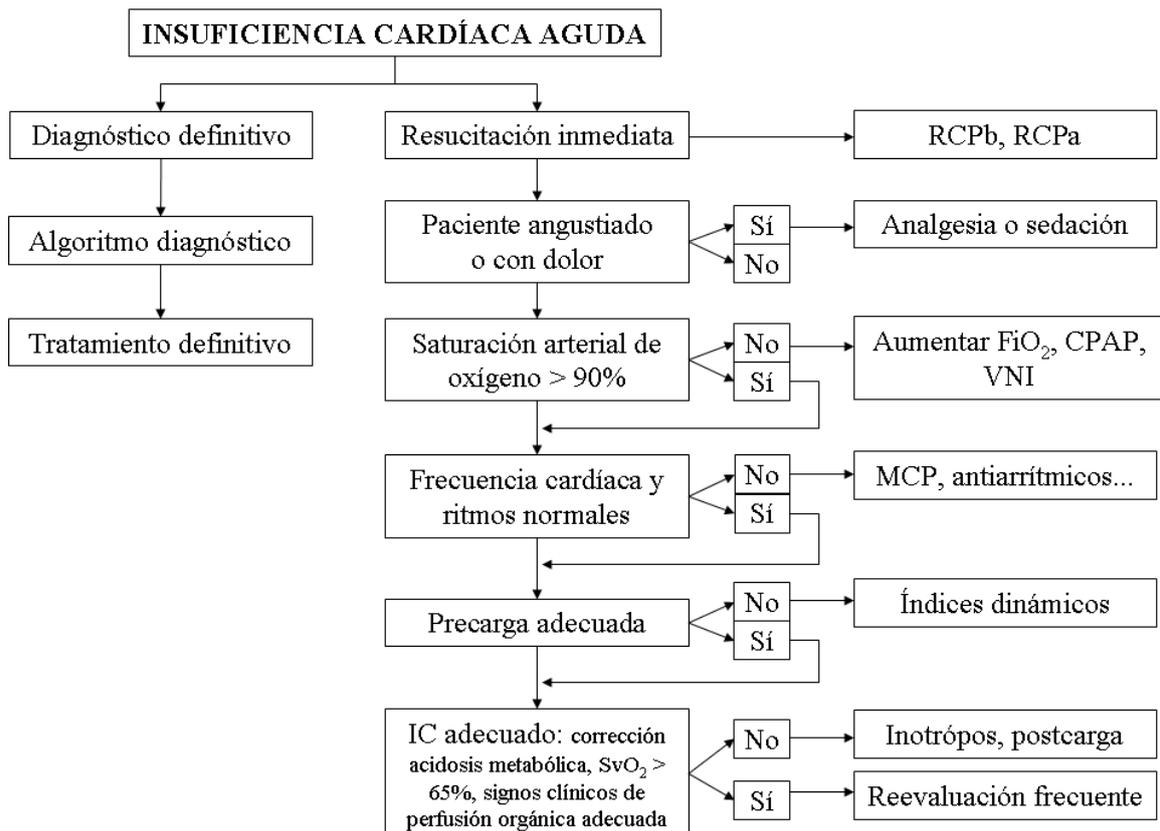


Figura 4. Objetivos inmediatos del tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. RCPb, reanimación cardiopulmonar básica; RCPa, reanimación cardiopulmonar avanzada; FiO_2 , fracción inspirada de oxígeno; CPAP, presión positiva continua en la vía respiratoria; VNI, ventilación no invasiva; MCP, marcapasos; IC, índice cardíaco; SvO_2 , saturación venosa mixta de oxígeno.

Ventilación mecánica no invasiva.

Existe un consenso general en que la aplicación de presión positiva en la vía aérea de forma no invasiva con (VNI) o sin (CPAP) asistencia inspiratoria puede reducir la necesidad de intubación traqueal y de ventilación mecánica invasiva (10). Tanto la CPAP como la VNI generan un reclutamiento alveolar aumentando la capacidad residual funcional. La mejoría de la capacitancia pulmonar, la reducción de las

oscilaciones de presión transdiafragmática y la disminución de la actividad diafragmática pueden conducir a una reducción del trabajo respiratorio y, en consecuencia, a una menor demanda metabólica del organismo.

Ventilación mecánica invasiva con intubación orotraqueal.

La necesidad de ventilación mecánica invasiva (con intubación orotraqueal) no viene dada por la hipoxemia, que puede ser mejorada con oxigenoterapia, CPAP o VNI, sino más bien por la fatiga muscular respiratoria inducida por la ICA, que finalmente conllevará hipercapnia y confusión mental. La ventilación mecánica invasiva debe usarse únicamente si la insuficiencia respiratoria aguda no responde a los vasodilatadores, la terapia con oxígeno y/o la CPAP o la VNI.

Morfina.

La morfina está indicada en las fases iniciales de la ICA, sobretodo si ésta se asocia a agitación y disnea. La morfina, además del efecto sedante que comporta un descenso de la disnea, induce venodilatación, ligera dilatación arterial, y reduce la frecuencia cardíaca. En la mayoría de estudios se han administrado bolos intravenosos de 3 mg de morfina, pudiendo repetirse la dosis si persisten los síntomas.

Vasodilatadores.

Están indicados en los pacientes con ICA si la hipoperfusión o los signos de congestión pulmonar están asociados a una adecuada presión arterial.

- *Nitratos*. Los nitratos alivian la congestión pulmonar sin comprometer el volumen de eyección y sin aumentar la demanda miocárdica de oxígeno. Las dosis bajas sólo inducen venodilatación, pero a medida que se aumenta gradualmente la dosis producen una dilatación de las arterias, por tanto, reducen la precarga y la postcarga del ventrículo izquierdo sin empeorar la perfusión tisular. Una desventaja de los nitratos es

el rápido desarrollo de tolerancia, especialmente si se administran por vía intravenosa en dosis altas, lo que limita su eficacia a sólo 16-24 h.

Tabla 1. Indicaciones y dosis de los vasodilatadores

Vasodilatador	Indicación	Dosis	Efectos secundarios	Otros
5-mononitrato, trinitato de gliceril	ICA, cuando la tensión arterial es adecuada	Empezar con 20 µg/min, aumentar hasta 200 µg/min	Hipotensión, cefalea	Tolerancia con el uso continuado
Dinitrato de isosorbida	ICA, cuando la tensión arterial es adecuada	Empezar con 1 mg/h, aumentar hasta 10mg/h	Hipotensión, cefalea	Tolerancia con el uso continuado
Nitroprusiato	Crisis hipertensiva, shock cardiogénico combinado con inotropos	0,3-5 µg/Kg/min	Hipotensión, toxicidad al isocianato	Fármaco sensible a la luz
Neseritide	ICA descompensada	Bolo de 2µg/Kg + infusión de 0,015-0,03 µg/Kg/min	Hipotensión	
ICA, insuficiencia cardíaca aguda.				

- *Antagonistas del calcio.* Los antagonistas del calcio no están recomendados para el tratamiento de la ICA. El diltiazem y el verapamilo, así como las dihidropiridinas, deben considerarse contraindicados (5).

- *Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.* Por regla general, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) no están indicados en la estabilización precoz de los pacientes con ICA, excepto en los pacientes con infarto agudo de miocardio, en los que los estudios demuestran una disminución significativa de la mortalidad (11). Se debe evitar el uso de IECA por vía intravenosa.

La dosis inicial de IECA debe ser baja y aumentarse progresivamente después de la estabilización precoz dentro de las primeras 48 h, con control de la presión arterial y

la función renal. La duración de la terapia una vez que se ha iniciado debe ser al menos de 6 semanas.

Diuréticos.

Están indicados en pacientes con ICA en los que predomina la sintomatología asociada a retención de fluidos. Los diuréticos aumentan el volumen urinario al favorecer la excreción de agua, cloruro sódico y otros iones, produciendo una reducción del volumen plasmático, del extracelular, del agua corporal total y del sodio, una disminución de las presiones de llenado ventricular derecho e izquierdo y un descenso de la congestión periférica y del edema de pulmón.

Tabla 2. Dosis y administración de los diuréticos.

Gravedad de la ICA	Diurético	Dosis (mg)	Comentarios
Moderada	Furosemida o	20-40	Oral o intravenosa según síntomas. Titular la dosis según respuesta clínica. Controlar sodio, potasio y creatinina.
	Bumetadina o	0,5-1	
	Torasemida	10-20	
Severa	Furosemida o	40-100	Intravenosa. Mejor que bolos a dosis altas.
	Perfusión Furosemida	5-40 mg/h	
	Bumetadina o Torasemida	1-4 20-100	
Resistente a diuréticos de asa	Añadir Hidroclorotiazida	25-50 dos veces día	Su combinación es mejor que dosis altas de diuréticos de asa. Sobre todo si CICr < 30ml/min. Si no existe fracaso renal.
	Metolazona o	2,5-10	
	Espironolactona	25-50	
En caso de alcalosis	Acetazolamida	250-500	Intravenosa.
Resistente diuréticos de asa y tiazidas	Añadir dopamina o dobutamina		Considerar ultrafiltración o hemodiálisis si fracaso renal

CICr, aclaramiento de creatinina.

La administración intravenosa de diuréticos de asa también ejerce un efecto vasodilatador, que se objetiva por una reducción precoz (5-30 min) de la PVC, de la PCP, y en las resistencias pulmonares (12). La opción preferida para los pacientes con ICA es la administración intravenosa de diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, torasemida) con un efecto diurético fuerte y rápido. La dosis debe titularse de acuerdo con la respuesta diurética y la mejoría de los síntomas congestivos (1).

Bloqueadores beta.

No se ha realizado ningún estudio en el que se haya investigado la terapia con bloqueadores beta dirigida a mejorar de forma aguda la ICA. Más bien al contrario, la ICA ha sido considerada como una contraindicación para este tratamiento (1). En los pacientes con ICA declarada y con crepitantes por encima de las bases pulmonares, los bloqueadores beta deben usarse con precaución. En pacientes con infarto agudo de miocardio que se estabilizan después de desarrollar ICA, el tratamiento con bloqueadores beta debe iniciarse de forma precoz.

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, la terapia con bloqueadores beta debe iniciarse cuando el paciente se haya estabilizado después del episodio agudo (1). La dosis inicial de bisoprolol, carvedilol o metoprolol debe ser pequeña y aumentarse despacio y progresivamente hasta alcanzar la dosis final usada en los grandes estudios clínicos. Este incremento debe adaptarse a la respuesta individual.

Agentes inotrópicos.

Deben ser utilizados con extrema precaución ya que aumentan la demanda de oxígeno y presentan un alto riesgo de arritmias, pudiendo agravar la isquemia miocárdica.

- *Dopamina*. La dopamina intravenosa en dosis bajas (< 2 µg/kg/min) sólo actúa sobre los receptores dopaminérgicos periféricos, reduciendo la resistencia vascular

periférica. La vasodilatación ocurre de manera primordial en los lechos vasculares renal, esplácnico, coronario y cerebral. Cuando se administra a estas dosis, su acción puede mejorar el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular, la diuresis y la tasa de excreción de sodio, con un aumento de la respuesta a los diuréticos (13). Cuando se administran dosis más altas ($> 2 \mu\text{g/kg/min}$), la dopamina intravenosa estimula los receptores β -adrenérgicos, produciendo un aumento de la contractilidad miocárdica y del gasto cardíaco. En dosis de $> 5 \mu\text{g/kg/min}$, la dopamina actúa sobre los receptores alfaadrenérgicos y produce un aumento de la resistencia vascular periférica que, aunque puede ser potencialmente útil en pacientes hipotensos, puede ser deletéreo en pacientes con ICA, ya que aumenta la postcarga del ventrículo izquierdo, la presión arterial pulmonar, la frecuencia cardíaca y la resistencia pulmonar (14).

- *Dobutamina*. La dobutamina es un agente inotrópico positivo que actúa principalmente a través de la estimulación de los receptores β -1 y β -2 produciendo efectos inotrópicos positivos y cronotrópicos dependientes de la dosis así como una disminución refleja del tono simpático y, por tanto, de la resistencia vascular. En dosis bajas, la dobutamina induce una vasodilatación arterial leve que aumenta el volumen de eyección por disminución de la postcarga. La utilización de dosis más altas de dobutamina produce vasoconstricción. La frecuencia cardíaca aumenta normalmente de forma dosis dependiente en menor medida que con otras catecolaminas. La mejoría de la diuresis observada durante la infusión de dobutamina en los pacientes con insuficiencia cardíaca es el resultado de un aumento del flujo sanguíneo renal en respuesta a un mayor gasto cardíaco. La dobutamina está indicada cuando hay evidencia de hipoperfusión periférica (hipotensión, disminución de la función renal) con o sin congestión o edema de pulmón resistente a los diuréticos y vasodilatadores administrados en dosis óptimas (1). Normalmente el tratamiento se inicia a un ritmo de

infusión de 2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sin bolus inicial. El ritmo de infusión puede modificarse de manera progresiva de acuerdo con los síntomas, la respuesta diurética o el control hemodinámico. Su acción hemodinámica es proporcional a la dosis, que puede aumentarse hasta 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La infusión prolongada de dobutamina (por encima de 24-48 h) da lugar a la aparición de tolerancia y pérdida parcial de su efecto hemodinámico.

- *Inhibidores de la fosfodiesterasa.* La milrinona y la enoximona son los 2 inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo III que se usan en la práctica clínica. En la ICA, estos fármacos tienen efectos de tipo inotrópico, lusitrópico y vasodilatador periférico; su perfil hemodinámico se encuentra en una zona intermedia entre el de un vasodilatador puro, como el nitroprusiato, y el de un agente predominantemente inotrópico, como la dobutamina, por lo que producen un aumento del gasto cardíaco y del volumen de eyección, y disminución concomitante de la presión arterial pulmonar, la presión capilar pulmonar y la resistencia vascular sistémica y pulmonar (15). Como su lugar de acción es distal al de los receptores de tipo β -adrenérgicos, los inhibidores de la fosfodiesterasa mantienen sus efectos incluso durante la terapia concomitante con bloqueadores beta. Así, están indicados cuando hay evidencia de hipoperfusión periférica, con o sin congestión refractaria a los diuréticos y vasodilatadores en dosis óptimas, y cuando hay una presión arterial sistémica preservada. Los datos sobre los efectos de la administración de inhibidores de la fosfodiesterasa en el resultado clínico de pacientes con ICA son insuficientes, pero causan cierta inquietud en cuanto a su seguridad, particularmente en pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica (16).

- *Levosimendán.* Tiene dos mecanismos de acción principales: la sensibilización al calcio de las proteínas contráctiles, causantes de la acción inotrópica positiva, y la apertura de los canales de potasio del músculo liso, que causan la vasodilatación

periférica. Algunos datos sugieren que el levosimendán puede tener también un efecto de inhibición de la fosfodiesterasa. Su vida media es de unas 80 h, lo que probablemente explica los efectos hemodinámicos de prolongada duración tras una infusión de levosimendán de 24h (17). El levosimendán está indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca con un gasto cardíaco reducido sintomático secundario a una disfunción sistólica sin hipotensión grave (presión arterial sistólica < 85 mmHg). El levosimendán se administra generalmente en una infusión intravenosa continua en una dosis de 0,05-0,1 µg/kg/min precedida por una dosis inicial de 12-24 µg/kg durante unos 10 minutos. Sus efectos hemodinámicos son dependientes de la dosis y el ritmo de infusión, pudiendo incrementarse hasta un máximo de 0,2 µg/kg/min. A diferencia de la dobutamina, la respuesta hemodinámica al levosimendán se mantiene, o es incluso mayor, en los pacientes con terapia concomitante con bloqueadores beta.

- *Adrenalina*. La adrenalina es una catecolamina con una gran afinidad por los receptores de tipo β -1, β -2 y α . Se usa generalmente en forma de infusión en dosis de 0,05 a 0,5 µg/kg/min cuando hay resistencia a la dobutamina y la presión arterial permanece baja.

- *Noradrenalina*. La noradrenalina es una catecolamina con gran afinidad por los receptores de tipo α y se usa generalmente para incrementar la resistencia vascular sistémica. Los aumentos de la frecuencia cardíaca inducidos por noradrenalina son menores que los inducidos por adrenalina. La noradrenalina (0,2 a 1 µg/kg/min) es adecuada en situaciones de hipotensión relacionada con una reducción de la resistencia vascular sistémica, como el shock séptico. La noradrenalina se combina a menudo con dobutamina para mejorar el estado hemodinámico. La noradrenalina puede reducir la perfusión de los órganos a distancia.

Tabla 3. Agentes inotrópicos positivos.

Fármaco	Bolo	Ritmo de infusión
Dobutamina	No	2 a 20 µg/kg/min (β+) < 3 µg/kg/min: efecto renal (δ+) 3-5 µg/kg/min: inotrópico (β+) > 5 µg/kg/min: (β+), vasopresor (α+)
Milrinona	25-75 µg/kg/min durante 10-20 min	0,375-0,75 µg/kg/min
Enoximona	0,25-0,75 mg/kg	1,25-7,5 µg/kg/min
Levosimendán	12-24 µg/kg durante 10 min	0,1 µg/kg/min que puede reducirse hasta 0,05 o aumentarse hasta 0,2 µg/kg/min
Noradrenalina	No	0,2-1,0 µg/kg/min
Adrenalina	1 mg en la resucitación, puede repetirse después de 3-5 min	0,05-0,5 µg/kg/min

1.5. DISFUNCIÓN VENTRICULAR SISTÓLICA

La ICA es tan diversa y compleja como su presentación clínica y factores precipitantes. El paradigma tradicional de que la insuficiencia cardíaca está causada por un defecto en la función cardíaca sistólica ha dominado la mayoría de los enfoques de la ICA.

1.5.1. Fisiopatología de la ICA con función sistólica deprimida

La disfunción ventricular sistólica (LVSD) se inicia después de un proceso que cause un daño al músculo del corazón, con la consecuente pérdida del funcionamiento de los miocitos, alterando la capacidad del miocardio para generar fuerza. El paradigma de un proceso causante de LVSD son los síndromes coronarios agudos, responsables de hasta el 75% de los casos de LVSD.

En un 20 a 30% de los casos LVSD, la base causal será una miocardiopatía no isquémica, dilatada o idiopática cuando la causa es desconocida. Una infección viral previa o la exposición a toxinas (por ejemplo, alcohol) o el uso de agentes quimioterápicos, también pueden conducir a una miocardiopatía dilatada.

A partir del daño inicial se originan unos mecanismos de compensación mediante la sobre-expresión de moléculas biológicamente activas que son capaces de ejercer efectos nocivos sobre el corazón y la circulación (18):

- *Activación del sistema nervioso autónomo simpático*: Debido tanto a una pérdida de la inhibición por parte de los barorreceptores arteriales y cardiopulmonares, como a un aumento de los reflejos estimulantes, existe un aumento en los niveles circulantes de norepinefrina. Aunque la norepinefrina mejora la contracción y la relajación y mantiene la presión arterial, también hace aumentar las necesidades de energía del miocardio, lo que puede intensificar la isquemia miocárdica cuando la entrega de oxígeno está limitada.

- *Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona*: Dando como último resultado una mayor retención de agua y sal, vasoconstricción arterial periférica, aumento de la contractilidad, y la activación de mediadores inflamatorios que son responsables de la reparación y remodelación cardíaca.

- *Activación neurohormonal*: La estimulación simpática renal también puede conducir a la liberación no osmótica de la arginina vasopresina por la hipófisis posterior, lo que reduce la excreción de agua libre y contribuye a empeorar la vasoconstricción periférica. La sobrecarga de volumen y presión en el corazón estimulará la liberación de los péptidos natriuréticos cuya acción principal, que será discutida más adelante, consiste en aumento de la excreción de sodio y agua, e inhibición de la secreción de renina y aldosterona.

1.5.2. Evaluación ecocardiográfica de la función sistólica

La ecocardiografía bidimensional permite la visualización del engrosamiento endocárdico de las paredes ventriculares, mediante el cual se valoran la función

ventricular sistólica global y regional. La determinación de la función sistólica global se basa en los cambios de tamaño y volumen ventriculares.

Para el cálculo de la función sistólica, muchos laboratorios se basan en las medidas del ventrículo izquierdo a partir de ecocardiogramas en modo M guiados desde el modo bidimensional 2D. Dicha metodología ha demostrado ser altamente reproducible con una mínima variabilidad inter e intraobservador (19). Cuando no existen anomalías significativas en el movimiento regional de la pared, las dimensiones del ventrículo izquierdo a partir del músculo papilar podrían utilizarse para calcular la FEVI (Figura 5). Sin embargo, ante la existencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad, la utilización de las medidas obtenidas en modo M puede sobrestimar la FEVI, por lo que las guías actuales no recomiendan el cálculo de la FEVI mediante las medidas lineales como rutina (20).

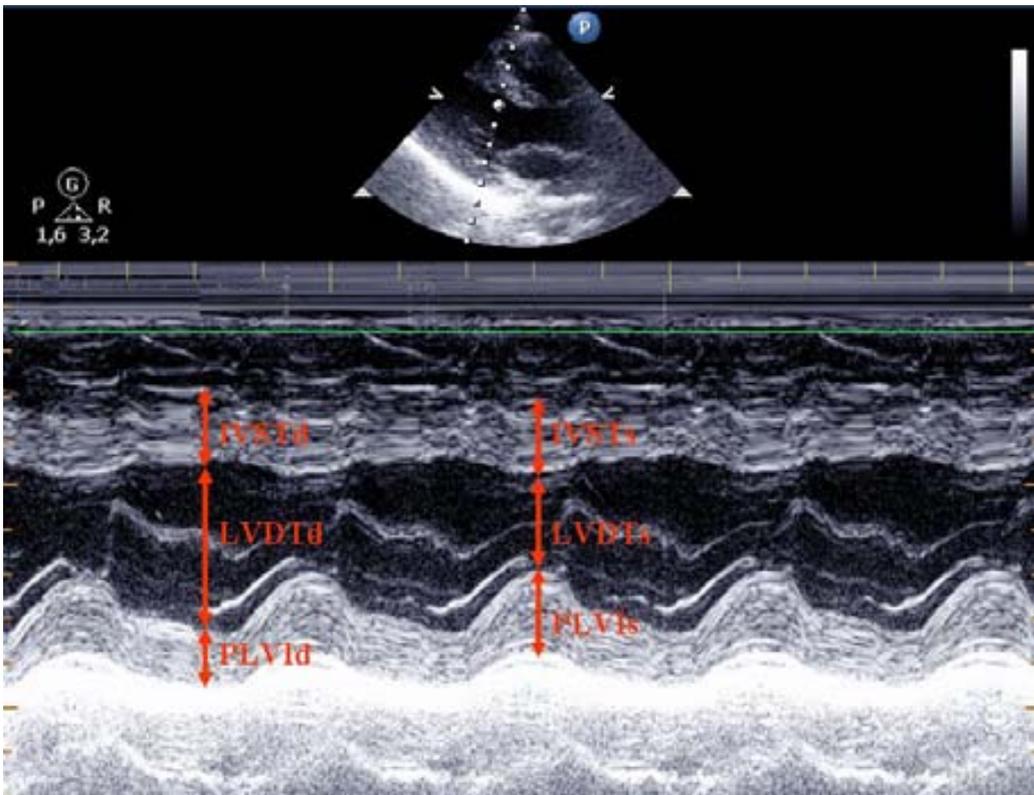


Figura 5. Ecocardiografía en modo M guiado desde el bidimensional del ventrículo izquierdo a nivel del músculo papilar. IVST, grosor septo interventricular (d) en la tele-diástole y (s) en la tele-sístole; LVD diámetro (d) tele-diastólico y (s) telesistólico del ventrículo izquierdo; PLV pared libre del ventrículo izquierdo (d) en la tele-diástole y (s) en la tele-sístole.

La medida más utilizada en 2D para las mediciones de volumen es el método biplano de suma de discos (método Simpson modificado) y es el método de elección que actualmente se recomienda por consenso para la evaluación global de la función sistólica (20). En este método, el volumen total del ventrículo izquierdo se calcula a partir de la suma de una pila de discos elípticos. La altura de cada disco se calcula como una fracción (normalmente 1/20) del eje largo del ventrículo izquierdo, basada en la más larga de las dos longitudes de las vistas de 2 y 4 cámaras. El tamaño de la sección transversal del disco se mide en los dos diámetros obtenidos a partir de las vistas en 2 y 4 cámaras. Cuando tan sólo una de las dos vistas (2 y 4 cámaras) están disponibles, se puede utilizar un solo plano y el área del disco entonces se supone que es circular (Figura 6).

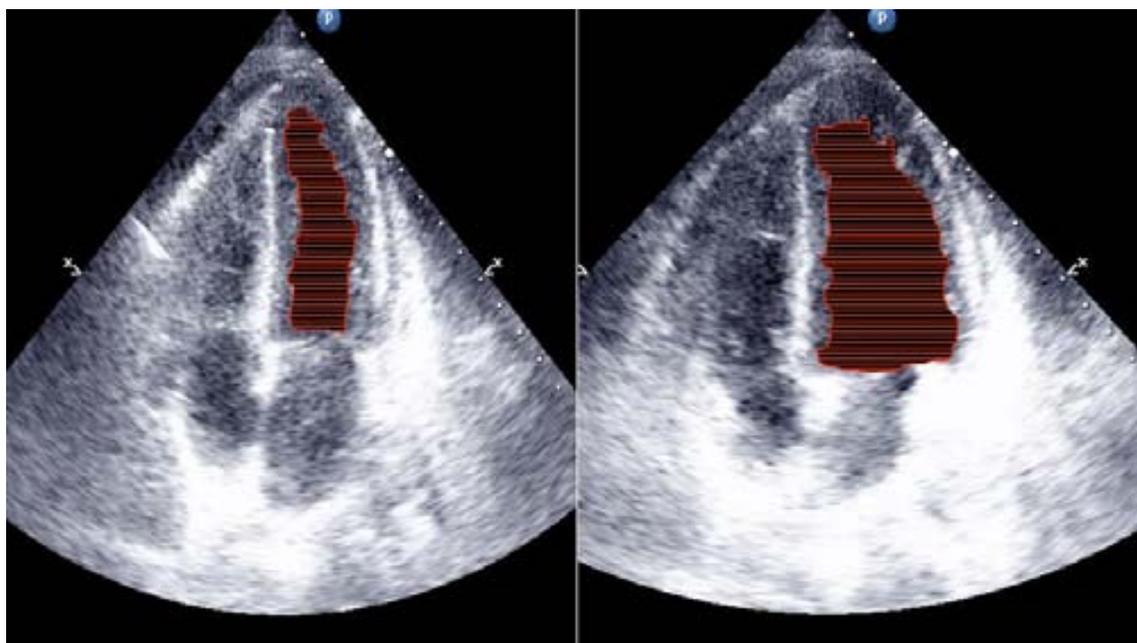


Figura 6. Imágenes congeladas de dos vistas apicales cuatro cámaras al final de la sístole (izquierda) y de la diástole (derecha) para calcular el volumen del ventrículo izquierdo y su fracción de eyección utilizando el método Simpson modificado.

A partir del método descrito se calculará el volumen telediastólico (VTD) y el volumen telesistólico (VTS) y la FEVI se calculará mediante la siguiente fórmula $FEVI = [(VTD-VTS)/VTD] \times 100$. A partir de aquí los pacientes se clasificarán según la FEVI como se puede observar en la Tabla 4.

Tabla 4. Clasificación según la fracción de eyección.

	Rango referencia	Levemente deprimida	Moderadamente deprimida	Gravemente deprimida
Fracción de eyección, %	≥ 55	45-54	30-44	< 30

Finalmente un método no recomendado por el documento de consenso, pero utilizado en la práctica clínica habitual y que recientemente ha sido validado en el contexto del shock séptico (21) es la evaluación cualitativa de la función sistólica por personal no cardiólogo con experiencia en ecocardiografía, clasificando la disfunción sistólica en normal, moderadamente deprimida o gravemente deprimida. Al comparar este método con el de Simpson modificado, no se encuentran diferencias significativas en la clasificación de los enfermos y sí una disminución significativa en el tiempo empleado en la exploración.

1.6. DISFUNCIÓN VENTRICULAR DIASTÓLICA

Hasta las dos últimas décadas, la posibilidad de que un gran número de pacientes con ICA pudieran tener una FEVI normal no se había considerado. Numerosos estudios han demostrado que la ICA con fracción de eyección preservada es muy común, llegándose a documentar prevalencias de hasta un 50-55% (22). Los estudios más recientes (22-23) indican que la morbi-mortalidad de las dos formas de ICA (con fracción de eyección reducida y preservada) es similar, de hecho mientras que la supervivencia ha mejorado en los últimos años para los pacientes con ICA con fracción de eyección reducida, no se ha modificado en los pacientes con ICA con fracción de

eyección preservada. Teniendo en cuenta que el pilar básico de la ICA con fracción de eyección conservada reside en una alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo, su estudio y comprensión adquiere vital importancia.

1.6.1. Fisiopatología de la disfunción diastólica

El rendimiento óptimo del ventrículo izquierdo depende de su capacidad para ciclar entre dos estados: una cámara compliante en diástole que permite el llenado del ventrículo izquierdo, y una cámara rígida en sístole que expulsa el volumen sistólico. El ventrículo tiene dos funciones alternas: eyección sistólica y llenado diastólico. La curva óptima de presión del ventrículo izquierdo es rectangular, con un aumento sistólico instantáneo y una caída instantánea a bajas presiones en diástole, lo que permite el llenado del ventrículo izquierdo sin un aumento anormal de las presiones diastólicas. La diástole se inicia con la relajación del miocardio, proceso activo que precisa de energía, de forma que la presión del ventrículo izquierdo disminuye rápidamente, cayendo por debajo de la presión de la aurícula izquierda, de forma que se abre la válvula mitral y empieza el llenado ventricular rápido precoz. En circunstancias normales un 80% del llenado ventricular tiene lugar durante esta fase. El determinante principal de la fuerza conductora del llenado diastólico precoz es la recuperación elástica y el ritmo de relajación del ventrículo izquierdo. Debido al llenado rápido, la presión del ventrículo izquierdo aumenta, pudiendo superar la de la aurícula izquierda. Esta pérdida de la fuerza conductora positiva da lugar a una desaceleración de la velocidad de llenado. Entonces, es necesaria la contracción auricular durante la diástole tardía para volver a generar una diferencia de presión y un flujo transmitral positivo. Este llenado del ventrículo izquierdo puede verse afectado por numerosos factores extrínsecos e intrínsecos, dando como resultado final un desplazamiento de la curva de presión

diastólica del ventrículo izquierdo en relación con el volumen hacia arriba y hacia la izquierda, reduciendo el tiempo de llenado y elevando la presión telediastólica.

En estas circunstancias, un incremento relativamente pequeño en la precarga o la postcarga, o ambas cosas, pueden causar un aumento sustancial en la presión de la aurícula izquierda y las venas pulmonares, resultando en un edema agudo de pulmón.

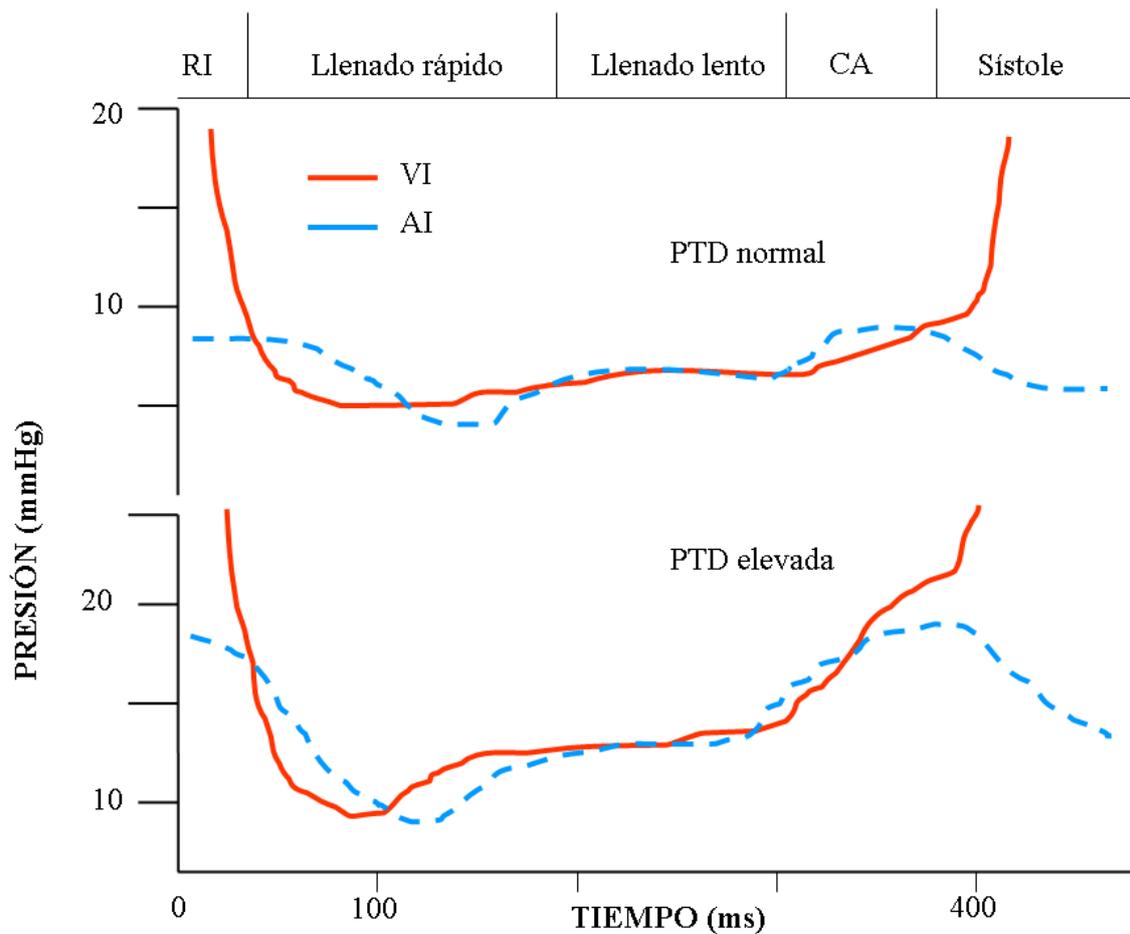


Figura 7. Representación de las 4 fases de la diástole en relación a las presiones del ventrículo izquierdo (VI) y de la aurícula izquierda (AI). El primer cruce de presiones se corresponde con el final de la relajación isovolumétrica (RI) y la apertura de la válvula mitral. En la primera fase la presión de la AI es mayor que la del VI dando lugar a un llenado rápido, igualándose posteriormente y de esta forma decelerando el llenado ventricular. Finalmente se produce la contracción auricular (CA), de forma que la presión de la AI vuelve a ser mayor que la del VI, produciéndose el llenado final del ventrículo. El panel superior representa un registro recogido a una presión telediastólica (PTD) normal, y el inferior a una presión telediastólica elevada.

La hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y la senilidad son las causas más comunes de disfunción diastólica (23).

La hipertensión arterial crónica aumenta el estrés parietal e induce la hipertrofia. La hipertrofia muscular y el aumento en el grosor de la matriz colágena evitan la dilatación progresiva y mantienen estable el estrés de la pared ventricular, pero al mismo tiempo causan una disminución en la distensibilidad.

La enfermedad coronaria puede afectar a la relajación por limitación del sustrato energético durante episodios de isquemia aguda. En pacientes con infarto previo o hipertensión arterial crónica, donde existe fibrosis intersticial que afecta a la distensibilidad ventricular, los episodios de isquemia pueden ocasionar el desarrollo de un edema pulmonar.

La prevalencia del fallo cardíaco diastólico va en aumento con la edad de la población. Entre la tercera y la novena décadas se estima que la masa ventricular aumenta y existe una reducción en la distensibilidad ventricular.

1.6.2. Evaluación ecocardiográfica de la disfunción diastólica

Aunque el diagnóstico de disfunción diastólica puede establecerse invasivamente por cateterismo cardíaco, rara vez se utiliza con este fin. El cateterismo permite establecer con precisión las presiones de llenado, la constante de relajación (τ) y, en combinación con medidas simultáneas de volumen, puede también determinar la distensibilidad ventricular. Actualmente, la ecografía es la técnica más completa para establecer el diagnóstico y el mecanismo de la disfunción diastólica.

Estudio Doppler de flujo transmitral.

El empleo del Doppler provee información funcional. El Doppler permite obtener, de manera precisa, la velocidad de llenado ventricular. La ecuación

simplificada de Bernouilli permite relacionar directamente esta velocidad y los gradientes de presión entre la aurícula y el ventrículo izquierdo.

Para determinar el patrón de flujo transmitral se utiliza el modo Doppler de onda pulsátil (PW), que se lleva a cabo en la vista apical de 4 cámaras (24). Se coloca un volumen de muestra de 1-3 mm entre la punta de las valvas mitrales durante la diástole. Se aconseja la realización previa de un estudio con Doppler de onda continua (CW) para asegurar que se obtiene la velocidad máxima de las ondas a estudiar.

Generalmente se obtiene una buena determinación de las ondas a medir en la mayoría de los pacientes. La medición se debe realizar al final de la espiración, con un promedio de más de 3 ciclos cardíacos consecutivos.

En sujetos en ritmo sinusal, el PW de llenado ventricular se compone de una onda de llenado temprano (E) y una de contracción auricular (A) (Figura 8).

Durante el llenado temprano, la relajación ventricular resulta en una reducción en la presión ventricular por debajo de la presión auricular, creando un gradiente de presión, por lo que la onda E será directamente proporcional a la presión auricular y a la velocidad de relajación del ventrículo izquierdo. La distensibilidad del ventrículo izquierdo es el determinante principal del tiempo de desaceleración de la velocidad de llenado temprano (TDE). En ventrículos rígidos, el TDE se reduce, ya que el llenado causa un aumento súbito en la presión ventricular, equilibrando ésta con la presión auricular y causando el cese rápido del flujo de llenado temprano. Los determinantes físicos de la onda de llenado ventricular durante la contracción auricular (A) son los mismos que determinan la onda E. La contracción muscular de la aurícula izquierda aumenta la presión auricular y, por tanto, el gradiente aurículo-ventricular, causando la aceleración del flujo de la onda A. La relajación de la aurícula izquierda y el aumento en la presión ventricular de manera simultánea causan la desaceleración de la onda A.

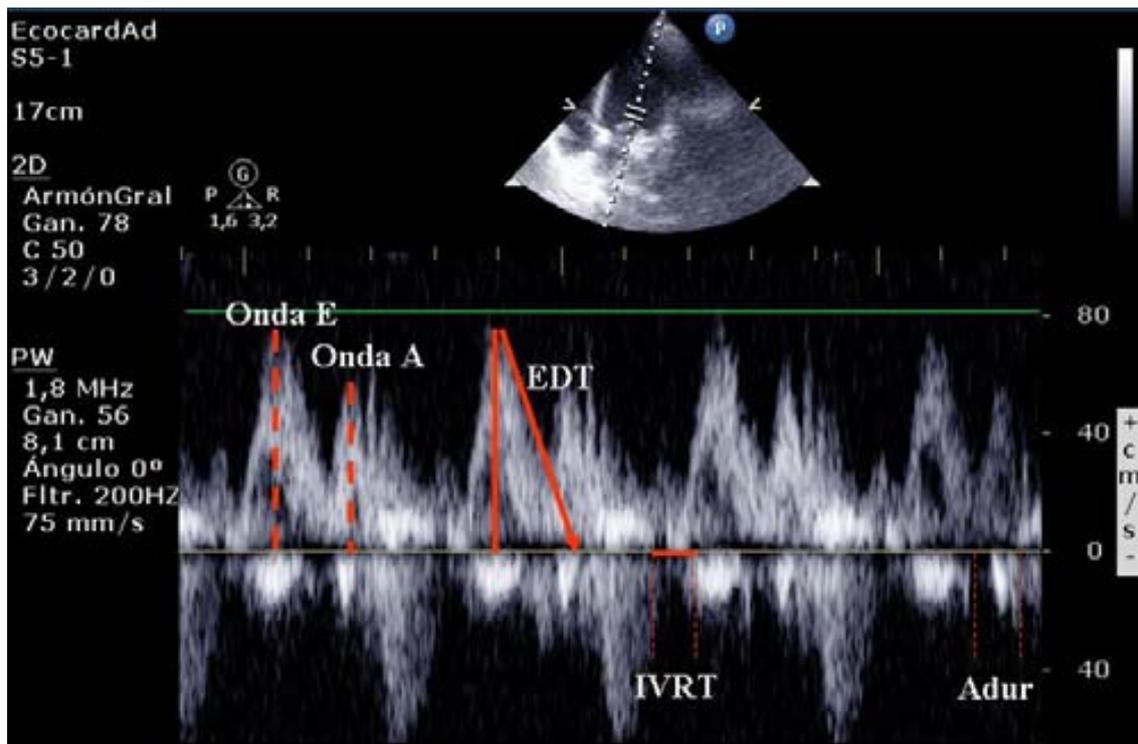


Figura 8. Registro Doppler pulsado real de las velocidades del flujo de llenado mitral, mostrando un patrón diastólico normal. Onda E, onda de llenado mitral temprano; onda A, onda de llenado mitral tardío o contracción auricular; TDE, tiempo de desaceleración de la velocidad de llenado temprano; IVRT, tiempo de relajación isovolumétrico del ventrículo izquierdo; Adur, duración de la onda A.

La función de la aurícula izquierda y la distensibilidad ventricular son los factores que contribuyen primordialmente a la presencia de estos acontecimientos. La relación E/A es la base fundamental para la interpretación de la función diastólica por ecografía Doppler PW (Tabla 5).

Los factores que limitan el estudio del flujo transmitral son: taquicardia sinusal, las enfermedades del sistema de conducción y arritmias.

Tabla 5. Clasificación de la disfunción diastólica.

	Grados de disfunción diastólica			
	Normal	Alteración relajación	Pseudonormal	Restrictivo
E/A (cm/s)	1-2	<1	1-2	>2
TDE (ms)	< 220	>220	150-200	<150
S/D	<1 o ≥ 1	≥ 1	<1	<1
AR_{dur}-A_{dur}	<35	<35	≥ 35	≥ 25
Vp(cm/s)	<50	<45	<45	<45
Ea lateral	≥ 10	< 10	< 10	< 10
E/Ea	≤ 8	≤ 8	9-11	≥ 12

E, onda llenado mitral temprano; A, onda llenado mitral tardío; EDT, tiempo deceleración onda E; S, flujo sistólico vena pulmonar; D, flujo diastólico vena pulmonar; AR_{dur}-A_{dur}, diferencia entre la duración de la onda de contracción auricular retrógrada del flujo venoso pulmonar y la onda de contracción auricular anterógrada en el llenado ventricular; Vp, pendiente de la velocidad de propagación del flujo ventricular; Ea, velocidad diastólica del miocardio durante el llenado temprano.

Estudio Doppler de flujo venoso pulmonar.

El estudio del flujo en las venas pulmonares complementa la interpretación del flujo de llenado ventricular, particularmente en el estudio de la función auricular. El flujo en las venas pulmonares en pacientes en ritmo sinusal tiene 3 ondas características: la onda S, que representa el llenado de la aurícula durante la sístole ventricular, la onda D, que representa una segunda fase de llenado durante la diástole ventricular, y la onda AR, que representa el flujo reverso hacia las venas pulmonares durante la contracción auricular (Figura 9). Al no existir válvulas que impidan el retroceso del flujo desde la aurícula izquierda a las venas pulmonares, la relación entre la amplitud y la duración de la onda A de llenado del ventrículo izquierdo y la onda AR en las venas pulmonares depende de la distensibilidad del ventrículo izquierdo. La mayor limitación en la interpretación de flujo venoso pulmonar es la dificultad para obtener grabaciones de alta calidad que sean adecuadas para las mediciones. Otras limitaciones son la existencia de

una taquicardia sinusal, un bloqueo aurículo-ventricular de primer grado o una fibrilación auricular.

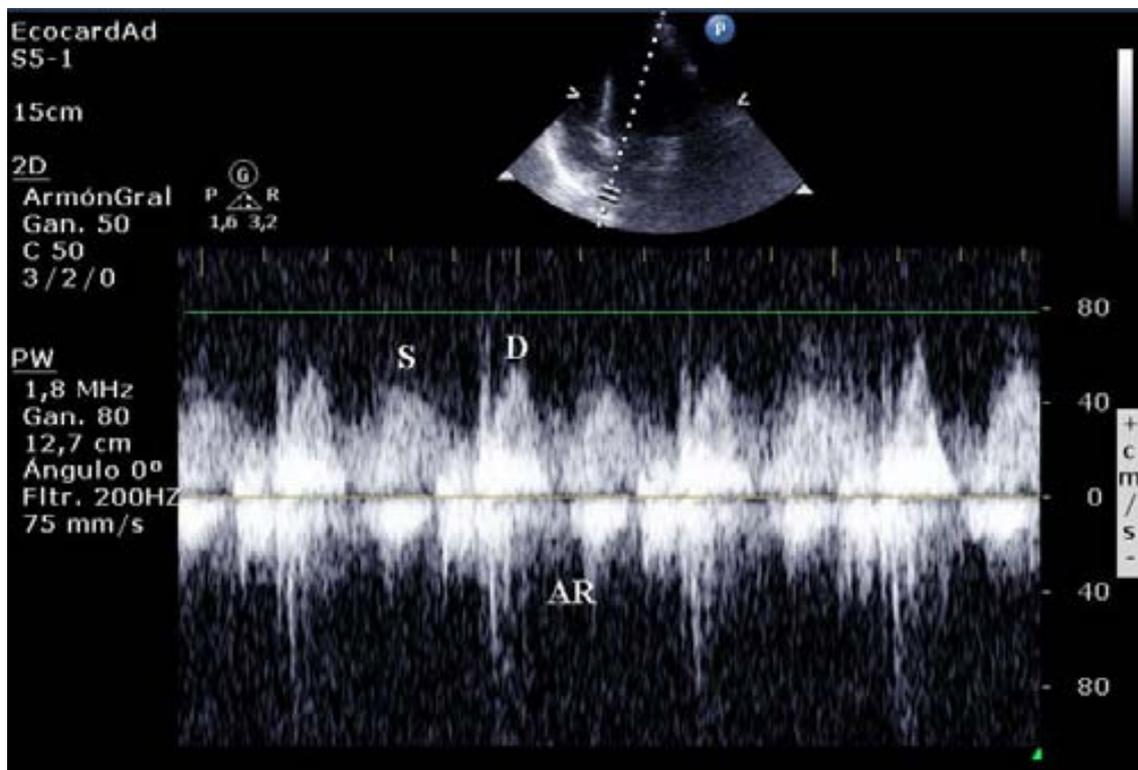


Figura 9. Registro Doppler pulsado real de las velocidades del flujo venoso pulmonar. Se puede observar una onda sistólica (S), una onda diastólica (D) y una onda telediastólica negativa (AR), la contracción auricular.

Estudio Doppler de propagación de flujo ventricular.

Las velocidades de llenado en el ventrículo izquierdo varían dependiendo de la localización espacial dentro del mismo (25). La velocidad máxima E cambia a medida que el flujo se desplaza desde el orificio mitral hacia el ápex. En ventrículos con función normal, E se desplaza con rapidez y alcanza una amplitud mayor cerca del ápex, probablemente debido a que la fuerza de succión causada por la relajación apical acelera el flujo. En sujetos con relajación anormal, E es mayor cerca del orificio mitral, disminuyendo en amplitud y desplazándose con más lentitud hacia el ápex ventricular.

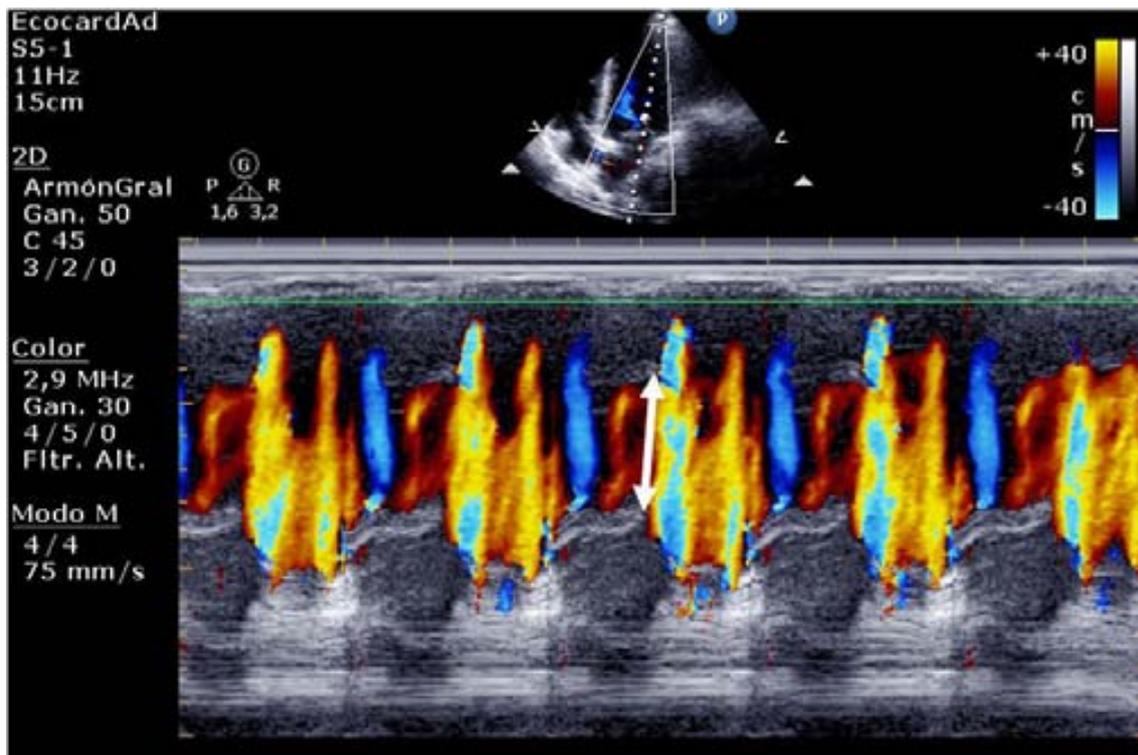


Figura 10. Registro en modo-M color del flujo de llenado mitral en un paciente con un patrón normal. El límite de Nyquist debe ser ajustado para producir un jet de velocidad central de color azul. Para obtener la velocidad de propagación (V_p) se mide el primer frente de cambio de color, la normalidad viene definida por una $V_p \geq 45\text{cm/s}$.

Esta información puede obtenerse por medio del modo M Doppler color. La velocidad de propagación (V_p) de la onda de llenado temprano del modo M Doppler color permite estimar cualitativamente la relajación del ventrículo izquierdo (25) (Figura 10). A diferencia de la onda E del Doppler pulsado, V_p es relativamente independiente de la precarga, permitiendo distinguir el patrón de llenado normal del pseudonormal.

Estudio Doppler tisular.

El Doppler puede adaptarse para obtener la velocidad del movimiento del miocardio a nivel del anillo mitral (26). En sujetos normales, el Doppler tisular permite obtener una velocidad sistólica (S_a) y diastólica durante el llenado temprano (E_a) y la contracción auricular (A_a) (Figura 11). Varios estudios han demostrado una relación directa entre la relajación ventricular y E_a (27), que también parece estar menos influida

por la precarga que la onda E del PW. La velocidad Ea generalmente se encuentra reducida en pacientes con calcificación importante el anillo mitral, estenosis mitral y válvulas mitrales protésicas.

Por el contrario, Ea se incrementa en pacientes con moderada a severa insuficiencia mitral y una relajación normal del ventrículo izquierdo debido a un aumento del flujo de regurgitación en la válvula.

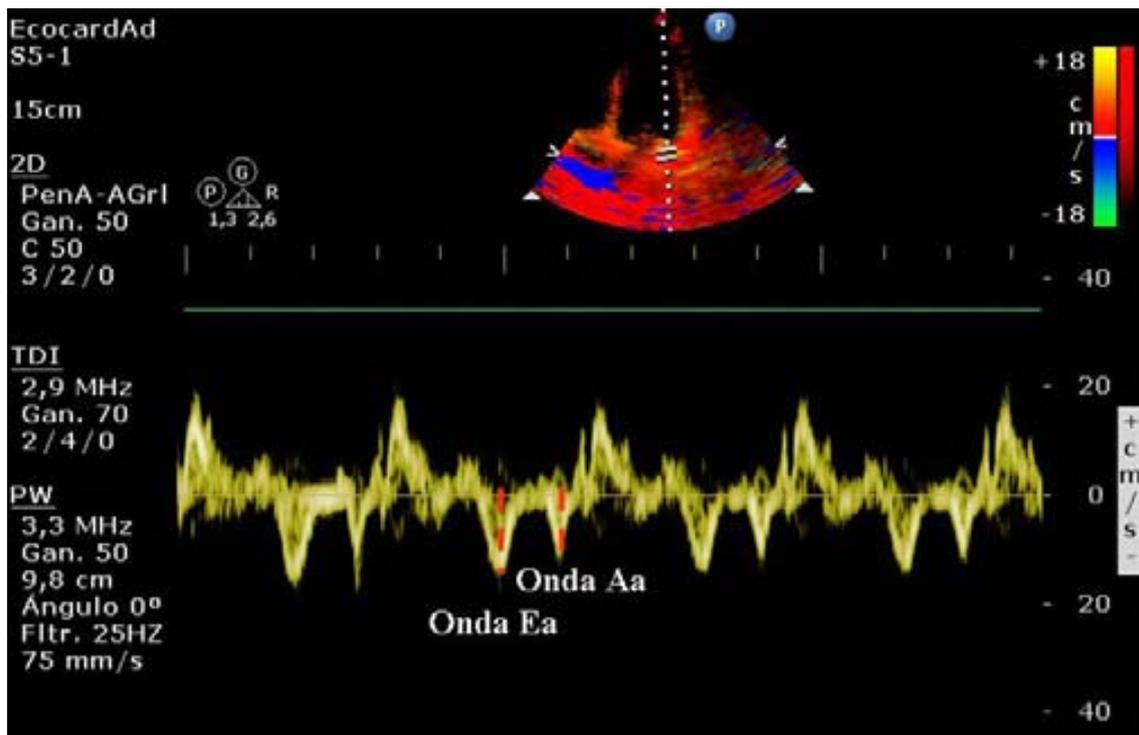


Figura 11. Registro de Doppler tisular anillo mitral lateral, en un sujeto con un patrón normal de la relajación diastólica. Se obtiene la velocidad diastólica durante el llenado temprano (Ea) y la contracción auricular (Aa).

1.6.3. Clasificación

La combinación de los diferentes tipos de estudios ecocardiográficos permite estimar el grado de disfunción diastólica en grado I (patrón de alteración de la relajación), grado II (patrón pseudonormal) y grado III (patrón restrictivo). Dicha clasificación, además de responder a patrones ecocardiográficos, ha demostrado corresponderse con el riesgo de mortalidad (28)

Patrón de llenado Normal.

El patrón de flujo transmitral normal de llenado ventricular está caracterizado por una onda E prominente, con aceleración rápida y con desaceleración gradual. La amplitud de la onda E está determinada por la rápida relajación. La onda A es de menor proporción debido al bajo volumen auricular al final de la fase de llenado temprano y, por tanto, $E/A > 1$. El modo M Doppler color demuestra una $V_p > 45$ cm/s, y en el Doppler tisular $E_a > 8$ cm/s.

Grado I o Patrón de alteración de la relajación.

La afectación inicial de la disfunción diastólica consiste en una disminución de la velocidad de relajación de las fibras miocárdicas. Conforme disminuye dicha velocidad, la amplitud de la onda E se reduce. La contracción auricular comienza antes de que la relajación ventricular se complete, por lo que el volumen en la aurícula al final del llenado temprano aumenta, lo que incrementa, a su vez, el volumen de eyección auricular y, por tanto, la amplitud de la onda A. El patrón de relajación lenta se caracteriza por una relación $E/A < 1$ y $TDE > 240$ ms, en el modo M Doppler color demuestra una $V_p < 45$ cm/s, y en el Doppler tisular, $E_a < 8$ cm/s (24). Estos pacientes con frecuencia presentan pocos síntomas en reposo, pero suelen exhibir un gasto cardíaco reducido durante el ejercicio. El patrón de relajación lenta es común en sujetos normales de edad avanzada y en pacientes con cardiomiopatía hipertensiva (29), hipertrófica (30) e isquémica (31).

Grado II o Patrón pseudonormal

Conforme la disfunción diastólica avanza, el gasto cardíaco disminuye resultando en una reducción de la excreción renal de sodio y agua y en la elevación de la presión en aurícula izquierda. Esta última, a su vez, produce cambios en el patrón de

llenado mitral en dirección opuesta a los cambios ejercidos por la relajación anormal. El tiempo de relajación isovolumétrica se acorta, ya que la presión auricular elevada adelanta el momento de apertura mitral. La amplitud de la onda E aumenta, mientras que la onda A disminuye debido a la reducción en la distensibilidad ventricular y la relación E/A vuelve a ser > 1 . Este patrón es indistinguible del patrón de llenado normal, y es observado con frecuencia en pacientes con cardiomiopatía dilatada, hipertrófica y restrictiva. Ciertas características clínicas y ecográficas ayudan a distinguir el patrón de llenado pseudonormal del normal. Éstas incluyen la presencia de otros hallazgos ecocardiográficos sugestivos de enfermedad cardíaca, como la dilatación de la aurícula izquierda. El flujo en las venas pulmonares suele demostrar una onda AR > 35 cm/s y una duración de la onda AR mayor que la de la onda A. El modo M Doppler color demuestra una $V_p < 45$ cm/s, y en el Doppler tisular, $E_a < 8$ cm/s. Éstos datos permiten distinguir el patrón normal del pseudonormal (24).

Grado III o Patrón restrictivo

La evolución natural de la disfunción diastólica conlleva un aumento excesivo en la presión auricular que finalmente resulta en un acortamiento marcado en el tiempo de relajación isovolumétrica. En este patrón de llenado, el TDE también se acorta debido a la baja distensibilidad ventricular. La amplitud y la duración de la onda A se reducen de manera importante y frecuente. El patrón de llenado restrictivo se caracteriza por una relación $E/A > 2$ y $TDE < 150$ ms. La onda AR es prominente, a menos que la función auricular esté deteriorada. El modo M Doppler color demuestra una velocidad $V_p < 45$ cm/s, y en el Doppler tisular $E_a < 8$ cm/s (24). El patrón de llenado restrictivo está relacionado con la presencia de síntomas congestivos avanzados y con una elevada mortalidad.

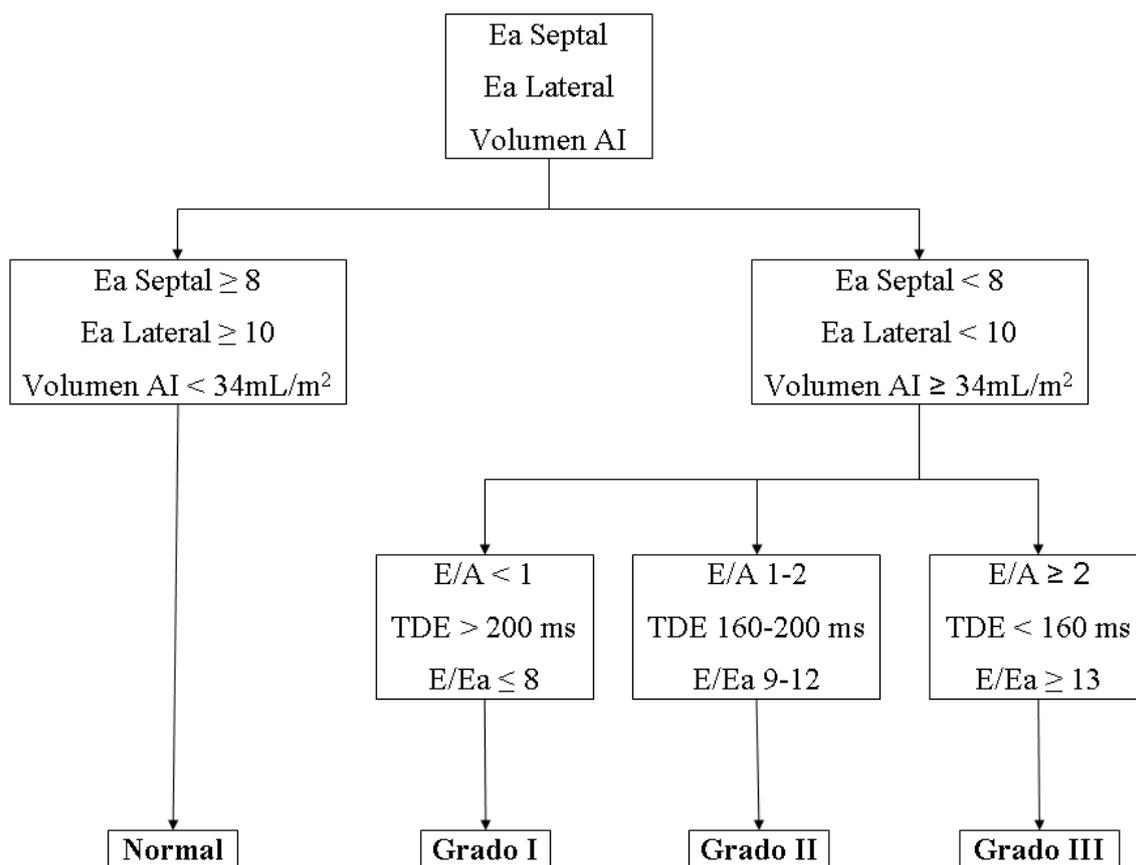


Figura 12. Esquema para estimar el grado de disfunción diastólica. Ea, velocidad diastólica del miocardio durante el llenado temprano; AI, aurícula izquierda; E, onda llenado mitral temprano; A, onda llenado mitral tardío; TDE, tiempo de deceleración de la onda E.

1.6.4. Estimación ecocardiográfica de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo

Como se ha comentado, el estudio Doppler del flujo transmitral permite medir las ondas E y A, cuya relación (E/A) se ha propuesto para estimar las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (32-33). Pero su excesiva dependencia de la precarga obligó a desarrollar otras técnicas para mejorar la estimación de la PCP.

Así se desarrollaron nuevas modalidades de Doppler, color y tisular, permitiendo estimar más fidedignamente la PCP. El Doppler tisular permite medir la velocidad de la onda Ea que ha demostrado ser una medida de la relajación miocárdica independiente de la precarga cardíaca (26). La combinación del Doppler tisular y pulsado permite

calcular la ratio E/Ea, considerada la medida ecocardiográfica más reproducible para estimar la PCP (24).

La medida de la ratio E/Ea tiene algunas limitaciones: 1) el índice está influenciado por el lugar del anillo mitral donde se realice la medición (34); 2) al ser una estimación semi-cuantitativa de la PCP, es difícil estimar la PCP en pacientes con valores de E/Ea entre 8 y 15 (24) y en pacientes con alteraciones segmentarias de la motilidad regional (34).

Recientemente se ha demostrado que la utilización de fórmulas como $E/(Ea \times Sa)$ o $1000/[(2 \times IVRT) + Ea]$ (donde IVRT es el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo) podrían proporcionar una mayor aproximación a la estimación de la PCP que la ratio E/Ea (35).

Por otra parte el Doppler color en modo M permite medir la Vp. Éste parámetro combinado con la onda E o con el IVRT (E/Vp ; $1000/[(2 \times IVRT) + Vp]$) permite asimismo una mejor estimación de la PCP que la ratio E/Ea (36).

Como se ha descrito existen cantidad de parámetros ecocardiográficos para estimar la PCP, pero para realizar una correcta estimación de las mismas las guías actuales aconsejan tener en cuenta la FE del paciente, ya que difiere sustancialmente la forma de realizar la medida según esta esté deprimida o conservada.

Estimación de la PCP en pacientes con FE deprimida.

En estos pacientes el patrón de flujo transmitral por sí mismo puede ser utilizado para estimar las PCP con una precisión razonable. En los pacientes con patrones de alteración de la relajación ($E/A < 1$) y velocidades pico de la onda E < 50 cm/s, la PCP es normal. En pacientes con alteraciones de grado restrictivo ($E/A \geq 2$) la PCP se encuentra elevada por definición. Es en pacientes con FE deprimida y E/A ratios ≥ 1 y < 2 en los que se tienen que utilizar medidas ecocardiográficas adicionales (Figura 13).

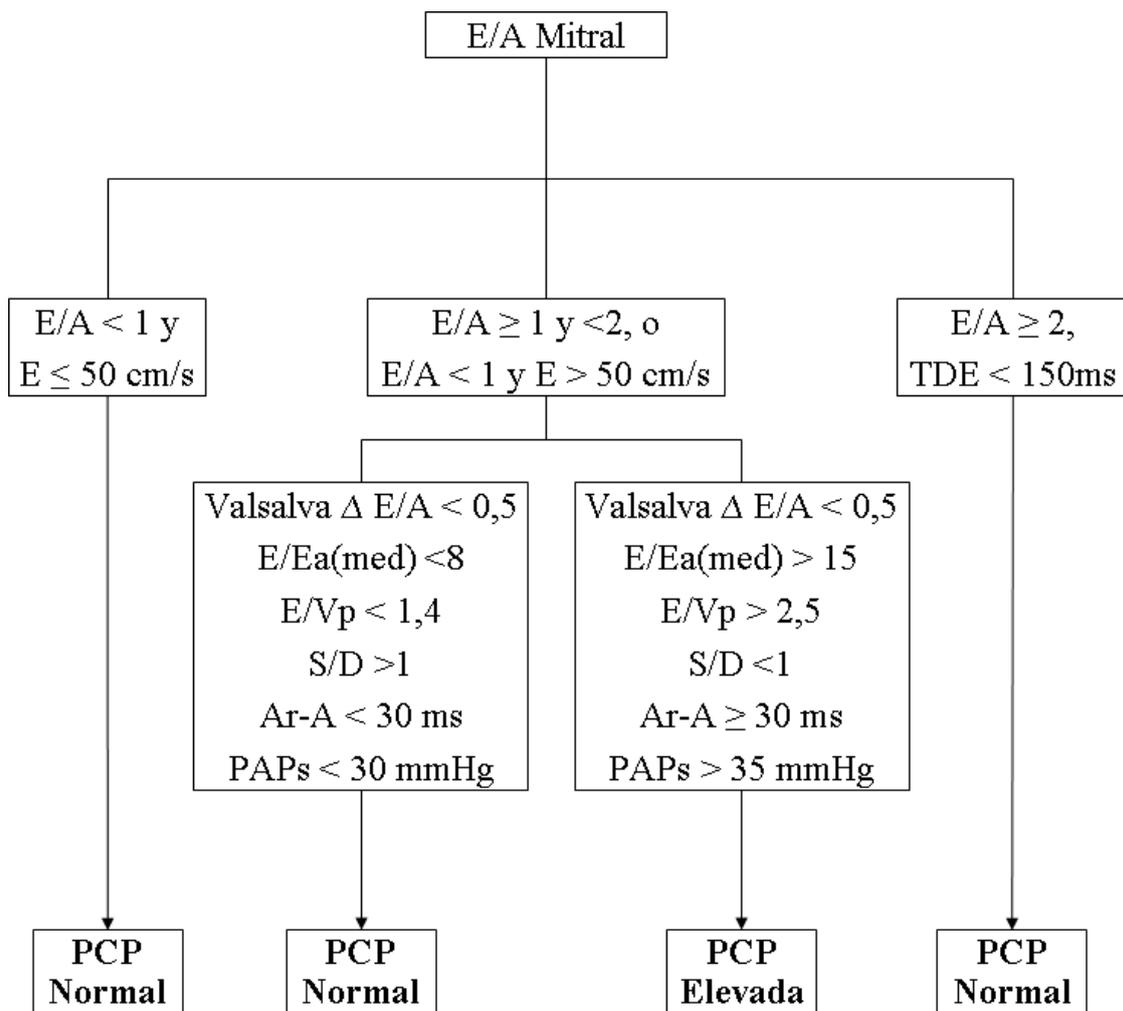


Figura 13. Esquema para estimar la presión capilar pulmonar (PCP) en pacientes con fracción de eyección deprimida. E, onda llenado mitral temprano; A, onda llenado mitral tardío; Ea (med), velocidad media (lateral y septal) diastólica del miocardio durante el llenado temprano; TDE, tiempo de deceleración de la onda E; Vp, velocidad de propagación del flujo mitral; S, onda sistólica pulmonar; D, onda diastólica pulmonar; Ar, onda telediastólica negativa del flujo pulmonar; PAPs presión arterial pulmonar sistólica.

Un cambio en la relación E/A con la maniobra de Valsalva de $\geq 0,5$, una relación $E/Ea \geq 15$ (utilizando la Ea media entre la lateral y la anular), una relación $E/Vp \geq 2,5$, una relación $S/D < 1$, una diferencia entre la duración de la onda AR respecto a la onda A ($AR - A \geq 30$ ms), y una PAP sistólica de ≥ 35 mm Hg (en ausencia de enfermedad pulmonar), son indicativos de una PCP aumentada. En pacientes con patrones de llenado pseudonormales es preferible basarse en más de 2 valores ecocardiográficos

alterados para reforzar el diagnóstico de PCP elevada. En la población con FE deprimida acostumbra a existir un cierto grado de dilatación auricular, incluso en ausencia de PCP elevadas, por lo que este parámetro no debe ser utilizado en este contexto.

Estimación de la PCP en pacientes con FE conservada.

En pacientes con FE conservada la estimación de la PCP resulta más difícil que en los pacientes con FE deprimida. En este grupo de pacientes se debe calcular la relación E/Ea, así una relación ≤ 8 identifica a los pacientes con PCP normal, mientras que una ratio ≥ 13 indica un aumento en la PCP (24). Es cuando la relación se encuentra entre 9 y 13 cuando entran en juego el resto de medidas (Figura 14).

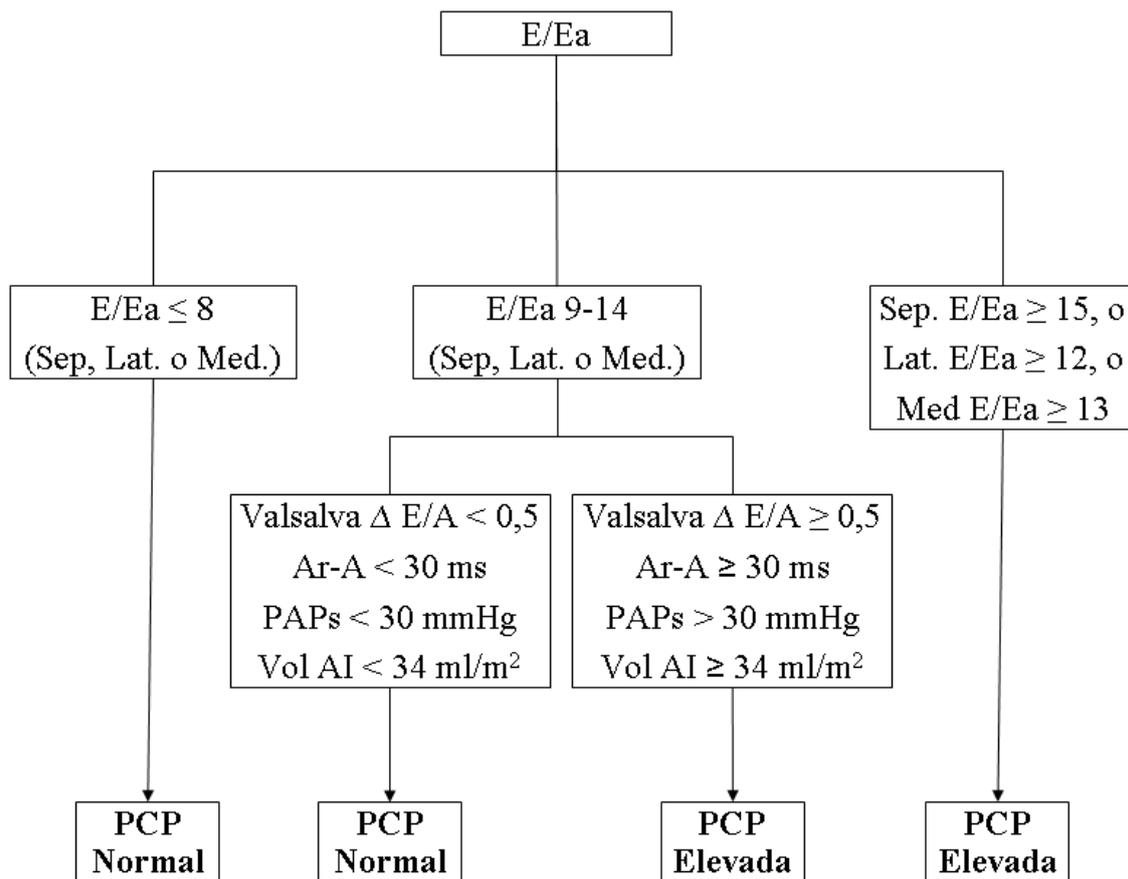


Figura 14. Esquema para estimar la presión capilar pulmonar (PCP) en pacientes con fracción de eyección conservada. E, onda llenado mitral temprano; Ea (med), velocidad media diastólica del miocardio durante el llenado temprano (Sep, septal; Lat, lateral; Med, medial); A, onda llenado mitral tardío; Ar, onda telediastólica negativa del flujo pulmonar; PAPs presión arterial pulmonar sistólica; Vol AI, volumen aurícula izquierda.

Un cambio en la relación E/A con la maniobra de Valsalva de $\geq 0,5$, una duración Ar-A ≥ 30 ms, una PAP sistólica de ≥ 35 mm Hg (en ausencia de enfermedad pulmonar), y un volumen máximo de la aurícula izquierda ≥ 34 ml/m² son indicativos de una PCP aumentada. La presencia de dos o más mediciones de las indicadas con valores anormales aumenta la seguridad del diagnóstico. El problema de otras medidas derivadas que utilizan la Vp (como la E/Vp) es que se ha observado una serie de pacientes con disfunción diastólica pero FE y volúmenes del ventrículo izquierdo normales que pueden tener valores de Vp normales o incluso aumentados, dando lugar a relaciones E/Vp normales a pesar de presentar PCP elevadas (24).

1.7. DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA EN EL PACIENTE CRÍTICO

Aunque es fácil definir la ICA como un síndrome clínico caracterizado por signos físicos y síntomas bien conocidos, en el enfermo crítico dicha definición, donde los signos físicos y síntomas suelen ser inespecíficos y acostumbran a coincidir con multitud de procesos concomitantes, resulta insuficiente. No obstante, desde el punto de vista clínico, la insuficiencia cardíaca puede considerarse como la situación en la que una alteración anatómica o funcional del corazón lo incapacita para bombear la sangre con una velocidad adecuada a las necesidades del metabolismo tisular

Estudios recientes, demuestran que hasta un tercio de los pacientes ingresados en UCI presentarán algún grado de disfunción ventricular izquierda (37). Esta prevalencia podría verse aumentada con el estudio minucioso de la LVDD, ya que en el enfermo crítico la LVDD ha sido descrita en un número limitado de estudios (37).

En la última década se ha producido un aumento en la incidencia de la disfunción del ventrículo izquierdo en la UCI; dicho aumento está probablemente relacionado tanto con el cambio en las características de los pacientes (edad avanzada,

mayores comorbilidades) como en el cambio en los patrones de práctica clínica (generalización del uso de biomarcadores como la troponina ultrasensible, la creatin-kinasa-MB, y los péptidos natriuréticos, así como una mayor realización de ecocardiografías a la cabecera del enfermo). La determinación del papel que juega la disfunción ventricular izquierda como causa, efecto o hallazgo casual dentro de la patología que ocasionó el ingreso del paciente, tiene que ser hecha y revisada periódicamente.

Reconociendo que no todas las causas individuales y complejas pueden ser descritas en la presente tesis, vamos a resumir las causas más importantes de disfunción ventricular izquierda en pacientes críticos.

1.7.1 Síndromes coronarios agudos en el paciente crítico

La oclusión total de una arteria coronaria como resultado de la ruptura de la placa aterosclerótica provocará dolor torácico con evidencia electrocardiográfica de elevación del segmento ST. El dolor torácico con diaforesis y disnea es la presentación clínica clásica, pero los síntomas clásicos pueden estar enmascarados en muchos pacientes de UCI a causa de la sedación o una alteración del estado mental (38). En estos pacientes los signos que conlleven realizar un ECG pueden ser cambios hemodinámicos, tales como hipotensión, bajo gasto cardíaco, la reducción de la saturación venosa mixta, o el aumento de la PCP (39). Cuando los hallazgos clínicos y del ECG son ambiguos, la ecocardiografía a pie de cama del enfermo, con una evaluación cuidadosa de las alteraciones segmentarias del movimiento de la pared conforme a la típica distribución coronaria, o el hallazgo de alguna de las complicaciones mecánicas del síndrome coronario agudo, como una insuficiencia mitral o alteraciones del tabique ventricular, puede ayudar a confirmar el síndrome coronario agudo.

Los pacientes de UCI se encuentran sometidos a un estrés fisiológico y mental importante. Esto puede causar alteraciones en la hemodinámica, la coagulabilidad, y los parámetros metabólicos, de forma que pacientes con estenosis ateroscleróticas preexistentes sin clínica de angina, en el contexto de la enfermedad crítica, al no ser capaces de aumentar el suministro de sangre en consonancia con las crecientes demandas coronarias, presenten un síndrome coronario agudo, con cambios isquémicos en el ECG y elevación de marcadores biológicos

En casos de ausencia de lesiones angiográficas, deben tenerse en cuenta causas de trombosis de la arteria coronaria debido a condiciones de hipercoagulabilidad, tales como la trombocitosis, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (39). Otras formas menos frecuentes de oclusión coronaria embólica son las debidas a trombos murales provenientes del lado izquierdo del corazón (auricular o ventricular), endocarditis o trombos de prótesis valvulares. En pacientes con un foramen oval permeable se deben tener en consideración las embolias paradójicas y trombos de catéteres o guías intracardiacas (40).

1.7.2. Miocardiopatía por estrés

Por definición implica la disfunción aguda completamente reversible del ventrículo izquierdo (41). El exceso de catecolaminas en la circulación ha sido identificado como el posible causante de la disfunción en la miocardiopatía por estrés (42). Esta condición generalmente afecta mujeres entre los 62 y 75 años de edad, con un estrés emocional grave o enfermedades tales como sepsis, traumatismo craneoencefálico o accidente vascular cerebral (42). En la mayoría de los casos, los defectos que se observan en la ecocardiografía son una acinesia de los segmentos medio y distal del ventrículo izquierdo, con una base hipercontráctil dando la apariencia de balón apical

(43). Las guías vigentes actualmente obligan a la realización de un cateterismo cardíaco que descarte la existencia de enfermedad arteriosclerótica (43). Sin embargo en pacientes críticos, especialmente cuando existe un gran riesgo de sangrado, o un estado que contraindique la realización de un cateterismo cardíaco, se pueden utilizar los siguientes indicadores para detectar la miocardiopatía inducida por el estrés y no debida a un síndrome coronario agudo:

1. Disfunción ventricular izquierda aguda sin un aumento o cinética significativa de troponinas o creatin-kinasa

2. Ecocardiografía con acinesia de segmentos medios y distales con base hipercontráctil.

3. Monitorización mediante ecocardiografía, confirmando en días o semanas la recuperación de la función sistólica.

En un 25% de los casos de miocardiopatía por estrés se puede observar una obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo. La combinación de una base del ventrículo izquierdo hipercontráctil y una reducción del tamaño del ventrículo (secundario a un sangrado, el uso de diuréticos o de fármacos inotrópos) resulta en un movimiento anterior sistólico mitral, causando a su vez un aumento súbito de la postcarga, que se puede manifestar en forma de angina o ICA.

1.7.3 Disfunción global del ventrículo izquierdo

Actualmente se recomienda realizar una ecocardiografía a todo paciente que ingrese en UCI (44). Esto hace que en muchas ocasiones se observe un ventrículo izquierdo globalmente hipocontráctil con dilatación variable y una FE en el rango del 30% (45), descartando enfermedades valvulares, coronarias, derrames pericárdicos con signos de taponamiento, o signos de miocardiopatía crónica dilatada (dilatación de la aurícula izquierda y del anillo mitral). En estos casos es crucial realizar una correcta

historia clínica sobre el estado funcional anterior, signos de insuficiencia cardíaca o la ingesta de alcohol. Dentro de las causas que pueden provocar una disfunción global encontramos:

1. *Miocardopatía inducida por la taquicardia*: Implica una disfunción global secundaria a taquiarritmias supra o ventriculares que se normaliza al controlar el ritmo y la frecuencia cardíaca (46). Alteraciones tiroideas, electrolíticas (magnesio y potasio), la hipoxia y fármacos cardio-estimulantes (inhaladores beta adrenérgicos, fármacos vasoactivos) pueden contribuir a la disfunción. Aunque la taquicardia sinusal es frecuente en el contexto del enfermo crítico, no existe suficiente literatura que evalúe la ratio riesgo-beneficio al aplicar tratamientos para el control de la frecuencia cardíaca (beta bloqueantes o antagonistas del calcio)

2. *Disfunción ventricular hipertensiva*: Los pacientes con hipertensión mal controlada, sobretodo aquellos que presentan hipertrofia ventricular, presentan cambios subendocárdicos suficientes para causar síntomas equivalentes a los de los síndromes coronarios agudos, elevación de troponinas, cambios isquémicos en el ECG e ICA (8). Todo ello asociado a otros factores precipitantes presentes durante el ingreso en UCI (hipoxia, hipovolemia, sepsis) acaba interaccionando para provocar una disfunción ventricular global.

3. *Sepsis*: La disfunción ventricular asociada a la sepsis se demostró hace más de 20 años (47). Como factores determinantes en su aparición se han responsabilizado a las sustancias proinflamatorias secretadas a la circulación durante la sepsis (interleuquinas, factor de necrosis tumoral...), las endotoxinas bacterianas, la disfunción de la microvasculatura o la utilización de fármacos vasoactivos. La aparición de disfunción ventricular durante un episodio de sepsis se asocia a un peor pronóstico (48).

4. *Alteraciones metabólicas o multiorgánicas:* La disfunción del ventrículo izquierdo en la UCI puede estar relacionada con hipoxia severa, hipotermia, ahogamiento, anemia, feocromocitoma, tirotoxicosis, síndrome de distrés respiratorio del adulto, síndrome de respuesta sistémica inflamatoria, y disfunción multiorgánica (48). Los enfermos que han sufrido un paro cardíaco pueden presentar una disfunción ventricular durante las siguientes 4-8h y normalizarse al cabo de 24h (49).

2. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Los clínicos cuya actividad se centra en el tratamiento de pacientes críticos se enfrentan con frecuencia a tomas de decisiones diagnósticas y terapéuticas complejas, que requieren nuevas estrategias para su optimización. El uso de biomarcadores que aumenten la precocidad y exactitud del diagnóstico, que además sirvan para ajustar los tratamientos adecuados, evitando las complicaciones de los tratamientos inadecuados, es una pieza clave en la toma de decisiones clínicas

Los péptidos natriuréticos son unos nuevos biomarcadores que responden a esta descripción. Los péptidos natriuréticos son biomarcadores de insuficiencia cardíaca tanto crónica como aguda y su utilidad queda patente por su inclusión en diferentes guías internacionales sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca y otras patologías cardíacas (1).

Las estrategias de aplicación de estos marcadores, tanto para el diagnóstico como para el control terapéutico en pacientes ambulatorios u hospitalizados en unidades convencionales, están bien definidas a partir de recomendaciones de sociedades o grupos de expertos (1); sin embargo, en el enfermo crítico la mayoría de estos puntos no están establecidos.

2.1. FISIOLÓGÍA DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Se conocen hasta 3 tipos de péptidos natriuréticos producidos en el corazón humano. Los péptidos A (ANP), B (BNP) y C (CNP). Los péptidos A y B son los más utilizados en la clínica humana y ambos péptidos siguen el mismo modelo de secreción (Figura 15).

- *Atrial Natriuretic Peptide (ANP)*: Fue el primero de la familia en descubrirse hace tres décadas (50) en el corazón de ratas, más tarde fue aislado en las aurículas del corazón humano, donde se almacena en forma de gránulos, y es liberado a la circulación

tras el alargamiento de la pared auricular provocada por el aumento del volumen intracavitario. Existe una buena correlación entre el tamaño auricular y los niveles plasmáticos de ANP. Se elimina por dos vías: por la acción de una endopeptidasa neutra y por endocitosis. Es un marcador excelente, pero, por el momento, de escaso uso clínico debido a su rápida eliminación y a la dificultad de su titulación (51). Recientemente se han evaluado las propiedades de la porción intermedia del pro-ANP (llamada MID-regional proANP) como marcadora de insuficiencia cardíaca con resultados que justifican continuar y profundizar en la evaluación de este péptido natriurético (52).

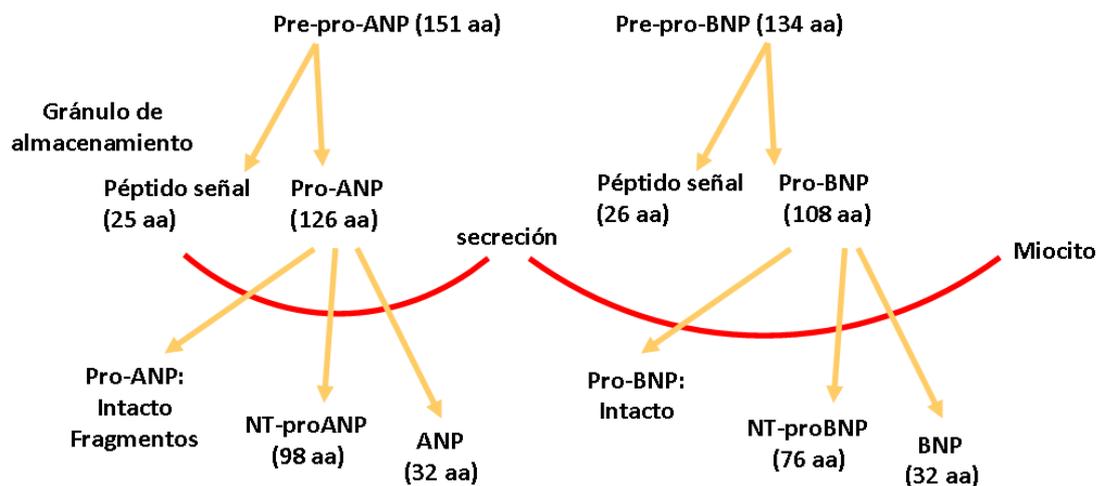


Figura 15. Secreción y degradación de los péptidos natriuréticos de tipo-B y de tipo A.

- *Brain Natriuretic Peptide (BNP)*: Descubierto inicialmente en el cerebro del cerdo (53) y, posteriormente, en el ventrículo del corazón humano.

Sus concentraciones en sangre son aproximadamente 1/3 de las de ANP y es secretado principalmente en el ventrículo izquierdo (en menor medida en el derecho y en la aurícula). Es sintetizado en los cardiomiocitos del ventrículo (Figura 15), ante la sobrecarga tanto de volumen como de presión, en forma de pre-prohormona, que es escindida para formar una prohormona, que es nuevamente escindida en un fragmento inactivo N-terminal (NT-proBNP) y un fragmento C-terminal biológicamente activo, el

BNP (54). En plasma se pueden hallar ambos péptidos natriuréticos NT-proBNP y BNP, así como también el precursor proBNP.

- *C-type Natriuretic Peptide (CNP)*: Forma parte de un sistema natriurético vascular y su acción es fundamentalmente paracrina en el control del tono vascular. Es secretado predominantemente en tejidos no cardíacos (endotelio y riñón) (55).

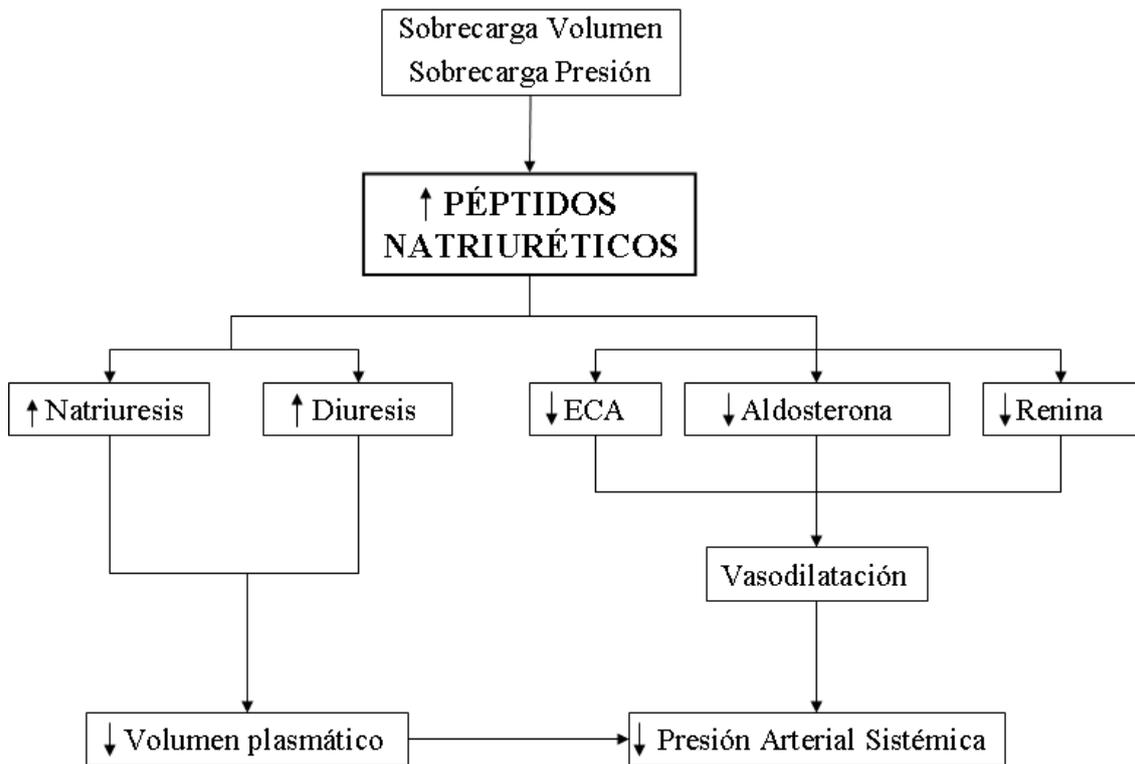


Figura 16. Mecanismo de actuación de los péptidos natriuréticos. ECA, enzima convertidor de la angiotensina.

Los péptidos natriuréticos son antagonistas naturales del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Figura 16), y su papel de regulador del balance hídrico es particularmente importante en los pacientes con alteraciones hemodinámicas como las que ocurren en la ICA. Entre las acciones más importantes de los péptidos natriuréticos destacan (56):

- Vasodilatación, y por lo tanto disminución de la presión arterial.
- Estimulación de la natriuresis y diuresis.

- Inhibición del sistema nervioso simpático.
- Facilitación de interacciones complejas del sistema neurohormonal, incluyendo la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, endotelina, citoquinas y vasopresina.
- Inhibición de los mecanismos responsables de la remodelación ventricular.
- Mejoría de la disfunción endotelial secundaria a la arteriosclerosis, incluyendo regulación sobre la coagulación, fibrinólisis y la activación plaquetaria.

2.2. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE TIPO B

Las concentraciones de ambos péptidos natriuréticos se correlacionan razonablemente, y ambos pueden ser usados indistintamente en la atención al enfermo, aunque deben entenderse las diferencias que existen entre ambos y que sus valores absolutos no son intercambiables (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación entre BNP y NT-proBNP.		
	BNP	NTproBNP
Aminoácidos	32	76
Peso Molecular (KDa)	3,5	8,5
Vida media (min.)	20	60-120
Eliminación		
Mecanismo principal	Endopeptidasa neutra	Renal
Por receptor	NPR-C	Renal
Por hemodiálisis	No	No
Correlación con GFR	Moderada	Elevada
Activo biológicamente	Sí	No

NPR-C, natriuretic peptide receptor-C; GFR, filtrado glomerular

La vida media del BNP es de unos 20 minutos, su eliminación se realiza por receptores específicos y endopeptidasas neutras. El NT-proBNP es biológicamente inactivo, más estable, con una vida media de 120 minutos, motivo por el que sus

concentraciones circulantes son más elevadas y menos fluctuantes, su mecanismo de eliminación principal es renal.

A pesar de su eliminación por vías diferentes, la disminución de la función glomerular induce similares elevaciones de las concentraciones de ambos péptidos (57).

La existencia de alteraciones cardíacas es la principal causa de aumento de las concentraciones plasmáticas de BNP y NT-proBNP, incluso en los pacientes críticos, pero existen una serie de factores fisiológicos que también modifican sus concentraciones plasmáticas (58):

- Edad: Aumentan las concentraciones con la edad avanzada, especialmente a partir de los 60-70 años.
- Sexo: Existen concentraciones más elevadas en mujeres (1,5 veces las de los varones), cosa que podría explicarse por la estimulación estrogénica sobre los péptidos natriuréticos.
- Índice de masa corporal (IMC): Disminuyen las concentraciones al aumentar el IMC, probablemente debido al aumento de receptores de PN en el tejido adiposo.
- Función renal: Incluso en el rango normal, la concentración de péptido natriurético está inversamente relacionado con el aclaramiento de creatinina.

2.3. APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

2.3.1. Diagnóstico diferencial de la disnea

Tanto el BNP como el NT-proBNP han demostrado su eficacia para reconocer las causas cardíacas como responsables de la disnea en los pacientes que consultan por la misma en los servicios de urgencias.

En el estudio multicéntrico Breathing Not Properly (59), que incluyó a 1586 pacientes que acudían a servicios de urgencias con disnea, el BNP medido a su llegada a urgencias mostró una mayor eficacia diagnóstica para determinar el origen de la disnea

(ICA u otros) que la evaluación clínica de los médicos que atendieron a los pacientes en urgencias. El área bajo la curva (AUC) del BNP para diagnosticar el origen cardíaco de una disnea aguda fue de 0,91 para una concentración de 100 ng/L con un 90% de sensibilidad y una especificidad del 76%. Así pues, cuando existen concentraciones plasmáticas de BNP <100 ng/L el diagnóstico de ICA es poco probable, mientras que si las mismas son > 500 ng/L el diagnóstico es muy probable.

El estudio PRIDE (PROBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department) (60), con un diseño similar al del estudio BNP, incluyó 600 pacientes que acudieron a urgencias con disnea aguda como principal síntoma. El NT-proBNP presentó una AUC de 0,94 y valores inferiores a 300 ng/L mostraron una probabilidad de padecer ICA muy baja. En el estudio se observó una alta variabilidad de las concentraciones de NT-proBNP según la edad, lo que fue refrendado por los datos del estudio ICON (61), que propuso diferentes límites de decisión clínica para el diagnóstico de ICA según la edad: 450, 900 y 1800 ng/L para <50, 50–75 y >75 años. Utilizando estos valores de NT-proBNP se conseguía un 90% de sensibilidad y un 84% de especificidad para el diagnóstico de ICA.

El coste-efectividad de la utilización de BNP en el diagnóstico de IC en urgencias se ha evaluado en el estudio BASEL (BNP for Acute Shortness of breath Evaluation) (62). En este estudio se randomizaron 452 pacientes que acudían a urgencias con disnea como principal síntoma, en un grupo en el que se utilizaban los valores de BNP para el diagnóstico de ICA y en otro grupo en el que no se utilizaba el BNP para el diagnóstico. El uso de BNP por los médicos de urgencias se asoció a una disminución del 10% en el número de ingresos, así como a una disminución de 3 días en la estancia hospitalaria con un ahorro de \$1800 por paciente sin que aumentara ni la mortalidad ni los reingresos. Resultados similares en cuanto a diagnóstico y ahorro de

recursos hospitalarios se han demostrado con la utilización de NTproBNP en urgencias en los estudios PRIDE y IMPROVE-CHF (IMPROVED management of patients with Congestive Heart Failure) (63).

2.3.2. Diagnóstico de la disfunción diastólica

Las concentraciones de BNP son también útiles en el establecimiento del diagnóstico de disfunción diastólica en pacientes con ICA (64). A medida que aumenta la gravedad de la disfunción diastólica en función de los patrones ya descritos existe un aumento de los niveles de BNP como reflejo del aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (65).

En cuanto a la diferenciación entre la ICA de causa sistólica y la ICA diastólica no se han descrito límites de decisión clínica específicos que permitan su diferenciación, a pesar de que los pacientes con ICA sistólica descompensada suelen cursar con concentraciones más elevadas que aquellos con ICA diastólica descompensada (65),

2.3.3. Síndrome coronario agudo

El síndrome coronario agudo se asocia con concentraciones aumentadas de péptidos natriuréticos, incluso sin que exista ICA asociada. Se ha sugerido que el grado de elevación de los péptidos natriuréticos podría reflejar el grado de afectación de la función ventricular izquierda (66); en consecuencia las concentraciones de péptidos natriuréticos podrían utilizarse para indicar tratamientos más agresivos para reducir el estrés de la pared ventricular (67). En la angina estable, tanto el BNP como el NT-proBNP son unos marcadores pronósticos muy útiles, presentando una similar capacidad predictiva de mortalidad futura por IC. En un estudio con 1085 pacientes con angina estable seguidos durante 2,5 años, los valores de BNP y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fueron los mayores predictores de futuros eventos cardiovasculares, independientemente de otros factores de riesgo (68).

En pacientes con angina inestable o infarto de miocardio los péptidos natriuréticos presentan una capacidad pronóstica incluso superior a la de las troponinas (69). Valores de NT-proBNP persistentemente elevados a los 3-6 meses de un SCA se han asociado a la aparición de disfunción ventricular izquierda crónica post-infarto (70).

2.3.4. Shock

En todas las formas de shock aumentan las concentraciones de péptidos natriuréticos. En el shock séptico las concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos traducen una afectación miocárdica inducida por la propia sepsis, que se puede explicar por diferentes mecanismos. Primero, la sepsis promueve una dilatación biventricular (71). Segundo, algunos mediadores inflamatorios como los liposacáridos, las citocinas proinflamatorias y la cardiotropina-1 inducen la expresión del gen de BNP (72). Tercero, la fluidoterapia agresiva utilizada en el tratamiento del shock séptico hace aumentar los niveles de péptidos natriuréticos (73).

En los pacientes con shock ingresados en UCI se ha estudiado si los péptidos natriuréticos podían sustituir a la monitorización cardíaca invasiva. Mientras que se ha demostrado que existe una correlación inversa entre las concentraciones de BNP y el índice cardíaco, no se ha demostrado la misma correlación con el volumen de eyección, el índice de trabajo eyectivo del ventrículo izquierdo, o la PCP (74). A pesar de la pobre relación existente con determinados parámetros hemodinámicos, un valor de BNP <350 ng/L tiene un elevado valor predictivo negativo de la existencia de un componente cardiogénico en el shock (75) y un valor de NT-proBNP <1200 ng/L un elevado valor predictivo negativo para la participación miocárdica en el shock (76).

En el shock séptico los péptidos natriuréticos han demostrado un excelente valor pronóstico, superando en ocasiones a scores de gravedad como el SAPS II y el APACHE II. Un valor de BNP >190 ng/L en pacientes ingresados en UCI por shock

séptico tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad del 67% para reconocer a los pacientes que sobrevivirán de aquellos que no sobrevivirán (77). En este aspecto el NT-proBNP parece ser superior al BNP; las concentraciones aumentadas de NT-proBNP se asocian con una odds ratio de 14,8 para mortalidad en pacientes con shock séptico (76).

2.3.5. Hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*

La hipertensión pulmonar aumenta las concentraciones de péptidos natriuréticos segregados en las cavidades derechas del corazón (78); este aumento también se ha observado en asociación con la hipoxia crónica (79).

En la hipertensión pulmonar las concentraciones de BNP no exceden los 500 ng/L, siendo normalmente entre 100 y 500 ng/L. Las concentraciones de NT-proBNP tampoco con excesivamente aumentadas observándose entre los 250-1000 ng/L.

Los niveles de ambos péptidos natriuréticos se han relacionado con el deterioro funcional de la hipertensión pulmonar idiopática tanto la asociada a fibrosis pulmonar como la asociada a esclerosis sistémica. Los tratamientos de la hipertensión pulmonar, incluyendo el sildenafil, las prostaciclina, la prostaglandinas E1 o la oxigenoterapia, reducen las concentraciones de péptidos natriuréticos,.

La determinación de péptidos natriuréticos en la hipertensión pulmonar se recomienda para facilitar el diagnóstico, estratificar el riesgo y monitorizar la respuesta al tratamiento (80), aunque todavía no existe evidencia suficiente para recomendar que reemplacen a la ecocardiografía como herramienta de *screening* para la hipertensión pulmonar o como predictor de respuesta al tratamiento.

2.3.6. Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)

Hasta un 25% de los pacientes con necesidades de ventilación mecánica por SDRA presentan un *cor pulmonale* (81), en consecuencia un elevado número de

pacientes con SDRA presentarán concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos aunque estas no sean extraordinariamente aumentadas como en la ICA. Datos preliminares muestran que las concentraciones de BNP en pacientes con SDRA son significativamente menores que en pacientes con ICA (54 ± 71 ng/mL vs. 734 ± 764 ng/L), siendo útiles para discriminar el SDRA de la ICA (82); no obstante, no existe evidencia de que un SDRA sin shock o *cor pulmonale* acompañante se asocie a una elevación de péptidos natriuréticos.

2.3.7. Tromboembolismo pulmonar agudo (TEP)

La mortalidad propia del TEP se ve aumentada si existe un fallo ventricular derecho (83). En el TEP sin disfunción ventricular derecha las concentraciones de péptidos natriuréticos no están aumentadas. Los péptidos natriuréticos se elevan en presencia de disfunción ventricular derecha; se ha sugerido que se debería plantear la trombolisis ante la presencia de niveles elevados de péptidos natriuréticos para prevenir el deterioro de la función cardíaca en el TEP submasivo (84). No obstante, dos argumentos condicionan el uso de los péptidos natriuréticos para indicar la trombolisis en el TEP: uno, el valor predictivo positivo de las concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos para detectar disfunción ventricular derecha es muy bajo; y dos, las concentraciones elevadas de troponina tienen un mayor valor predictivo positivo para detectar posibles eventos adversos que las de NT-proBNP.

2.3.8. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Los factores de riesgo para las enfermedades cardíacas que derivan en ICA y los factores de riesgo para desarrollar EPOC son prácticamente los mismos; por ello, ambas enfermedades coexisten en muchos pacientes. La existencia de EPOC es poco reconocida en los servicios de urgencias y la ICA está poco valorada como causa de

descompensación en pacientes con EPOC. En un subanálisis del estudio *Breathing Not Properly* (59), se estudiaron 417 pacientes con historia previa de EPOC o asma y sin historia previa de ICA. Las concentraciones de BNP fueron más elevadas en los 87 pacientes que finalmente se diagnosticaron de ICA que en los pacientes en los que se descartó la misma (109 ± 223 ng/L vs. 587 ± 426 ng/L). Por lo tanto, los pacientes con EPOC sin ICA presentaban la mayoría de veces concentraciones de BNP no elevadas o intermedias (100-500 ng/mL), mientras que los pacientes con EPOC e ICA presentaban valores > 500 ng/L.

2.3.9. Otras patologías del paciente crítico

Las patologías que pueden acompañarse de concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos son múltiples (Tabla 7). Cabe destacar entre ellas la hemorragia subaracnoidea en la que las concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos se han asociado a mayor edema cerebral, vasoespasmo y peor pronóstico (85). Las concentraciones elevadas de NT-proBNP en el ictus cerebral son predictoras de mortalidad.

Los pacientes inmunodeprimidos con fiebre neutropénica, o con miocardiopatía tóxica inducida por antraciclina presentan niveles elevados de BNP (86). Algunas neoplasias de células pequeñas presentan secreción de péptidos natriuréticos (87). El hipertiroidismo, como estado de alto gasto cardíaco, aumenta las concentraciones de péptidos natriuréticos, mientras que el hipotiroidismo los disminuye (88-89).

El tratamiento con dexametasona puede aumentar las concentraciones de péptidos natriuréticos posiblemente vía expansión plasmática inducida por el efecto mineralocorticoide, esta circunstancia podría tener implicaciones en las investigaciones en pacientes con shock séptico en tratamiento con corticoides, resultando en concentraciones falsamente elevadas (90).

Tabla 7. Enfermedades que se acompañan con aumento de las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos.

Concentraciones muy elevadas

(BNP > 500 ng/L; NTproBNP > 1000 ng/L)

Insuficiencia cardíaca descompensada

Shock séptico

Hipertensión pulmonar (para NT-proBNP)

Tromboembolismo pulmonar agudo (para NT-proBNP)

Concentraciones ligeramente elevadas

(BNP 100-500 ng/L; NTproBNP 250-1000 ng/L)

Disfunción ventricular

Síndrome coronario agudo

Shock séptico

Hipertensión pulmonar

Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

Tromboembolismo pulmonar agudo

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con *cor pulmonale*

Insuficiencia Renal

Cirrosis hepática

Hemorragia subaracnoidea

Fiebre neutropénica

Quimioterapia

Corticoides

Hipertiroidismo

3. WEANING DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

3.1. DEFINICIÓN

A pesar de haber demostrado mejorar el pronóstico de los enfermos críticos, la ventilación mecánica puede causar complicaciones graves *per se* (91), por lo que es importante la retirada de la misma tan pronto como sea posible.

En 1993 la American College of Chest Physicians definió la retirada progresiva de la ventilación mecánica (*weaning*) como el proceso durante el cual se retiraba, de forma rápida o gradual, la ventilación mecánica, recuperando el paciente la ventilación espontánea, gracias a una resolución parcial o completa de la enfermedad que motivó la intubación (92). Para concretar la definición del *weaning*, en la conferencia de consenso de 2007, se definieron las etapas en el cuidado de los enfermos que precisan de intubación y ventilación mecánica (93). Las etapas son las siguientes (Figura 17):

1) Tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda, 2) sospecha de que el *weaning* puede iniciarse, 3) evaluación de la posibilidad de iniciar el *weaning*, 4) SBT, 5) extubación, y posiblemente 6) reintubación.

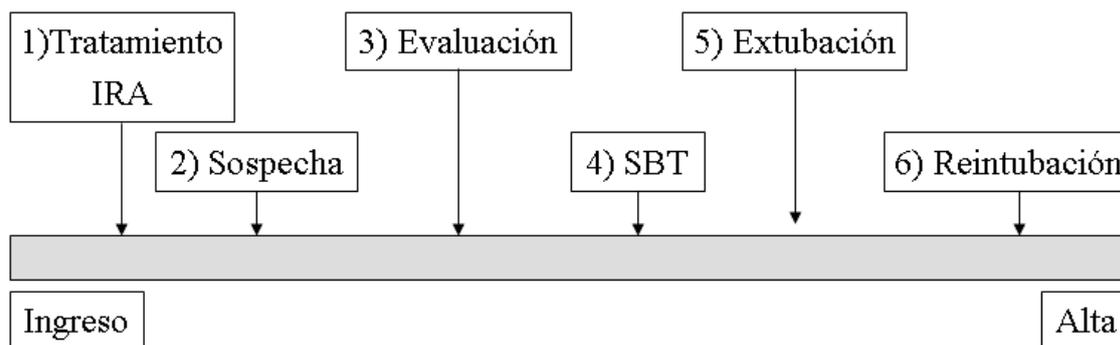


Figura 17. Representación esquemática de las diferentes etapas en el proceso de un paciente sometido a ventilación mecánica. IRA, insuficiencia respiratoria aguda; SBT, prueba de respiración espontánea.

Es importante reconocer que una de las principales causas del retraso del *weaning* es llegar a la fase 2 e iniciar la 3. La fase 2 se inicia cuando el médico a cargo

del paciente piensa que existe una posibilidad razonable para avanzar hacia la extubación, tras lo que empezará con la fase 3. Según la conferencia de consenso (93) el *weaning* se iniciaría al realizar la primera SBT, ya sea mediante una prueba de tubo en T o con baja presión de soporte (≤ 8 cmH₂O) sin PEEP.

Existe una alta evidencia de que se tiende a retrasar en exceso el proceso de *weaning*, de hecho se ha comprobado que el proceso de *weaning* puede llegar a corresponder al 40-50% del total de tiempo de ventilación mecánica (96). Si a esta afirmación añadimos el dato que la mortalidad de los pacientes de UCI aumenta proporcionalmente a los días de ventilación mecánica, tanto por las complicaciones infecciosas en forma de neumonía asociada a la ventilación como por el barotrauma, entenderemos que estamos sometiendo a los pacientes a un discomfort y un elevado riesgo de complicaciones de forma innecesaria.

3.2. CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL PROCESO DE WEANING

Por lo general, el 70-75% de los pacientes serán extubados con éxito tras una prueba de respiración espontánea (SBT) una vez que la causa que motivó la intubación se haya resuelto, dando fin al proceso del *weaning*. Por el contrario el 25-30% restante de los pacientes fracasarán la primera SBT (94), precisando un destete progresivo y debiendo identificar rápidamente la causa que provocó el fracaso para aplicar un tratamiento y reducir al mínimo los días de ventilación mecánica.

Actualmente se ha propuesto una clasificación de los pacientes en función de la dificultad y la duración del proceso del *weaning* (93):

1. *Weaning simple*: incluye a pacientes que pasan con éxito la primera SBT, y son extubados con éxito en el primer intento. Este grupo, representa el aproximadamente el 69% de los pacientes. El pronóstico de este grupo es bueno, con una mortalidad en la UCI de un 5% (95, 96) y hospitalaria de un 12% (97).

2. *Weaning difícil*: incluye a los pacientes que requieren hasta tres intentos de SBT o 7 días desde la primera SBT para lograr una extubación exitosa. En este grupo la mortalidad en UCI alcanza el 25% (95, 97).

3. *Weaning prolongado*: Incluye los pacientes que necesitan más de tres SBT o más de 7 días para ser extubados con éxito. El número de pacientes incluidos en este grupo podría ser del 15% del total de pacientes en ventilación mecánica, y su mortalidad en UCI también ronda el 25% (95, 97).

3.3. CRITERIOS PARA INICIAR UNA SBT

La prolongación de la ventilación mecánica se asocia de forma significativa con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Por lo tanto, el *weaning* de la ventilación mecánica debe ser considerado lo más pronto posible. El proceso del *weaning* consiste en una estrategia de dos pasos: primero una evaluación médica que ponga de manifiesto la disponibilidad del paciente para iniciar el *weaning*, y segundo, la realización de una SBT como prueba diagnóstica para determinar la probabilidad de extubación exitosa.

Los criterios para valorar si el paciente presenta disponibilidad para iniciar el *weaning* se describen en la Tabla 8.

Tabla 8. Criterios para iniciar el *weaning* de la ventilación mecánica.

Criterios Clínicos	Tos adecuada. Ausencia de secreciones bronquiales excesivas. Fase aguda de la causa de la insuficiencia respiratoria resuelta.
Criterios Objetivos	Estabilidad hemodinámica (TAS > 90 y < 160 mm Hg, FC < 125 y > 60 latidos/min, ausencia de arritmias no controladas). Saturación arterial $\geq 90\%$ con $FiO_2 \leq 0,4$ y $PEEP \leq 8$ cmH ₂ O, pH > 7,35 y < 7,50. Temperatura < 38,5°C. Hemoglobina ≥ 8 g/dl. Ausencia de alteraciones hidroelectrolíticas. Obediencia a órdenes simples, sin precisar sedación endovenosa continua.

TAS, tensión arterial sistólica; FC, frecuencia cardíaca; FiO_2 fracción inspirada de oxígeno, PEEP presión positiva al final de la espiración.

Estos criterios deben ser tomados como unas guías y no como unos criterios estrictos que deban ser cumplidos de forma simultánea, ya que existe un número no despreciable de pacientes que sin presentar todos los criterios descritos pueden estar listos para ser extubados. A ello debemos añadir que es más perjudicial no extubar a un paciente que se encuentra listo para ello, que fracasar en una prueba de SBT (98).

La interrupción de la sedación es un paso crítico en el contexto del *weaning* de la ventilación mecánica, y se puede lograr bien por la interrupción diaria de la sedación o bien por la valoración continua del nivel de sedación que permite una respuesta adecuada del paciente (99). Posteriormente la evaluación inicial de la disponibilidad para la iniciar el *weaning* de la ventilación mecánica a menudo implica el cálculo del índice de respiración rápida y superficial o índice de Yang-Tobin (IYT) (100), que consiste en la relación entre la frecuencia respiratoria (FR) y el volumen de cada respiración (V_t) (FR/V_t), ya que cuando existe un desequilibrio entre el trabajo respiratorio y la capacidad muscular, resulta un patrón respiratorio consistente en bajos volúmenes y altas frecuencias respiratorias. Este patrón respiratorio puede ser utilizado como un índice de probable fracaso de la SBT, un valor $< 100-105$ respiraciones $\cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ predice un éxito de la SBT con una sensibilidad del 97% y la especificidad 65% (100). Este índice se encuentra influenciado por varios factores como la ansiedad, el sexo femenino, un pequeño diámetro del tubo endotraqueal, la presencia de sepsis o neumonía, la edad avanzada, la posición del paciente y la presencia previa de enfermedades pulmonares.

Otros índices propuestos son el volumen minuto, la presión inspiratoria máxima presión, la fuerza inspiratoria negativa, la presión de oclusión a los 100 ms del inicio del esfuerzo inspiratorio, el producto de la compliancia, FR, oxigenación y presión (CROP index). Sin embargo la facilidad de medición, la independencia de esfuerzo y

colaboración del paciente, y el razonable valor predictivo del IYT hace que sea el más utilizado (Tabla 9).

Tabla 9. Índices predictores del éxito del weaning.

Parámetro	Nº de estudios	Valores umbral	Rango LR positiva
<i>Medidos en el ventilador</i>			
Vmin	20	10-15 L/min	0,81-2,37
FIN	10	-20 -30 cmH ₂ O	0,23-2,45
PI max	16	-15 -30 cmH ₂ O	0,98-3,01
P _{0,1} /PImax	4	0.30	2,14-25,3
CROP score	2	13	1,05-19,74
<i>Medidos tras un corto periodo de tiempo respirando espontáneamente</i>			
FR	24	30-38 resp/min	1,00-3,89
Vt	18	4-6 ml/Kg	0,71-3,83
FR/Vt	20	60-105	0,84-4,67

LR, likelihood ratio; Vmin, volumen minuto; FIN, fuerza inspiratoria negativa; PI max, presión inspiratoria máxima; P_{0,1}, presión de oclusión a los 0.1 segundos de iniciado el esfuerzo inspiratorio; CROP score, índice que incluye la compliancia, la frecuencia respiratoria, oxigenación y presión; FR, frecuencia respiratoria; Vt, Volumen por cada respiración.

3.4. LA PRUEBA DE RESPIRACIÓN ESPONTÁNEA (SBT)

Múltiples estudios han examinado la metodología para la realización de una SBT. No parece haber ninguna diferencia, ya sea en el porcentaje de pacientes que pasan de la SBT o el porcentaje de pacientes extubados con éxito cuando se compara una prueba de desconexión de la ventilación mecánica con tubo en T con el uso de niveles bajos de presión de soporte (PS) (101) (de 7 u 8 cmH₂O), la utilización de CPAP (94) o de compensación automática del tubo endotraqueal (ATC) (95). La utilización de los niveles bajos de PS se ha realizado con la premisa de vencer la resistencia del tubo endotraqueal, pero no sin tener en cuenta que tras la extubación, las vías respiratorias pueden presentar una inflamación secundaria, por lo que la aproximación al trabajo respiratorio tras la extubación podría ser más acertada sin dicha compensación. El

mismo razonamiento se aplica a los otros modos de ventilación que se han propuesto para vencer las resistencias del tubo endotraqueal, tales como ATC.

Los estudios demuestran que entre el 13-16% de pacientes que pasen una SBT con éxito precisarán una reintubación (97-99), y que los pacientes que no logran superar una SBT fracasan en los 20 primeros minutos (96, 99), por lo que la tasa de éxito de una primera SBT es similar en una prueba de 30 minutos en comparación con una prueba de 120 minutos (96-97), aunque en pacientes que han fracasado en una primera SBT, no se ha estudiado la necesidad de una prueba de mayor duración.

Los pacientes que superen con éxito la SBT deben ser extubados si su estado neurológico, la presencia excesiva de secreciones o la posibilidad de una eventual obstrucción de las vías altas no representan un problema. Respecto al estado neurológico, cabe decir que con frecuencia se considera una contraindicación para la extubación, pero Coplin et al. (102) demostraron una tasa de reintubación baja (9%) en pacientes con lesión cerebral estable, con una puntuación de coma de Glasgow ≤ 4 , de hecho la puntuación de Glasgow no ha demostrado predecir el fracaso de la extubación (103).

3.5. DEFINICIÓN DEL FRACASO DEL *WEANING* DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

En los estudios se define el fracaso del *weaning* de la ventilación mecánica tanto por el fracaso de la SBT como por la necesidad de reintubación dentro de las primeras 48 horas post-extubación (104-105). El fracaso de la SBT viene definido por la presencia de parámetros objetivos (taquipnea, taquicardia, hipertensión, hipotensión, hipoxemia, acidosis o arritmias) como parámetros subjetivos (agitación, distrés, disminución del nivel de conciencia, diaforesis o aumento del esfuerzo respiratorio) (104-106). El fracaso de la extubación vendrá definido por los mismos parámetros que

el fracaso de la SBT, debiendo añadir en este caso la oclusión de la vía aérea superior o la presencia excesiva de secreciones (Tabla 10).

Tabla 10. Criterios de fracaso de la prueba de respiración espontánea.

Criterios Clínicos	Agitación y ansiedad. Disminución nivel de conciencia. Diaforesis. Aumento del esfuerzo respiratorio.
Criterios Objetivos	$\text{PaO}_2 \leq 50\text{--}60$ mmHg y $\text{FiO}_2 \geq 0,5$ o $\text{SatO}_2 \leq 90\%$ y $\text{FiO}_2 \geq 0,5$. Acidosis con $\text{pH} \leq 7,30$. $\text{FR}/\text{Vt} > 105$ respiraciones / min / L. $\text{FR} > 35$ respiraciones /min. $\text{FC} > 140$ latidos /min. $\text{TAS} > 180$ mmHg o aumento $\geq 20\%$. $\text{TAS} < 90$ mmHg. Arritmias cardíacas de instauración aguda.

PaO_2 , presión parcial arteria de oxígeno; FiO_2 , fracción inspirada de oxígeno; SatO_2 , saturación arterial de oxígeno; FR, frecuencia respiratoria; Vt, volumen de cada respiración; FC, frecuencia cardíaca; TAS, tensión arterial sistólica.

La tasa de fracaso de la primera SBT varía del 26-42% (105, 107), debido principalmente a las diferentes poblaciones estudiadas y a los diferentes criterios seguidos, sobretudo subjetivos, para definir el fracaso del *weaning*. Mientras que el fracaso de la SBT no se asocia ni a mayor mortalidad ni morbilidad, el fracaso de la extubación se asocia con alta tasa de mortalidad, ya sea mediante la selección de pacientes de alto riesgo, o induciendo efectos nocivos, como la aspiración, atelectasias o neumonía (108).

La VNI permite reducir de forma significativa la tasa de reintubación en pacientes considerados de riesgo, como aquellos que presentan una EPOC, un antecedente de insuficiencia cardíaca crónica o pacientes con fracaso repetido de la SBT (109). El incremento en la utilización de VNI complica aún más la definición de fracaso de *weaning*, en la conferencia de consenso de 2007 se proponen las siguientes definiciones (93):

a) *Weaning exitoso*: Extubación y ausencia de soporte ventilatorio 48 horas después de la misma.

b) *Fracaso del weaning*: Se define como uno de los siguientes: fracaso de SBT, reintubación o reinicio del soporte ventilatorio (incluyendo VNI) tras una extubación, o *exitus* dentro de las primeras 48 horas tras la extubación.

3.6. CAUSAS DEL FRACASO DEL WEANING

Una búsqueda exhaustiva y sistemática de las causas de fracaso potencialmente reversible deben llevarse a cabo en todos los pacientes que no cumplen con un *weaning* simple como se definió anteriormente. Las causas reversibles del fracaso del *weaning* pueden clasificarse de la siguiente manera: carga respiratoria, el gasto cardíaco, competencia neuromuscular (central y periférica), enfermedad neuromuscular del paciente crítico, factores neuropsicológicos, y los trastornos metabólicos y endocrinos.

3.6.1. Causas respiratorias

La gran mayoría de los pacientes que fracasan una SBT lo harán por desequilibrio entre las capacidad de la musculatura accesoria para hacer frente a la sobrecarga que se le plantea, que irá en función de la resistencia y la compliancia del sistema respiratorio (110). El aumento de las resistencias de las vías respiratorias (111), ya sea por broncoespasmo o secreciones excesivas, o una baja compliancia (112) (por una pared torácica rígida, pulmones rígidos, alvéolos inundados o atelectásicos) contribuirán al aumento del trabajo respiratorio necesario conduciendo al fracaso del *weaning* de la ventilación mecánica.

La presencia de auto-PEEP, frecuente en enfermos EPOC, puede aumentar el gradiente de presión necesario para iniciar la inspiración, aumentando el trabajo respiratorio y conllevando el fracaso del *weaning* (113).

El edema provocado por el tubo endotraqueal sobre las partes blandas de la laringe, puede conllevar a estridor laríngeo, aumentando las resistencias de la vía respiratoria y por ende al fracaso, en este caso reintubación, del paciente.

3.6.2. Causas cardíacas

La liberación de la ventilación mecánica puede ser dificultosa en pacientes con historia previa de insuficiencia cardíaca, e incluso puede provocar ICA en pacientes sin historia previa, representando la segunda causa más frecuente de fracaso del *weaning* (114). Los mecanismos, el diagnóstico y el tratamiento se analizarán con más profundidad en puntos más avanzados de esta tesis doctoral.

3.6.3. Causas neuromusculares

La liberación de la ventilación mecánica requiere la reanudación de la actividad neuromuscular para superar la impedancia del sistema respiratorio, para satisfacer las demandas metabólicas y mantener la homeostasis del dióxido de carbono. Esto requiere una generación adecuada de la señal en el sistema nervioso central, y una transmisión adecuada a las motoneuronas medulares, las uniones neuromusculares y los músculos respiratorios. La interrupción de cualquier porción de esta transmisión puede contribuir al fracaso del *weaning*.

- *Patología sistema nervioso central*: Si la ausencia es completa o parcial, el paciente no presentará un adecuado estímulo respiratorio aún en presencia de hipoxemia e hipercapnia. Su diagnóstico debería realizarse mediante un test de respuesta a la acumulación de dióxido de carbono. La disminución del estímulo respiratorio a nivel del sistema nervioso central puede deberse a alcalosis metabólica o la utilización de fármacos hipnótico-sedantes. De hecho de estos factores el único que ha demostrado su asociación con una prolongación de la ventilación mecánica es la utilización de

fármacos sedantes, de aquí la importancia de despertar diariamente a los pacientes que se encuentran en disposición de iniciar al *weaning* de la ventilación mecánica (99).

- *Patología neuromuscular periférica*: Tras descartar las causas más frecuentes del fracaso del *weaning* como son las respiratorias y las cardíacas, deberemos tener en consideración las anomalías neuromusculares periféricas, que según algunos estudios pueden presentarse hasta en un 62% de los pacientes (115). Las principales patologías que pueden causar debilidad neuromuscular son el síndrome de Guillain-Barré, la miastenia gravis y la enfermedad de la neurona motora, aunque sin lugar a dudas la más frecuente será la enfermedad neuromuscular del paciente crítico (116). Su prevalencia varía según el estudio entre el 50-100%, y se encuentra asociada a la gravedad de la enfermedad, disfunción multiorgánica, administración de corticoides, presencia de hiperglicemia e ingreso prolongado en UCI (116, 117).

3.6.4. Causas psicológicas

El delirio es una alteración del nivel de conciencia acompañado o no de agitación. En pacientes de UCI se ha asociado con varios factores de riesgo modificables como: el uso de drogas psicoactivas, el dolor no tratado, la inmovilización prolongada, la hipoxemia, la anemia, la sepsis y la privación de sueño (118). La prevalencia del delirio varía entre el 22 y el 80%, y se asocia con la estancia prolongada en la UCI, siendo un predictor de mayor mortalidad a los 6 meses después del alta de UCI (119).

3.6.5. Factores metabólicos

La hipofosfatemia, la hipomagnesemia y la hipopotasemia pueden causar debilidad muscular. El hipotiroidismo y el hipoadrenalismo también podrían contribuir al fracaso del destete. Sin embargo, no se dispone de datos que relacionen

específicamente estas alteraciones metabólicas con la duración del *weaning* de la ventilación mecánica.

Por otra parte la utilización de corticoides se ha asociado a una prolongación de los días de ventilación mecánica (120), y su administración a dosis altas se ha asociado a un aumento de la prevalencia de miopatía grave del paciente crítico.

Podría creerse que la obesidad, definida como un IMC $> 25 \text{ Kg/m}^2$, al acompañarse de una disminución la compliancia respiratoria, una capacidad residual reducida, y un elevado trabajo respiratorio, puede ser un factor que prolongue el *weaning* de la ventilación mecánica, pero un análisis de los ensayos de la SDRANetwork no demuestra un aumento de días de ventilación mecánica en los pacientes obesos respecto a los pacientes con un índice de masa corporal dentro de la normalidad (121). Sin embargo, la malnutrición, definida como IMC $< 20 \text{ Kg/m}^2$ sí que se ha visto asociada a una disminución del esfuerzo respiratorio (122) al presentar una masa muscular disminuida, cosa que podría conllevar un *weaning* prolongado.

3.6.6. Disfunción diafragmática inducida por la ventilación

Se trata de una pérdida de la capacidad del diafragma para generar fuerza que se encuentra asociada a la ventilación en modalidad controlada (123). En su fisiopatología se ve envuelta la suma de una atrofia muscular, lesión estructural, transformación de los tipos de fibra muscular y remodelación muscular.

3.6.7. Anemia

Existe un debate abierto en cuanto a los niveles de hemoglobina deseados para considerar un paciente apto para iniciar el *weaning*. Las recomendaciones actuales marcan niveles de hemoglobina $\geq 8 - 10 \text{ g/dL}$, pero los datos existentes resultan algo contradictorios. En un gran estudio multicéntrico una estrategia de transfusión para

mantener una hemoglobina entre 10 – 12 g/dL no disminuyó la duración de la ventilación mecánica (124). Sin embargo, en un pequeño estudio con pacientes EPOC, la transfusión se asoció a una disminución significativa de la ventilación minuto y en el trabajo respiratorio (125).

4. INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA INDUCIDA POR EL *WEANING*

La ICA complica el curso de algunos pacientes en la UCI. La ICA puede presentarse como primer hallazgo diagnóstico, agravamiento clínico en pacientes ya diagnosticados de ICA o desencadenarse por un aumento del retorno venoso, hiperhidratación o situaciones de estrés con liberación de catecolaminas como puede ser la retirada de la ventilación mecánica (126-130). El diagnóstico de la existencia de la ICA es crucial puesto que su tratamiento no sólo precisará soporte ventilatorio, sino también tratamiento farmacológico específico (1).

4.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA ICA INDUCIDA POR EL *WEANING*

Los mecanismos que conducen a la ICA durante el *weaning* de la ventilación mecánica son complejos, e incluyen principalmente tres procesos: el cambio de la presión intratorácica de positiva a negativa, el aumento del trabajo respiratorio y la descarga catecolaminérgica que representa pasar a respirar de forma espontánea (114).

El cambio de presión torácica de positiva a negativa produce un aumento del gradiente de presión del retorno venoso sistémico, aumentando el volumen de sangre central; y reduce el gradiente de presión de eyección del ventrículo izquierdo, con el consiguiente aumento de la postcarga (129).

El aumento significativo del trabajo respiratorio aumentará el trabajo cardíaco y la demanda de oxígeno (129). Por su parte el aumento del tono adrenérgico conlleva efectos deletéreos como aumento del retorno venoso, aumento de la postcarga cardíaca, aumento del trabajo cardíaco y aumento de las demandas de oxígeno por parte del miocardio, pudiendo inducir isquemia en pacientes predispuestos (126, 129).

Asimismo el ventrículo derecho también toma importancia en la ICA inducida por el *weaning*, ya que en pacientes con patología previa del ventrículo derecho el

weaning puede inducir un aumento en la postcarga del mismo secundario a hipoxemia o por aumento de la PEEP intrínseca (114), conllevando un aumento del diámetro del ventrículo derecho, que por interdependencia provocará una disminución del llenado diastólico del ventrículo izquierdo. Todo lo anterior conllevará un aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, provocando una clínica de edema agudo de pulmón.

4.2. DIAGNÓSTICO DE LA ICA INDUCIDA POR EL *WEANING*

4.2.1 Clínica

El diagnóstico de fracaso del *weaning* por ICA se debe sospechar cuando se han descartado otras causas de fracaso, y sobretodo si existe historia previa de cardiopatía.

Los pacientes que combinan una historia previa de cardiopatía y EPOC presentan una alta prevalencia de fracaso del *weaning* por ICA. En estos pacientes el aumento de la resistencia de las vías respiratorias, amplifica de forma significativa dos de los factores que ya se han comentado que elevarán las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, como son que el cambio de presión positiva a negativa es más exagerado en este tipo de pacientes, comportando un aumento mayor de la postcarga del ventrículo izquierdo; lo que exige un mayor aumento del trabajo respiratorio, conllevando una mayor demanda de oxígeno. Además el fenómeno de la interdependencia biventricular toma forma en estos pacientes con ventrículos derechos con patología previa.

Los signos clínicos como la taquicardia y la hipertensión pueden ayudar al diagnóstico de fracaso del *weaning* por ICA, pero son altamente inespecíficos (114).

4.2.2. Cateterización cardíaca derecha

La cateterización cardíaca sigue siendo el *gold standard* en el diagnóstico de la ICA inducida por el *weaning* al permitirnos medir la PCP, la PAP, PVC y variables de oxigenación (9). Un valor elevado de PCP durante una SBT fallida es diagnóstico de ICA como causa del fracaso, aunque no existe un valor de corte a partir del cual se tenga la certeza que existe un edema pulmonar, de forma clásica se ha utilizado un valor de $PCP \geq 18$ mmHg para definir el edema agudo de pulmón inducido por el *weaning* de la ventilación mecánica (130). En los estudios realizados con cateterización cardíaca, corroborando el aumento de la PCP, no se ha asociado una caída del gasto cardíaco (127-129). De hecho, al ser similar a una prueba de estrés, es esperable que el gasto cardíaco aumente durante una SBT para hacer frente al aumento de las demandas de transporte de oxígeno, sin embargo pacientes con patología cardíaca previa sí pueden fracasar por no poder hacer frente al aumento de las demandas. En estos pacientes además de un aumento de la PCP, existirá una disminución significativa de la saturación venosa mixta (SvO_2) (128). Sin embargo la cateterización derecha no deja de ser una herramienta invasiva no exenta de complicaciones (9).

4.2.3. Ecocardiografía transtorácica

Como ya se ha comentado previamente la ecocardiografía nos permite estimar de forma no invasiva la PCP. Recientemente se ha demostrado que esto sigue siendo cierto en el contexto de la ICA inducida por el *weaning* (128). La combinación de una $E/A > 0.95$ con una $E/Ea > 8.5$ al final de una SBT estima una $PCP > 18$ mmHg con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 91%. Además la ecocardiografía al darnos una imagen en tiempo real del corazón permite identificar directamente el mecanismo que provoca el aumento de la PCP. Se ha asociado el grado de disfunción diastólica previo a la SBT con el posterior fracaso de la misma, de forma que la ecocardiografía

podría ser también un predictor del fracaso de la SBT. Una E/Ea lateral > 7.8 medida justo antes de la SBT se correlaciona de forma independiente con el fracaso de la misma, con una sensibilidad del 79% y una especificidad del 100%. Sin embargo la ecocardiografía no deja de ser una técnica observador dependiente y que precisa de personal con experiencia.

4.2.4. Hemoconcentración inducida por el *weaning*

El edema pulmonar inducido por el *weaning* es de causa hidrostática, y se acompaña de una transferencia de un fluido hipooncótico desde la luz del capilar pulmonar al alvéolo, de forma que cuando el edema sea significativo existirá un cambio en las concentraciones plasmáticas de proteínas (131). En un estudio reciente se ha demostrado que un aumento del 6% en las proteínas plasmáticas durante una SBT puede ser útil para diagnosticar la ICA inducida por el *weaning* con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 95% (132), proporcionando un método no invasivo para su diagnóstico.

4.2.5. Péptidos natriuréticos

Como ya se ha comentado tanto el BNP como el NT-proBNP son biomarcadores con un gran rendimiento en el diagnóstico de la ICA en los pacientes que consultan a urgencias por disnea. Tan sólo existen dos estudios que hayan tratado de discernir la utilidad de los péptidos natriuréticos para el diagnóstico de ICA en el contexto del *weaning* (133-134), y sus resultados, aunque alentadores, no son concluyentes. En pacientes que fracasaron su primera SBT, los niveles plasmáticos de BNP resultaron significativamente mayores que en pacientes que la pasaron con éxito, obteniendo como punto de corte para diferenciar entre éxito y fracaso un valor 275 ng/L, asociado a un acierto diagnóstico el 86% (134), sin embargo en este estudio no se realizó prueba adicional para comprobar que el diagnóstico de la causa del fracaso de la SBT fuera de

origen cardíaco. En un estudio con pacientes seleccionados (EPOC) se demostró que el aumento del NT-proBNP durante la SBT era útil para diagnosticar la ICA como causa del fracaso del *weaning*, sin embargo el NT-proBNP basal no ayudó a predecir los pacientes que fracasarían (133). Así pues, son necesarios más estudios para evaluar la utilidad de los péptidos natriuréticos en el contexto de la ICA inducida por el *weaning* (114).

4.3. TRATAMIENTO DE LA ICA INDUCIDA POR EL *WEANING*

El tratamiento de la ICA inducida por el *weaning* debe tomar en consideración el mecanismo sospechoso etiológicamente. Así, será de extrema importancia realizar un estudio exhaustivo de la función cardíaca, ya sea utilizando un método más o menos invasivo.

Los diuréticos se utilizarán cuando exista un aumento de la precarga. En este sentido un dato consistente en todos los estudios es que la mayoría de pacientes que fracasan su primera SBT por supuesta causa cardíaca, y posteriormente realizan un balance negativo forzado con diuréticos, superan con éxito la siguiente SBT (129, 134). En los casos en que se demuestre que el mecanismo responsable es un aumento excesivo de la postcarga durante la SBT, se recomienda la administración de vasodilatadores (nitratos) en combinación con diuréticos (114).

El uso de dobutamina no es lógica en el contexto de la ICA inducida por el *weaning*, ya que como hemos visto uno de los mecanismos que acaba provocando la ICA es el incremento en la secreción de catecolaminas y la administración de un beta-agonista puede incrementar, aún más, la demanda de oxígeno, induciendo finalmente isquemia. Sin embargo un inhibidor de la fosfodiesterasa como la enoximona sí que ha demostrado eficacia en reducir el fracaso del *weaning* por ICA en el contexto de enfermos sometidos a cirugía cardíaca (135).

Fármacos cronotrópos negativos como los antagonistas del canal del calcio han demostrado facilitar el *weaning* de la ventilación mecánica en el contexto de enfermos con miocardiopatía hipertrófica (136). Sin embargo fármacos como los bloqueadores beta no han sido estudiados en este contexto.

En cuanto a la modalidad ventilatoria no existe una recomendación definida. Tras el fracaso de la SBT se debe restituir el soporte ventilatorio, a partir de aquí una estrategia válida sería realizar un descenso progresivo del soporte en forma de descenso de la PS manteniendo niveles de PEEP entre 5 y 8 cmH₂O, ya que la respiración espontánea aumenta más la precarga cardíaca que la PS (137). Tras la extubación de estos pacientes otra estrategia interesante sería la utilización de VNI (109), aunque no está claro la utilización profiláctica de VNI para evitar la reintubación en pacientes que previamente no presentaban el antecedente de insuficiencia cardíaca.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Como se ha puesto de manifiesto, la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es frecuente en los pacientes críticos ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI), complicando el curso de un número indeterminado de ellos, ya que puede aumentar la necesidad de soporte vasoactivo, el fracaso de la retirada de la ventilación mecánica e incluso los días de estancia en UCI (37).

En el momento actual el *gold standard* para su diagnóstico es un método invasivo, la inserción de un catéter de arteria pulmonar (CAP) para la medida de las presiones de arteria pulmonar, demostrando una presión capilar pulmonar (PCP) superior a 18 mmHg o un índice cardíaco (IC) ≤ 2.2 l/min/m².

Como método no invasivo alternativo puede recurrirse a la ecocardiografía, pero las dificultades intrínsecas de dicha herramienta, su escasa disponibilidad en los servicios de medicina intensiva y la frecuente ausencia de personal con experiencia en dicha técnica durante las 24h del día, hacen de la ecocardiografía un método poco utilizado en dicho contexto.

Los péptidos natriuréticos de tipo B (BNP y NT-proBNP) son marcadores establecidos de ICA (2-3), pero aún queda por delimitar su utilidad en el entorno del paciente crítico (138), afectado de múltiples comorbilidades que pueden enmascarar la presencia de ICA.

2. HIPÓTESIS

Una proporción elevada de pacientes ingresados en UCI podría presentar algún grado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (LVDD) durante su ingreso o durante el período de retirada de la ventilación mecánica. Como consecuencia de ello se

puede alargar su estancia en UCI y/o los días de ventilación mecánica al condicionar intolerancia a la respiración espontánea debido a fracaso cardiovascular. El diagnóstico del fracaso cardiovascular requiere de métodos invasivos (CAP) o métodos no invasivos pero no disponibles en todas las unidades (ecocardiografía). La medida de la concentración de péptidos natriuréticos de tipo B puede ser un método alternativo, no invasivo y disponible en todo momento, para el *screening* de la LVDD, el diagnóstico y la predicción de aparición de ICA durante el período de la retirada de la ventilación mecánica en pacientes críticos.

3. OBJETIVOS

La presente tesis se articula sobre dos hipótesis principales que se han evaluado en dos trabajos específicos.

1) El primer objetivo es analizar la incidencia de la disfunción diastólica en los pacientes críticos, así como su posible efecto deletéreo en cuanto a necesidad de días de ventilación mecánica e ingreso en UCI, y demostrar que los péptidos natriuréticos de tipo B pueden ser biomarcadores útiles en el diagnóstico de la LVDD y de la elevación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo en pacientes críticos.

2) El segundo objetivo es evaluar si los péptidos natriuréticos de tipo B pueden predecir el fracaso en el *weaning* de la ventilación mecánica en pacientes críticos, y si pueden ser útiles para realizar el diagnóstico de ICA como causa del fracaso del mismo.

4. METODOLOGÍA

Se diseñaron dos estudios prospectivos:

- El primero de ellos evaluó y comparó la utilidad de los péptidos natriuréticos como herramienta no invasiva de diagnóstico en UCI de LVDD y presiones de llenado de ventrículo izquierdo elevadas.

Se evaluaron todos los pacientes ventilados mecánicamente en los que se realizó una ecocardiografía. Los pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 50% o un ventrículo izquierdo con unas dimensiones telediastólicas > 5.5 cm fueron excluidos, así como aquellos pacientes ingresados por edema agudo de pulmón, infarto agudo de miocardio o cirugía cardíaca. Los pacientes se clasificaron según los hallazgos ecocardiográficos en función diastólica normal, patrón de alteración de la relajación, patrón pseudonormal o patrón restrictivo. En el mismo momento en que se realizaba la ecocardiografía, se recogió una muestra de sangre para medir las concentraciones plasmáticas de BNP y NT-proBNP.

- En el segundo estudio se analizó y comparó la utilidad de BNP y NT-proBNP para predecir y diagnosticar el fracaso del *weaning* de la ventilación mecánica por ICA:

Se recogieron de forma prospectiva los pacientes ventilados mecánicamente que cumplían los criterios para realizar una prueba de respiración espontánea. Se excluyeron aquellos pacientes portadores de traqueostomía.

Los datos clínicos, de laboratorio (incluidos BNP y NT-proBNP) y ecocardiográficos se recogieron inmediatamente antes del inicio de la prueba de respiración espontánea y al final de la misma, previo a la extubación del paciente o a la reconexión a la ventilación mecánica en caso de fracaso. La causa del fracaso fue diagnosticada por dos médicos cegados a los resultados de los péptidos natriuréticos. La ICA como causa del fracaso se diagnosticó por la existencia de una PCP > 18 mmHg en caso de ser portador de catéter de termodilución, o por la presencia de signos sugestivos de elevación de PCP por ecocardiografía. Los pacientes se clasificaron en 4 categorías: Fracaso por ICA, fracaso por insuficiencia respiratoria, éxito de la prueba o reintubación en las primeras 48h tras la extubación.

**UTILIDAD DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE TIPO B
PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA
Y EL AUMENTO DE LAS PRESIONES DE LLENADO EN
PACIENTES CRÍTICOS NO CARDIOLÓGICOS**

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La ICA representa un importante problema de salud pública en las naciones industrializadas, siendo la única enfermedad cardiovascular que está aumentando en incidencia y prevalencia. En Europa, la Sociedad Europea de Cardiología, estima que más de 10 millones de personas dentro de su población de 900 millones tienen insuficiencia cardíaca (8). La insuficiencia cardíaca consume entre el 1 al 2% del gasto total en salud en Europa, y el manejo hospitalario de la ICA representa el 67 al 74% de este coste (4).

La combinación del envejecimiento de la población y la mejoría de la supervivencia después de un infarto agudo de miocardio ha dado lugar a un rápido crecimiento del número de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, y a un aumento concomitante del número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca descompensada.

Históricamente la disfunción ventricular izquierda se ha considerado un síndrome asociado a un defecto de la función sistólica del corazón. Sin embargo, un creciente número de pacientes que presentan signos y síntomas de ICA muestran una ecocardiografía con una función sistólica preservada. Un 40% de los pacientes no críticos diagnosticados de insuficiencia cardíaca presentarán una LVDD (23). Estos pacientes presentan unas tasas de reingreso y mortalidad similares a los pacientes cuya causa de insuficiencia cardíaca es una LVSD.

La disfunción cardíaca es un hallazgo frecuente en los pacientes críticos, ya sea como antecedente previo al ingreso, como causa de la descompensación que lleva al paciente a la UCI, o como comorbilidad intercurrente durante el proceso de estancia en la UCI (37). Mientras que la LVSD ha sido ampliamente estudiada en el contexto del paciente crítico (37), con amplio conocimiento de su fisiopatología y consecuencias; la

LVDD tan sólo ha sido estudiada en un limitado número de estudios y en un seleccionado grupo de pacientes (139-140). A pesar del incremento de la incidencia de la LVDD en la población de pacientes no críticos, en la población de pacientes críticos no existen datos que permitan dilucidar con claridad la incidencia y el posible efecto deletéreo de la LVDD.

El uso de un catéter de Swan-Ganz sigue siendo considerado el *gold standard* para la medición de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (PCP), sin embargo en la clasificación de la LVDD su papel es limitado (24). Además, estudios randomizados han concluido que no es recomendable la utilización rutinaria del CAP en pacientes críticos ya que al tratarse de una herramienta invasiva puede asociarse a complicaciones potencialmente graves (9).

El estudio con Doppler PW del flujo transmitral permite identificar el pico de velocidad del llenado temprano (onda E) y el pico de velocidad del flujo tardío (onda A). Por otra parte, el estudio con Doppler tisular del anillo mitral permite recoger las velocidades regionales del miocardio, obteniendo así la onda velocidad tisular del anillo mitral en la fase inicial de la diástole (onda Ea) que, a diferencia de la onda E, ha demostrado ser una medida de la relajación miocárdica independiente de la precarga cardíaca (26). La combinación del Doppler tisular y el PW permite, además de clasificar el grado de afectación de la LVDD, calcular la ratio E/Ea, que puede ser utilizada para estimar de forma no invasiva las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (24). Por lo tanto, el estudio ecocardiográfico de la LVDD resulta complicado y precisa de personal entrenado, ya que no existe ni un único parámetro útil para su diagnóstico, ni un parámetro que permita su evaluación cualitativa como en el caso de la función sistólica (22). Así el coste, la disponibilidad y las limitaciones inherentes a la técnica en

pacientes críticos, limitan la utilidad de la ecocardiografía como herramienta de *screening* para la LVDD y la estimación de la PCP (141).

Los péptidos natriuréticos de tipo B son marcadores comprobados de insuficiencia cardíaca. En la circulación sanguínea se pueden detectar dos tipos diferentes de péptidos natriuréticos de tipo B (BNP y NT-proBNP). Tanto en la insuficiencia cardíaca crónica como en la ICA, ambos natriopéptidos exceden sus concentraciones plasmáticas y sus respectivos valores de corte (59, 61); además sus concentraciones plasmáticas se han correlacionado con las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (125). Sin embargo, en el contexto del paciente crítico en el que existen un importante número de factores, además de la ICA, que pueden alterar las concentraciones de natriopéptidos (58), queda por dilucidar la asociación entre las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos con la LVDD y las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.

En la presente tesis se pretende estudiar la incidencia y el posible efecto deletéreo, sobre los días de ventilación mecánica y de estancia en UCI, de la LVDD en pacientes críticos, así como analizar y comparar la capacidad tanto del BNP como del NT-proBNP para detectar la LVDD acompañada o no de presiones elevadas del ventrículo izquierdo.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. PACIENTES Y OBTENCIÓN DE DATOS

El estudio se realizó de forma prospectiva y observacional en la UCI general del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Se incluyeron 86 pacientes consecutivos ventilados mecánicamente, mayores de 18 años, ingresados en UCI a los que se les realizó una ecocardiografía y una determinación de péptidos natriuréticos de tipo B.

Se excluyeron aquellos pacientes con una FEVI < 50 % o con un diámetro diastólico del ventrículo izquierdo > 5,5 cm, así como aquellos pacientes ingresados en UCI por diagnóstico de edema agudo de pulmón, infarto agudo de miocardio o cirugía cardíaca.

Los datos demográficos, la causa que motivó el ingreso en UCI y los índices de gravedad SAPS II (142) y APACHE II (143) se recogieron al ingreso del paciente en la UCI.

2.2. ECOCARDIOGRAFÍAS

Las ecocardiografías transtorácicas se realizaron con un ecógrafo EnVisor HD (Phillips, Electronics Corp., MI, USA). Los operadores fueron dos médicos especialistas en Medicina Intensiva con una amplia experiencia en ecocardiografía y cegados a los valores de las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos de tipo B.

La ecocardiografía se realizó con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Se recogieron imágenes en dos dimensiones en las vistas estándar: paraesternal eje largo y corto, y apical cuatro cámaras (20). La función sistólica se estudió mediante la medición del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo y la FEVI, utilizando el método modificado de Simpson en la visión apical de cuatro cámaras (20). El tamaño de la aurícula izquierda y los tamaños telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo se midieron en el modo-M acorde con los criterios estándar (20). El Doppler PW se realizó en la vista apical de cuatro cámaras con un volumen de muestra de 3 mm situado entre las valvas mitrales (24). Se utilizaron los registros de tres latidos consecutivos para recoger las ondas E y A, la ratio E/A y el EDT, medido desde el pico de la onda E hasta la línea de base; en aquellos casos en que la velocidad no bajaba hasta la línea basal al fusionarse con el siguiente ciclo cardíaco, se realizó una extrapolación de la deceleración.

El Doppler tisular del anillo mitral se obtuvo mediante la visión apical de cuatro cámaras mediante un volumen de muestra de 5 mm situado en la inserción lateral de las valvas mitrales. Las grabaciones se realizaron con una velocidad de barrido de 100 mm/s en la fase final de la espiración, recogiendo la media de tres latidos cardíacos para medir las ondas Ea, Aa y la ratio E/Ea (24).

2.2.1. Clasificación ecocardiográfica

La función cardíaca normal se definió como un tamaño telediastólico del ventrículo izquierdo entre 35 y 55 mm, un tamaño telesistólico entre 25 y 36 mm, ausencia de alteraciones segmentarias de la motilidad miocárdica, una FEVI > 50% y no evidencia de LVDD.

La gravedad de la LVDD se clasificó según los criterios propuestos en las guías más recientes de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (24):

a) Leve o grado I (patrón de alteración de la relajación): ratio E/A < 0,8, TDE > 200 ms, Ea lateral < 10 cm/s, y ratio E/Ea lateral \leq 8.

b) Moderada o grado II (patrón pseudonormal): ratio E/A entre 0,8 y 2,0, Ea lateral < 10 cm/s y ratio E/Ea lateral entre 9 y 11.

c) Grave o grado III (patrón restrictivo): E/A \geq 2,0, Ea lateral < 10 cm/s y E/Ea lateral > 12.

Para la estimación de la PCP se calculó la E/Ea, de forma que una ratio \leq 8 descartaba la presencia de PCP elevada, mientras que una ratio \geq 12 confirmaba la presencia de una PCP elevada. Cuando la ratio E/Ea lateral se encontraba entre 9 y 11, se determinó una PCP elevada si el volumen de la aurícula izquierda se encontraba aumentado siendo > 34 ml/m² (24).

2.3. OBTENCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS Y ANÁLISIS DE BIOMARCADORES

Durante la realización de la ecocardiografía se recogieron muestras de sangre venosa. El BNP se midió por un médico intensivista cegado a los hallazgos ecocardiográficos, en sangre venosa recogida en tubos conteniendo potasio y ácido etilendiaminotetraacético, mediante un test de fluoroinmunoensayo (Triage, Biosite, San Diego, USA). El NT-proBNP se midió mediante un método de electroquimioluminiscencia en el laboratorio de Bioquímica del Hospital de Sant Pau i la Santa Creu, en plasma de sangre venosa obtenida en tubos conteniendo litio-heparina (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Basilea, Suiza).

2.4. ESTUDIO ESTADÍSTICO

El estudio estadístico se realizó con el la versión 17,0 del programa SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL) licenciada para el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Las variables continuas se presentan mediante la media \pm desviación estándar. Los valores de las concentraciones plasmáticas de BNP y NT-proBNP se presentan como mediana y rango intercuartil [IQR]. Se definió como estadísticamente significativa una probabilidad (p) inferior a 0,05. Las diferencias entre grupos de las variables continuas se analizaron con el test U de Mann-Whitney o con análisis de la varianza (ANOVA) según fuera apropiado. Las variables categóricas se analizaron mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Se calcularon las áreas bajo la curva ROC (AUROC) para estimar el comportamiento diagnóstico del BNP y el NT-proBNP; posteriormente se compararon las curvas ROC obtenidas para cada péptido natriurético utilizando el método de DeLong (144). Los péptidos natriuréticos de tipo B y los factores conocidos que pueden alterar sus concentraciones plasmáticas se analizaron mediante estudio univariante y multivariante, calculándose las odds ratio (OR).

3. RESULTADOS

3.1. CARACTERÍSTICAS BASALES Y HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS

En la Tabla 11 se muestran las características basales de los 86 pacientes. En ella se observa que 50 pacientes (58,1%) presentaron algún grado de LVDD, siendo el patrón de alteración de la relajación el patrón más prevalente (n = 35), seguido del patrón restrictivo (n = 9) y finalmente el patrón pseudonormal (n = 6).

Tabla 11. Características basales de los pacientes.

	Normal (n = 36)	Alteración relajación (n = 35)	Pseudonormal (n = 6)	Restrictivo (n = 9)
Edad (años)	57 ± 13 ^a	68 ± 11	72 ± 5	69 ± 9
Mujeres (%)	19,4 ^a	51,4	33,3	33,3
APACHE II	17 ± 7	20 ± 9	21 ± 9	17 ± 4
SAPS II	43 ± 14	44 ± 14	56 ± 16	41 ± 11
GFR	82 ± 44	69 ± 49	65 ± 45	83 ± 34
Antecedentes				
EPOC (%)	27,8%	20%	33,3%	33,3%
Hipertensión (%)	38,9% ^a	57,1%	66,7%	66,7%
Enfermedad coronaria (%)	11,1%	11,4%	0%	11,1%
Insuficiencia cardíaca (%)	2,7% ^a	14,3% ^b	16,7% ^b	44,4%

Los datos se presentan como porcentaje de pacientes o media ± desviación estándar. APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; GFR, filtrado glomerular; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ^a p < 0,05 comparado con el resto de grupos, ^b p < 0,05 comparado con el patrón restrictivo.

Los pacientes en los que se observó algún grado de LVDD resultaron ser más ancianos, con una mayor incidencia de historia previa de insuficiencia cardíaca e hipertensión, y con mayor frecuencia se trataron de pacientes de sexo femenino.

Aunque no se observaron diferencias en cuanto a índices de gravedad entre los pacientes atendiendo al hallazgo ecocardiográfico, aquellos pacientes que presentaban un patrón diastólico pseudonormal o restrictivo, precisaron más días, de forma significativa, de ventilación mecánica y de estancia en UCI (Tabla 12).

3.2. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE TIPO B Y LVDD

Los pacientes con algún grado de LVDD presentaron concentraciones más elevadas de BNP (263 ng/L [126-696] vs. 115 ng/L [50-197]; $p < 0,001$) y de NT-proBNP (1069 ng/L [398-2375] vs. 368 ng/L [201-1123]; $p < 0,005$) que los pacientes con función cardíaca normal.

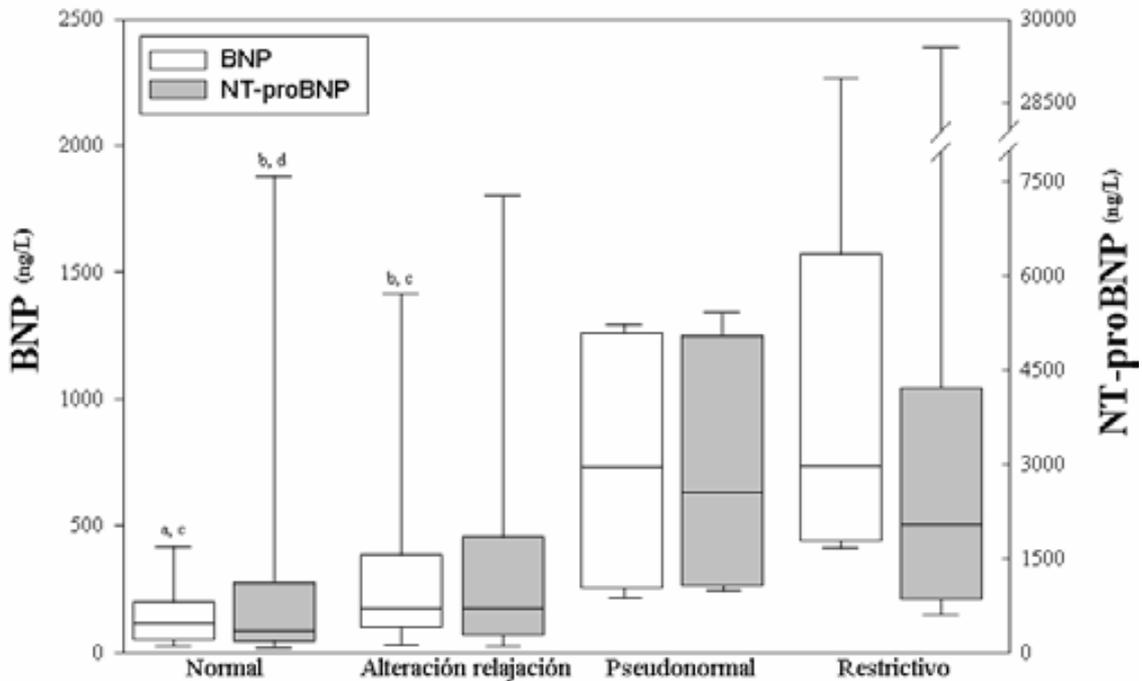


Figura 18. Diagrama de cajas del BNP y NT-proBNP en relación a la función diastólica: normal (n = 36), alteración relajación (n = 35), pseudonormal (n = 6) y restrictivo (n = 9). ^a $p < 0,001$ y ^b $p < 0,05$ comparado con pseudonormal, ^c $p < 0,001$ y ^d $p < 0,05$ comparado con restrictivo.

Cuando se clasificó a los pacientes según el patrón de afectación diastólica, las concentraciones de BNP resultaron más elevadas en los pacientes con patrones restrictivos (738 ng/L [438-1575], $p < 0,001$) y pseudonormales (729 ng/L [253-1263], $p < 0,05$) que en los pacientes con función cardíaca normal (115 ng/L [50-197]) y con alteración de la relajación (179 ng/L [107-393]) (Tabla 12 y Figura18).

Por otra parte, la concentración de NT-proBNP sólo mostró diferencias entre los patrones normal y pseudonormal (2551 ng/L [1076-5044]; $p < 0,05$) o restrictivo (2038 [851-4213]; $p < 0,05$) (Tabla 12 y Figura18). En muchos de los pacientes con patrones

normales y con alteración de la relajación, las concentraciones plasmáticas de BNP y NT-proBNP se encontraban por debajo de los límites recomendados para la detección de insuficiencia cardíaca.

Tabla 12. Valores de péptidos natriuréticos, ecocardiográficos y evolución en UCI según el patrón de disfunción diastólica.

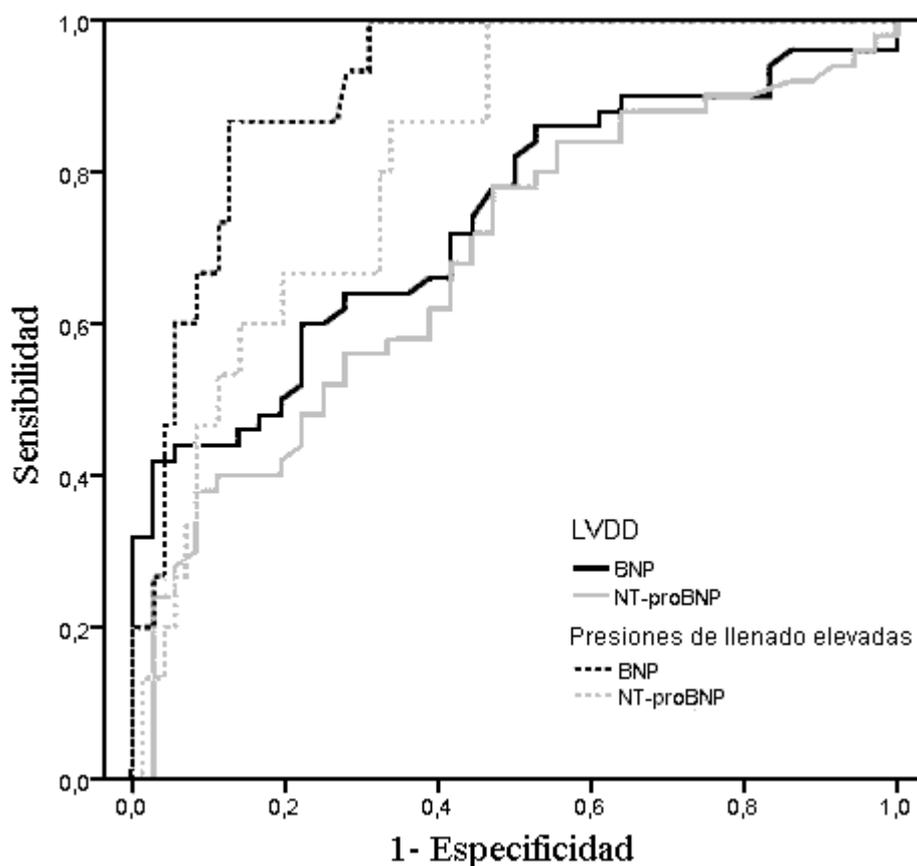
	Normal (n = 36)	Alteración relajación (n = 35)	Pseudonormal (n = 6)	Restrictivo (n = 9)
Ecocardiografía				
E/Ea ratio	5,7 ± 0,7 ^a	6,9 ± 0,7 ^a	10 ± 1 ^a	16 ± 1
E/A ratio	1,1 ± 0,1 ^{b,c}	0,6 ± 0,1 ^a	1,07 ± 0,1 ^c	2,2 ± 0,2
LVDTs (mm)	28 ± 6	28 ± 9	28 ± 9	31 ± 6
LVDTd (mm)	42 ± 7	42 ± 7	43 ± 9	47 ± 8
LVEF(%)	59 ± 7	60 ± 10	58 ± 7	60 ± 9
LAV (mL/m ²)	21 ± 6 ^{d,e}	22 ± 6 ^{d,e}	39 ± 6	40 ± 8
Natriopéptidos				
NT-proBNP (ng/L)	368 [201-1123] ^{d,e}	720 [298-1873]	2551 [1076-5044]	2038 [851-4213]
BNP (ng/L)	115 [50-197] ^{c,f}	179 [107-393] ^{c,e}	729 [253-1263]	738 [438-1575]
Resultados UCI				
Estancia (días)	14 ± 6 ^{c,e}	15 ± 6 ^{c,e}	23 ± 5	26 ± 6
VM (días)	8 ± 12 ^{c,e}	9 ± 13 ^{c,e}	12 ± 25	18 ± 27

Los datos se presentan como mediana [rango intercuartil] o media ± desviación estándar. LAV, volumen aurícula izquierda; LVDTd, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; LVDTs, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, LVEF, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; E, onda llenado mitral temprano; A, onda llenado mitral tardío; Ea, velocidad diastólica del miocardio durante el llenado temprano; VM, ventilación mecánica. ^a p < 0,05 comparado con el resto de grupos, ^b p < 0,001 comparado con alteración relajación, ^c p < 0,001 y ^d p < 0,05 comparado con restrictivo, ^e p < 0,05 y ^f p < 0,001 comparado con restrictivo.

El AUROC de las concentraciones plasmáticas del BNP para identificar la LVDD (Figura 19) fue de 0,738 (error estándar [SE] 0,053, 95 % CI 0,634-0,841; p < 0,001), y su análisis detectó una concentración óptima de 125 ng/L con una sensibilidad del 78%, especificidad del 53% y acierto diagnóstico del 67,4% para el diagnóstico de LVDD.

Por otra parte, el AUROC del NT-proBNP para la detección de la LVDD (Figura 19) fue de 0,683 (SE 0,058, 95% CI 0,570-0,796; p = 0,004), y su análisis

permitió estimar un punto de corte óptimo de NT-proBNP de 390 ng/L con una sensibilidad del 76%, especificidad del 53% y un acierto diagnóstico del 63,9%.



Test	Valor ng/L	AUC	ES	95% IC	p	VPP	VPN
BNP para LVDD	125	0,738	0,053	0,634-0,841	< 0,001	70%	63%
NT-proBNP para LVDD	390	0,683	0,058	0,570-0,796	0,004	69%	61%
BNP para PCPe	254	0,913	0,032	0,850-0,977	< 0,001	41%	98%
NT-proBNP para PCPe	968	0,818	0,050	0,719-0,917	< 0,001	35%	96%

Figura 19. Curvas ROC de BNP y NT-proBNP para detectar la disfunción diastólica (LVDD) y las presiones de llenado elevadas (PCPe). AUC, área bajo la curva; ES, error estándar; IC, intervalo de confianza; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo.

La comparación de las AUROC calculadas para el BNP y el NT-proBNP, no demostró diferencias significativas en cuanto a las respectivas capacidades para detectar la existencia de LVDD ($p = 0,243$).

El análisis multivariante identificó la edad avanzada (OR: 1,065), pertenecer al sexo femenino (OR: 4,020) y una concentración plasmática de BNP > 125 ng/L (OR:

1,004) como factores de riesgo independientes para presentar LVDD (Tabla 13). La concentración de NT-proBNP no apareció como factor de riesgo para LVDD.

Tabla 13. Análisis multivariante evaluando la capacidad de los péptidos para el diagnóstico de disfunción diastólica.

Indicador	P	OR	95% IC
Edad	0,021	1,065	1,009 – 1,123
Sexo femenino	0,034	4,020	1,115 – 14,495
Hipertensión	0,748	1,217	0,367 – 4,038
Antecedente IC	0,902	3,403	0,272 – 42,611
GFR	0,898	1,001	0,987 – 1,014
BNP > 125 ng/L	0,022	1,004	1,001 – 1,007
NT-proBNP > 390 ng/L	0,387	1,000	1,000 – 1,000

OR, odds ratio; IC, intervalo confianza; IC, insuficiencia cardíaca; GFR, filtrado glomerular. Estudio multivariante en forma de regresión logística con técnica de pasos hacia atrás para evaluar la capacidad de los péptidos natriuréticos para identificar la disfunción diastólica ante la presencia de los factores confusores de la edad, sexo y filtrado glomerular. La bondad de ajuste mediante el test de Hosmer y Lemeshow, mostró una buena calibración del modelo: $\chi^2 = 8,470$, $p=0,389$.

3.3. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE TIPO B Y PRESIONES DE LLENADO

AUMENTADAS

Por ecocardiografía se observaron presiones de llenado aumentadas en 15 pacientes (17,4%). Estos pacientes presentaron unas concentraciones plasmáticas significativamente mayores de BNP (738 ng/L [424-1310] vs. 141 ng/L [60-270]; $p < 0,001$) y de NT-proBNP (2068 ng/L [1030-3755] vs. 495 ng/L [230-1358]; $p < 0,001$) que los pacientes que presentaban presiones de llenado no aumentadas (Figura 20).

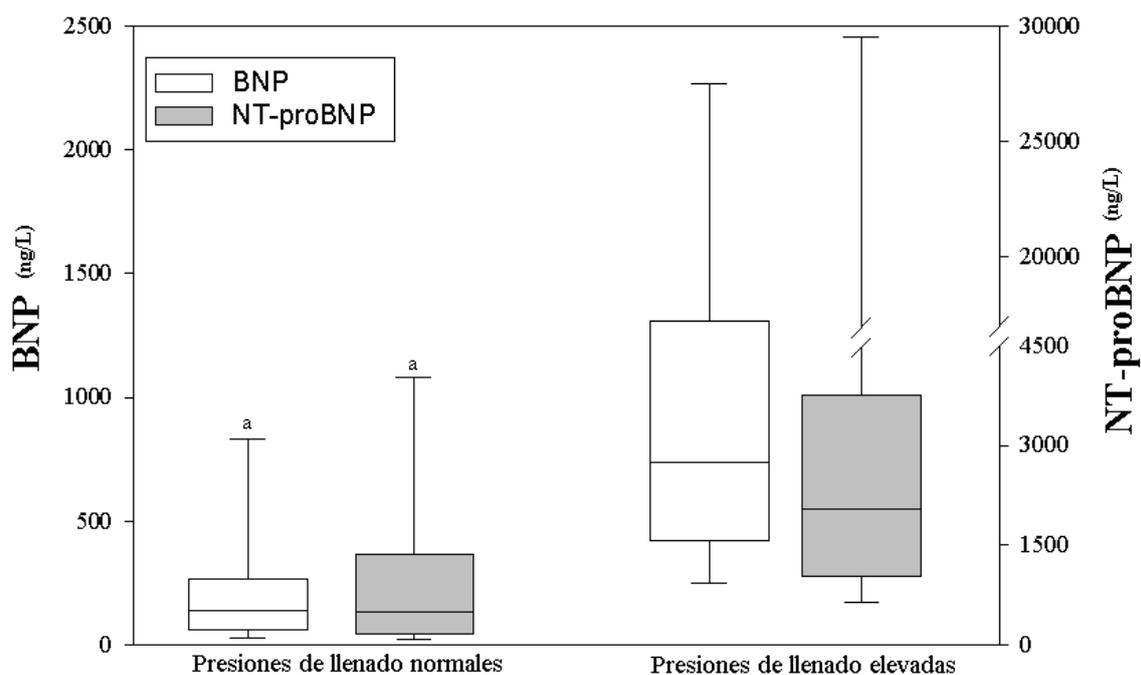


Figura 20. Diagrama de cajas del BNP y del NT-proBNP en relación a las presiones de llenado estimadas por ecocardiografía: normal (n = 71), elevadas (n = 15). ^a p < 0,001 comparado con presiones de llenado elevadas.

El AUROC para detectar las presiones de llenado elevadas fue de 0,913 (SE 0,032, 95% CI 0,850-0,977; p < 0,001) para el BNP, y 0,818 (SE 0,050, 95% CI 0,719-0,917; p < 0,001) para el NT-proBNP, y sus respectivos valores de corte óptimos fueron 254 ng/L para el BNP (sensibilidad 93%, especificidad 72%, acierto diagnóstico 75,5%) y 968 ng/L para el NT-proBNP (sensibilidad 87%, especificidad 66%, acierto diagnóstico 69,7%) (Figura 19).

La comparación de ambas AUROC demostró que ambos natriopéptidos eran igualmente válidos para la detección de pacientes con presiones de llenado elevadas (p = 0,103).

El análisis multivariante identificó un BNP > 254 ng/L (OR: 15,200) y un NT-proBNP > 968 ng/L (OR: 71,223) como los únicos factores de riesgo independientes para presentar PCP elevadas entre la edad, género, antecedente de insuficiencia cardíaca o hipertensión, filtrado glomerular y los natriopéptidos (Tabla 14).

Tabla 14. Análisis multivariante evaluando la capacidad de los péptidos para detectar presiones de llenado de ventrículo izquierdo elevadas.

Indicador	P	OR	95% IC
Edad	0,111	1,101	0,978 – 1,239
Sexo femenino	0,160	0,233	0,031 – 1,780
Hipertensión	0,528	1,914	0,255 – 14,372
Antecedente IC	0,066	10,452	0,853 – 128,046
GFR	0,153	1,019	0,993 – 1,046
BNP > 254 pg/mL	0,028	15,200	1,337 – 172,756
NT-proBNP > 968 pg/mL	0,017	71,223	2,126 – 2386,583

OR, odds ratio; IC, intervalo confianza; IC, insuficiencia cardíaca; GFR, filtrado glomerular. Estudio multivariante en forma de regresión logística con técnica de pasos hacia atrás para evaluar la capacidad de los péptidos natriuréticos para identificar unas presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas ante la presencia de los factores confusores de la edad, sexo y filtrado glomerular. La bondad de ajuste mediante el test de Hosmer y Lemeshow, mostró una buena calibración del modelo: $\chi^2 = 1,182$, $p=0,997$.

La comparación de las AUROC mostró que la concentraciones de BNP eran superiores para la detección de las presiones de llenado elevadas que para detectar la disfunción diastólica ($p = 0,004$), mientras que el análisis de las AUROC del NT-proBNP no demostró diferencias significativas en cuanto a su capacidad para detectar presiones de llenado elevadas o LVDD ($p = 0,07$).

**PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE TIPO B PARA LA PREDICCIÓN
Y EL DIAGNÓSTICO DEL FRACASO DEL *WEANING* DE LA
VENTILACIÓN MECÁNICA POR INSUFICIENCIA CARDÍACA**

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La retirada progresiva de la ventilación mecánica o *weaning* continua siendo un reto para los especialistas en Medicina Intensiva (145). Una estrategia basada en la retirada diaria de la sedación, seguida de una prueba de respiración espontánea (SBT) en pacientes que cumplen los criterios de *weaning* (146) ha demostrado reducir los días de ventilación mecánica y la morbilidad asociada (barotrauma y neumonía asociada a la ventilación); sin embargo, entre un 20 y un 30% de pacientes ventilados mecánicamente fracasarán en su primera prueba de SBT (147). Tradicionalmente la insuficiencia respiratoria (RF) ha sido considerada la principal causa de fracaso del *weaning* (148); sin embargo la ICA también podría jugar un papel causal en el mismo. La ICA asociada al fracaso del *weaning* se explica por un aumento tanto en la precarga como en la postcarga cardíaca, secundario al paso de la presión intratorácica de positiva a negativa, el aumento en la concentración de catecolaminas circulantes y el aumento del trabajo respiratorio (129).

El diagnóstico de la ICA en un paciente en el que fracasa la retirada de la ventilación mecánica es difícil, ya que los signos y los síntomas existentes suelen ser inespecíficos. Aún a día de hoy la utilización de un CAP para la medición de la PCP y el IC continua siendo el *gold standard* para identificar la ICA como causa de fracaso del *weaning* (114, 130). Sin embargo, además de resultar un sistema invasivo y no exento de complicaciones potencialmente graves, la medición de la PCP en un paciente disneico resulta dificultosa (149).

Recientemente se ha demostrado que la ecocardiografía puede resultar útil para identificar la ICA como causa del fracaso del *weaning* (128) La combinación de una $E/A > 0,95$ con una $E/Ea > 8,5$ al final de una SBT estima una PCP > 18 mmHg con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 91%. Sin embargo la falta de personal

entrenado y las dificultades inherentes a la prueba en pacientes críticos limitan parcialmente su utilización.

Los péptidos natriuréticos de tipo B son marcadores prometedores de ICA al ser secretados por los cardiomiocitos en respuesta a diferentes estímulos, principalmente la sobrecarga de volumen y al aumento de presión sobre el miocardio (54). En plasma, tras la proteólisis de una molécula precursora (proBNP), se pueden detectar dos tipos diferentes de péptidos natriuréticos de tipo B: el BNP y el NT-proBNP, cuyas semividas de circulación son 20 y 120 minutos, respectivamente (150). Ambos presentan concentraciones elevadas tanto en la ICA como en la insuficiencia cardíaca crónica (59, 61).

Dado que existen pacientes que fracasan en el *weaning* de la ventilación mecánica por ICA, y que existen unos biomarcadores de ICA, el objetivo del estudio fue demostrar y comparar la utilidad de las mediciones seriadas de los péptidos natriuréticos de tipo B (antes de la SBT y al final de la SBT) para predecir y diagnosticar el fracaso del *weaning* debido a ICA. Asimismo, al existir diferencias en la semivida circulante entre el BNP y el NT-proBNP el estudio pretendió comparar las respectivas capacidades predictivas y diagnósticas. La hipótesis del estudio fue que los péptidos natriuréticos podían ser una alternativa al CAP y la ecocardiografía para el diagnóstico de la ICA causada por el *weaning* de la ventilación mecánica, y que en el escenario de la SBT, el BNP, con una semivida más corta que el NT-proBNP, podía ser más útil para detectar la ICA.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. PACIENTES Y OBTENCIÓN DE DATOS

El estudio se desarrolló en la UCI del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, e incluyó de forma prospectiva a 100 pacientes consecutivos sometidos a ventilación mecánica invasiva durante más de 48 horas. Se excluyeron aquellos pacientes portadores de traqueostomía (n=18) y en los que no se obtuvo una correcta ventana ecocardiográfica (n=5). Por otra parte sí se incluyeron pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal, ya fuera aguda o crónica.

Se consideraron aptos para realizar una SBT mediante una pieza en T a los pacientes que cumplieron los criterios descritos en la Tabla 8 (105).

Los datos demográficos, las causas que motivaron la necesidad de ventilación mecánica y los índices de gravedad (142-143) se recogieron al ingreso del paciente en UCI. Asimismo se registró el balance hídrico acumulado desde el día del ingreso del paciente en UCI hasta el día de la SBT. Durante la SBT se registró de forma continuada la frecuencia cardíaca, la presión arterial de forma invasiva y la venosa central de forma invasiva, así como la saturación arterial de oxígeno. El Vt y la FR se midieron al final de la SBT por triplicado con un espirómetro portátil, calculándose la razón FR/Vt (100). Al final de la SBT también se realizó un ECG de doce derivaciones. La PCP se midió por triplicado al final de la espiración en aquellos pacientes que en el momento de la SBT fueran portadores de un CAP.

2.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO

El protocolo fue aprobado por el comité de ética institucional, y se solicitó el consentimiento informado al paciente o en su defecto al pariente más próximo.

Los datos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos se obtuvieron inmediatamente antes y al final de la SBT en todos los pacientes (Figura 21). La SBT se llevó a cabo con el paciente en posición semi-incorporada, respirando a través de una pieza en T con una concentración de oxígeno pautada por el médico a cargo del paciente.

Se reconectó al paciente a la ventilación mecánica si cumplía los criterios estándar de fracaso de la SBT (105) (Tabla 10). La SBT tuvo una duración entre 30 y 120 minutos, dependiendo de la tolerancia clínica del paciente y de la decisión del médico responsable. Se consideró como fracaso de la extubación si el paciente requirió reinicio de la ventilación mecánica, ya fuera de forma invasiva o no invasiva, durante las primeras 48 horas tras la extubación.

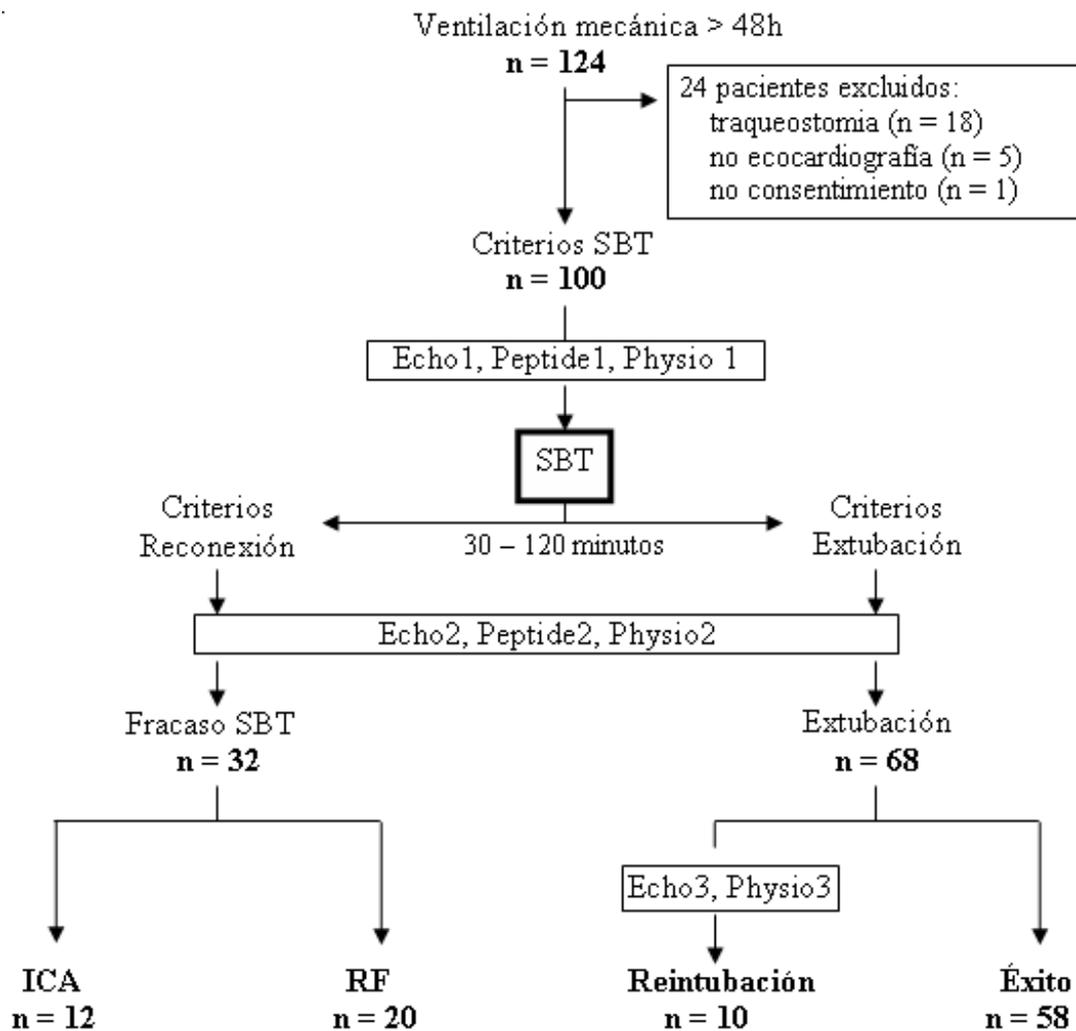


Figura 21. Diagrama de flujo del estudio mostrando el *timing* de los procedimientos y el resultado final del *weaning*. *Echo1*, *Peptide1* y *Physio1* indican los procedimientos realizados inmediatamente antes de la prueba de respiración espontánea (SBT). *Echo2*, *Peptide2* y *Physio2* indican los procedimientos realizados al final de la SBT inmediatamente antes de la extubación o del fracaso de la SBT requiriendo reconexión a ventilación mecánica. *Echo3* y *Physio3* indican los procedimientos realizados inmediatamente antes de la reintubación. *Echo1*, *2* and *3* = exploraciones ecocardiográficas; *Peptide1*: BNP y NT-proBNP más gases arteriales y venosos centrales, creatinina para el cálculo del filtrado glomerular; *Physio1* and *3*: Parámetros hemodinámicos y respiratorios; *Peptide2*: BNP y NT-proBNP más gases arteriales y venosos centrales, creatin-quinasa y troponina T; *Physio2*: Parámetros hemodinámicos y respiratorios, incluyendo electrocardiograma de doce derivaciones. ICA, insuficiencia cardíaca aguda; RF, causa respiratoria.

2.3. OBTENCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS Y ANÁLISIS DE BIOMARCADORES

El personal de UCI midió los gases arteriales y venosos centrales en todos los pacientes utilizando un analizador de gases (ABL 520, Radiometer, Copenhagen, Denmark). El BNP se midió por un médico intensivista cegado a los hallazgos

ecocardiográficos, en muestras de sangre total de origen venoso, recogido en tubos conteniendo potasio y ácido etilendiaminotetraacético, mediante un test de fluoroinmunoensayo (Triage, Biosite, San Diego, USA). El NT-proBNP se midió, mediante electroquimioluminiscencia en el laboratorio de Bioquímica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau parte del laboratorio de bioquímica, en plasma recogido en tubos conteniendo litio-heparina (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Basilea, Suiza). Tanto el BNP como el NT-proBNP se midieron inmediatamente después de obtener las muestras para el análisis.

2.4. ECOCARDIOGRAFÍAS

Las ecocardiografías transtorácicas (EnVisor HD, Phillips Corp., MI, USA) se realizaron en todos los pacientes inmediatamente antes y al final de la SBT. La función sistólica se evaluó mediante el método de Simpson en la visión apical de cuatro cámaras. La función diastólica se evaluó mediante el estudio de Doppler PW del flujo transmitral y Doppler CW del flujo pulmonar. Todas las medidas ecocardiográficas se realizaron por triplicado por dos médicos intensivistas con larga experiencia en ecocardiografía del paciente crítico, y cegados a los resultados de las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos de tipo B y de la SBT.

2.5. DIAGNÓSTICO DE LA CAUSA DEL FRACASO DE LA SBT

Los médicos intensivistas que realizaron las ecocardiografías, cegados a las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos, fueron los responsables del diagnóstico final de la causa del fracaso de la SBT. Se realizó el diagnóstico de ICA si al final de la SBT fracasada el paciente presentó una PCP > 18 mmHg, si era portador de un CAP, o en su ausencia, si en la ecocardiografía presentaba signos de PCP elevada como (E/A ratio > 2, E/A ratio > 1 y < 2 con un EDT < 130 ms o un EDT < 130 ms sólo

en caso de fibrilación auricular) (151-152). Los pacientes se clasificaron en cuatro categorías según el resultado de la SBT: *causa cardíaca* (ICA), *causa respiratoria* (RF), *éxito* (SUC), cuando la extubación resultó exitosa; y *reintubación* (RE) cuando el reinicio de la ventilación mecánica fue necesaria en las primeras 48 horas tras la extubación.

2.6. ESTUDIO ESTADÍSTICO

El estudio estadístico se realizó con la versión 17,0 del programa SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL) con licencia para el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar. El BNP y el NT-proBNP y sus incrementos durante la SBT (Δ BNP y Δ NT-proBNP) se presentan como mediana e IQR. Se consideró con significancia estadística un valor de $p < 0,05$. Las diferencias entre grupos se analizaron utilizando la prueba de U de Mann-Whitney o el análisis de la varianza (ANOVA) para las variables continuas, y la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables categóricas. Para estimar los límites de decisión óptimos para predecir (péptidos natriuréticos previos a la SBT) o diagnosticar ICA (incremento de los péptidos natriuréticos durante la SBT), se calculó el AUROC comparando los pacientes en que se diagnosticó la ICA como causa del fracaso, contra el resto de pacientes. Se compararon las AUROC para ambos péptidos mediante el método de DeLong (144). Para estudiar la influencia de la insuficiencia renal sobre los péptidos natriuréticos se comparó el AUROC del global de pacientes contra la AUROC del subgrupo de pacientes con función renal preservada (aclaramiento de creatinina > 60 mL/min/1,73m²).

3. RESULTADOS

3.1. CARACTERÍSTICAS BASALES Y RESULTADOS DEL WEANING

Las características basales de los pacientes se muestran en la Tabla 15.

Del total de 100 pacientes que completaron el estudio 32 (32%) fracasaron la SBT y 68 (68%) fueron extubados.

Tabla 15. Características basales de los pacientes.				
	ICA (n = 12)	RF (n = 20)	SUC (n = 58)	RE (n = 10)
Edad (años)	70,7 ± 9,5	63,3 ± 11,6	61,6 ± 14,7	66,7 ± 9,7
Hombres	75	65	67	70
SAPS II	46,6 ± 16,7	45,1 ± 14,1	44,2 ± 13,1	42,9 ± 14,6
APACHE II	21,1 ± 8,2	18,3 ± 9,6	18,6 ± 7,1	18,7 ± 9,9
Causa intubación (%)				
Neumonía	41,6	60	24 ^a	40
EPOC	8,3	5	6,9	20
Shock séptico	25	15	29,4	30
Cirugía	8,3	5	10,4	0
Coma	8,3	15	22,4	0
ICC	8,3	0	6,9	10
Antecedentes (%)				
EPOC	33,3	30	20,7	40
ICC	16,7	10	20,7	50
Isquemia cardíaca	16,7	10	15,5	20
Hipertensión	83,3	50	51,7	70
FRC	16,6	15	17,2	20
Resultados UCI				
VM, días previos a SBT	10,7 ± 6,5	10,3 ± 6	8,1 ± 5,3	7,1 ± 3,3
VM, días con	26,2 ± 22,6	15,8 ± 8,8	9,3 ± 9 ^{b,c}	27,6 ± 21,9
UCI, días estancia	30,4 ± 24,2	21,8 ± 16,9	13,4 ± 9,7 ^{b,c}	33,6 ± 23,2

Los datos se expresan como % de pacientes o media ± desviación estándar. SBT, prueba de respiración espontánea; SAPS, Simplified Acute Physiologic Score; APACHE, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC, insuficiencia cardíaca crónica; FRC, fracaso renal crónico; UCI, unidad de cuidados intensivos; VM, ventilación mecánica. ICA, insuficiencia cardíaca; RF, causa respiratoria; SUC, éxito del *weaning*; RE, reintubación en las primeras 48 horas.
^ap < 0,05 comparado con el resto de grupos, ^bp < 0,001 comparado con el grupo de causa cardíaca, ^cp < 0,001 comparado con el grupo reintubación.

La causa del fracaso de la SBT se diagnosticó mediante PCP en 21 de los 32 pacientes y con ecocardiografía en los restantes 11 pacientes (Tabla 16). La ICA se diagnosticó en 12 pacientes (37,5%) y la RF en 20 pacientes (62,5%). Diez de los 68 pacientes extubados requirieron reintubación dentro de las primeras 48 horas post-extubación (Figura 21); la ICA se diagnosticó en 7 de estos pacientes y la RF en 3.

Los valores de los datos clínicos, analíticos y ecocardiográficos se muestran en la Tabla 17. La duración de la SBT fue significativamente más corta en el grupo diagnosticado de ICA. No existieron diferencias significativas en los datos hemodinámicos, respiratorios ni ecocardiográficos recogidos justo antes de la SBT, tan sólo el balance hídrico acumulado fue mayor de forma significativa en los pacientes que fueron diagnosticados de ICA respecto a los grupos RF y SUC, aunque los valores presentaron una amplia dispersión. De los datos recogidos al final de la SBT, tan sólo los valores de PCP, ratio E/A y TDE presentaron diferencias significativas que ayudaran a diferenciar entre los pacientes diagnosticados de fracaso causado por ICA de los diagnosticados de RF.

Tabla 16. Diagnóstico de la causa del fracaso de la SBT.

	Nº Paciente	PCP > 18	E/A > 2	E/A 1-2 + TDE < 130	FA + TDE < 130	FEVI < 45%	Válvula	Cinética VI	ECG	
CAUSA CARDÍACA (n = 12) Fracaso SBT	16	Sí	No	Sí	No	No	N/A	No	N/A	
	26	Sí	No	Sí	No	No	N/A	No	N/A	
	34	Sí	Sí	No	No	No	N/A	No	N/A	
	39	Sí	No	Sí	No	No	N/A	No	N/A	
	40	Sí	Sí	No	No	No	N/A	No	N/A	
	44	Sí	No	Sí	No	Sí	N/A	No	N/A	
	52	Sí	No	No	Sí	No	IM	No	FA	
	68	N/P	Sí	No	No	Sí	IM	Sí	Desc ST	
	81	N/P	Sí	No	No	No	IM	No	N/A	
	83	Sí	No	No	Sí	Sí	N/A	Sí	Desc ST	
	99	Sí	No	Sí	No	Sí	N/A	No	N/A	
	102	N/P	Sí	No	No	No	N/A	No	N/A	
	RE	65	Sí	No	Sí	No	No	N/A	No	N/A
		22	N/P	Sí	No	No	Sí	N/A	Sí	Desc ST
		88	N/P	Sí	No	No	No	N/A	No	N/A
		89	Sí	No	Sí	No	Sí	IM	Sí	N/A
		32	N/P	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Desc ST
		95	Sí	Sí	No	No	No	No	No	N/A
	96	N/P	No	No	No	Sí	No	IM	FA	
CAUSA RESPIRATORIA (n = 20) Fracaso SBT	5	N/P	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	7	N/P	No	No	No	No	N/A	No	FA	
	9	No	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	11	No	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	13	N/P	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	17	No	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	21	No	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	30	N/P	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	36	No	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	41	N/P	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	43	No	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	45	N/P	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	46	No	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	47	N/P	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	51	No	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	53	No	No	No	No	No	N/A	No	FA	
	64	No	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	82	N/P	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	90	No	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
103	No	No	No	No	No	N/A	No	N/A		
RE	61	N/P	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	72	No	No	No	No	No	N/A	No	N/A	
	101	N/P	No	No	No	No	N/A	No	N/A	

SBT, prueba de respiración espontánea; RE, reintubados; PCP, presión capilar pulmonar; TDE, tiempo de desaceleración de la velocidad de llenado temprano; FA, fibrilación auricular; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Cinética VI, alteraciones segmentarias de la cinética del ventrículo izquierdo; ECG, electrocardiograma de doce derivaciones; N/P, no presente; N/A, no alteración; IM, insuficiencia mitral; Desc ST, descenso del segmento ST.

Tabla 17. Datos hemodinámicos, respiratorios, de intercambio de gases y ecocardiográficos.

	Causa Cardíaca (n = 12)		Causa Respiratoria (n = 20)		Éxito weaning (n = 58)		Reintubación (n = 10)	
	Basal	Fin SBT	Basal	Fin SBT	Basal	Fin SBT	Basal	Fin SBT
Duración SBT (min)	60,8 ± 26,6		81,5 ± 28,5 ^a		78,9 ± 25,8 ^a		80 ± 24 ^a	
Hemodinámica								
PAS (mmHg)	132 ± 21	158 ± 29	129 ± 15	142 ± 19	131 ± 18	135 ± 21 ^a	126 ± 15	129 ± 14 ^a
PAM (mmHg)	81 ± 15	95 ± 15	84 ± 10	90 ± 12	84 ± 11	84 ± 12 ^a	82 ± 11	80 ± 7 ^a
FR (latidos/min)	90 ± 15	108 ± 25	93 ± 14	101 ± 17	88 ± 14	90 ± 14 ^a	90 ± 14	92 ± 15
PVC (mmHg)	11 ± 2	11 ± 3	9 ± 3	9 ± 3	10 ± 2	9 ± 3	10 ± 4	11 ± 4
PCP (mmHg) ¹	16 ± 3	23 ± 2	13 ± 4	13 ± 2 ^b	11 ± 3	11 ± 3 ^b	12 ± 1	13 ± 2 ^b
SvcO ₂ (%)	75 ± 4	71 ± 9	77 ± 7	74 ± 7	74 ± 11	74 ± 10	75 ± 7	72 ± 8
Respiratorio								
FR (respiraciones/min)	24 ± 4	33 ± 7	25 ± 6	30 ± 5	22 ± 7	24 ± 5 ^{b, d, c}	26 ± 5	29 ± 5
Vt (ml)	514 ± 134		467 ± 104		522 ± 126		419 ± 98	
FR/Vt	99 ± 41		87 ± 32		63 ± 29 ^{a, c}		89 ± 30	
PaO ₂ (mmHg)	86,6 ± 18,7	66,5 ± 14,9	86,4 ± 18,6	73,6 ± 20,1	95 ± 17	95 ± 27 ^{a, c}	90 ± 15	78 ± 13
PaCO ₂ (mmHg)	33,5 ± 6,4	35,5 ± 9,9	38,3 ± 6,6	38,4 ± 7,6	36 ± 6	35 ± 6	39 ± 6	40 ± 6
pH	7,46 ± 0,05	7,43 ± 0,06	7,44 ± 0,04	7,44 ± 0,04	7,45 ± 0,04	7,45 ± 0,03	7,43 ± 0,03	7,44 ± 0,03
Ecocardiografía								
LAD (mm)	44,7 ± 0,12		39,9 ± 0,72		40,0 ± 0,74		38,8 ± 0,99	
LVDTd (mm)	46,8 ± 0,87	54 ± 0,78	41,6 ± 0,79	45,3 ± 0,56	42,6 ± 0,76	39,9 ± 0,60	39,9 ± 1,0	40,6 ± 0,82
LVDTs (mm)	33,9 ± 0,72	27,9 ± 0,82	39 ± 0,75	30,2 ± 0,96	34,9 ± 3,4	25,8 ± 0,72	22,4 ± 0,81	23,5 ± 0,91
IVSTd (mm)	1,3 ± 0,26		1,3 ± 0,24		1,4 ± 0,30		1,3 ± 0,20	
FEVI(%)	58 ± 14	58 ± 9,9	59 ± 10	59 ± 8	57 ± 9	57 ± 9	49 ± 14	49 ± 14
E/A ratio	1,1 ± 0,73	1,5 ± 0,8	0,97 ± 0,36	0,95 ± 0,21 ^a	1,3 ± 0,58	1,1 ± 0,34	1,2 ± 0,77	1,4 ± 1,2
TDE (mseg)	202 ± 40	145 ± 55	204 ± 63	192 ± 43 ^a	202 ± 52	208 ± 66 ^a	161 ± 33 ^a	167 ± 62
Péptidos (ng/L)								
BNP Basal	519 [275-2047]		193 [101-358] ^b		174 [69-422] ^a		471 [172-762] ^b	
NT-proBNP Basal	1705 [810-4057]		731 [341-1829] ^{b, c}		778 [265-2073] ^{b, c}		3658 [773-4042]	
ΔBNP	159 [64-673]		-0,5 [-27,5 to 21] ^b		2,5 [-13 to 24] ^b		4 [-35 to 48] ^b	
ΔNT-proBNP	78 [29-182]		-2 [-42 to 20] ^a		-2 [-34 to 19] ^a		3 [-58 to 132] ^a	
Otros								
FGR	63,9 ± 32,6		71,6 ± 51,7		74,9 ± 45,6		59 ± 36	
Balance hídrico (mL)	1598 ± 4223		-2970 ± 5945 ^a		-2186 ± 5426		913 ± 3779	

¹Disponible en 9 de las causas cardíacas y 12 de las respiratorias. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, y mediana [rango intercuartil]. SBT, prueba de respiración espontánea. PAS, presión arterial sistólica; PAM presión arterial media; FR, frecuencia cardíaca; PVC, presión venosa central; PCP, presión capilar pulmonar; SvcO₂, saturación venosa central; FC, frecuencia respiratoria; Vt, volumen tidal; FGR, filtrado glomerular; Balance hídrico: balance hídrico acumulado desde el día de ingreso en UCI hasta el día de la SBT; LAD, diámetro auricular izquierda; LVTDD, diámetro tele-diastólico del ventrículo izquierdo; LVDTs, diámetro tele sistólico del ventrículo izquierdo; IVSTd, grosor septo interventricular en la tele-diástole; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TDE, tiempo de desaceleración de la velocidad de llenado temprano. ^ap < 0,05 y ^bp < 0,001 comparado con causa cardíaca, ^cp < 0,05 y ^dp < 0,001 comparado con causa respiratoria, ^ep < 0,05 comparado con reintubación.

3.2. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS PARA LA PREDICCIÓN DEL FRACASO DE LA SBT POR ICA

Las concentraciones plasmáticas de BNP antes de la SBT fueron significativamente mayores de forma estadísticamente significativa en aquellos pacientes que posteriormente fracasaron la prueba de SBT por ICA (Tabla 17 y Figura 22).

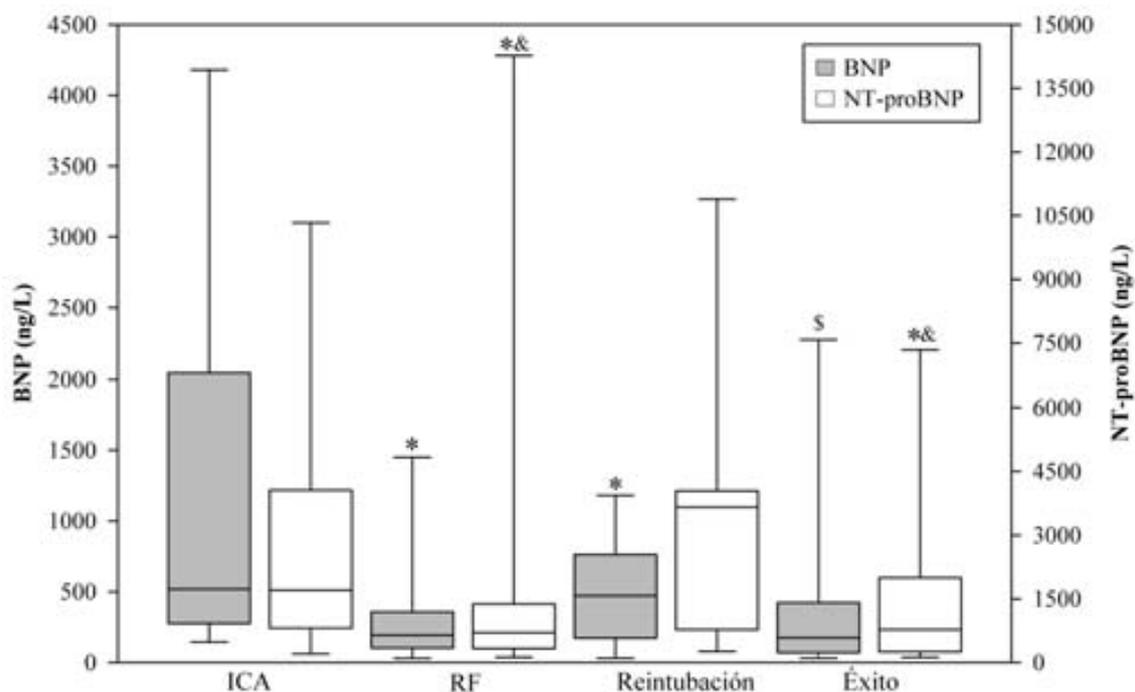
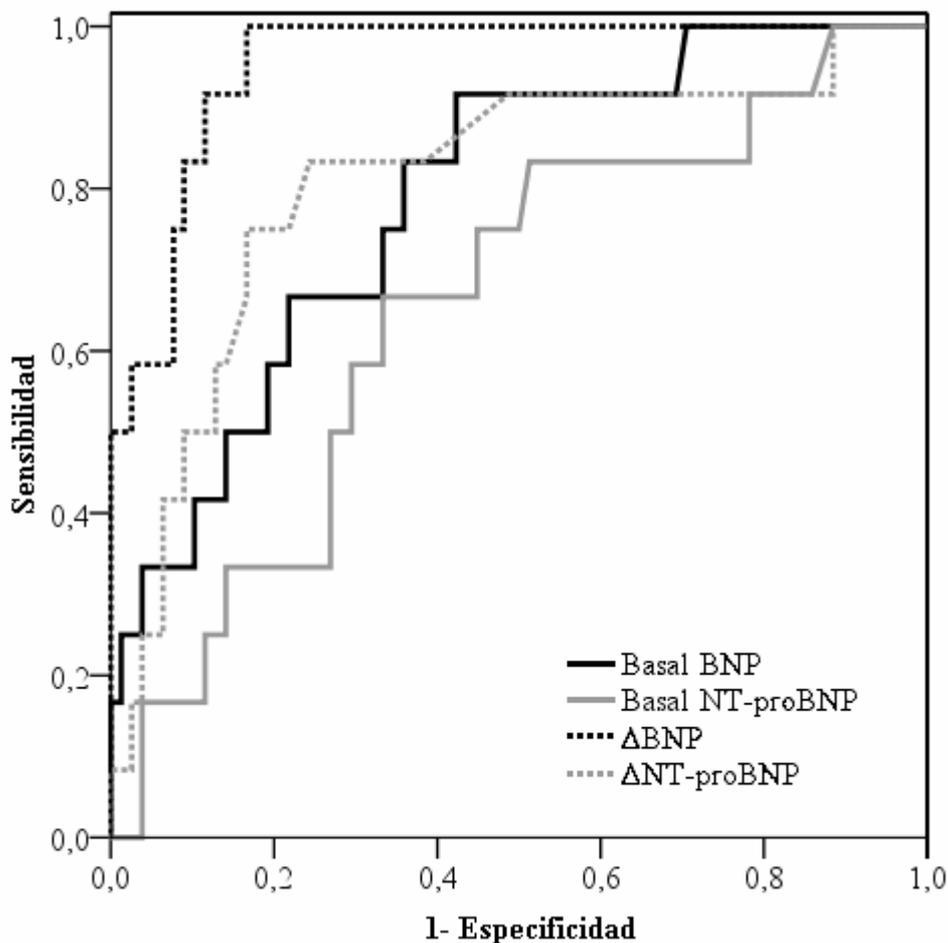


Figura 22. Diagrama de cajas para el BNP y el NT-proBNP basal agrupados por causa de fracaso: ICA, insuficiencia cardíaca aguda (n = 12); RF, causa respiratoria (n = 20); reintubados (n = 10), y pacientes extubados con éxito (n = 58). § p < 0,05 y * p < 0,001 comparado con ICA; & p < 0,05 comparado con reintubación.

El análisis de la curva ROC demostró que una concentración de BNP de 263 ng/L previa a la SBT, predecía la aparición de ICA durante la misma con una sensibilidad del 83%, especificidad del 64%, y acierto diagnóstico del 68% (Figura 23). En 6 de los 7 pacientes reintubados debido a ICA el BNP previo a la SBT fue > 263 ng/L, sin embargo, ninguno de los pacientes reintubados debido a RF presentó una concentración de BNP mayor a la cifra indicada.



Test	Valor (ng/L)	AUROC	ES	95 % CI	p
Basal BNP	263	0,796	0,065	0,663-0,918	< 0,001
Basal NT-proBNP	1343	0,664	0,082	0,497-0,818	0,08
Δ BNP	48	0,954	0,022	0,911-0,977	< 0,001
Δ NT-proBNP	21	0,810	0,073	0,666-0,953	0,001

Figura 23. Área bajo la curva ROC (AUROC) para el BNP y el NT-proBNP basal para predecir el fracaso de la prueba de respiración espontánea por insuficiencia cardíaca, y para el Δ BNP y el Δ NT-proBNP para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca como causa del fracaso del *weaning*. ES, error estándar.

Las concentraciones previas a la SBT del NT-proBNP también fueron mayores de forma estadísticamente significativa en los pacientes diagnosticados de ICA (Tabla 17 y Figura 22). Una concentración de NT-proBNP de 1343 ng/L predijo el fracaso de

la SBT secundario a ICA con una sensibilidad del 67%, especificidad del 67% y un acierto diagnóstico del 66% (Figura 23). Igual que el BNP, en 6 de los 7 pacientes reintubados por ICA, el NT-proBNP pre-SBT fue >1343 ng/L, mientras que ningún paciente reintubado por RF presentó una concentración plasmática de NT-proBNP superior a esta cifra.

La comparación del AUROC entre el subgrupo de pacientes con función renal preservada y el total de pacientes, no presentó diferencias significativas ni para el BNP (0,820 vs. 0,796; $p = 0,7$) ni para el NT-proBNP (0,783 vs. 0,664; $p = 0,3$).

3.3. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ICA DURANTE LA SBT

Comparado con el resto de grupos, en los pacientes que fracasaron la SBT por ICA, el BNP aumentó de forma significativa desde el inicio de la SBT hasta el final de la SBT (Δ BNP) (Tabla 17 y Figura 24). Un Δ BNP de 48 ng/L identificó la ICA como causa del fracaso con una sensibilidad del 91,7%, especificidad del 88,5%, y acierto diagnóstico del 88,9% (Figura 23).

El NT-proBNP también presentó un incremento significativo en el grupo de pacientes que fracasó la SBT por ICA, mientras que en el resto de subgrupos permaneció sin variaciones (Tabla 17 y Figura 24). Un Δ NT-proBNP de 21 ng/L identificó la ICA como causa del fracaso de la SBT con una sensibilidad del 83,3%, una especificidad del 75,6%, y un acierto diagnóstico del 83,3% (Figura 23).

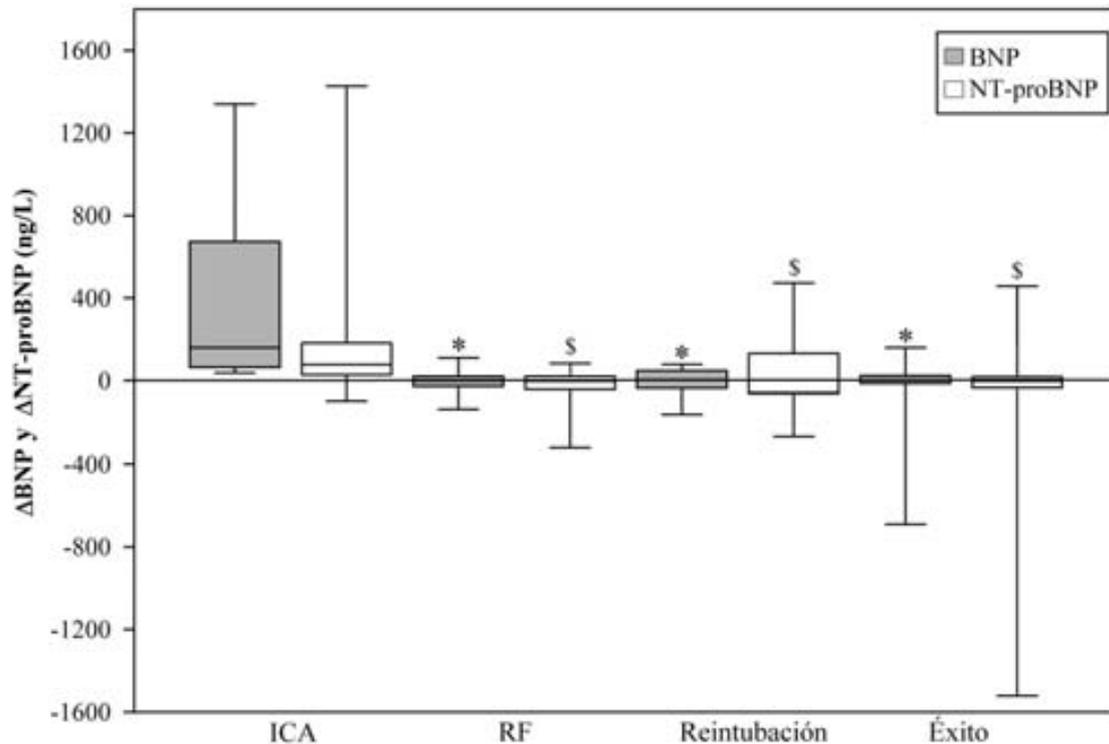


Figura 24. Diagrama de cajas para el Δ BNP y el Δ NT-proBNP agrupados por causa de fracaso: ICA, insuficiencia cardíaca aguda (n = 12); RF, causa respiratoria (n = 20); reintubados (n = 10), y pacientes extubados con éxito (n = 58). Δ BNP y Δ NT-proBNP = diferencias entre los valores al final de la prueba de respiración espontánea y los basales. § p < 0,05 y * p < 0,001 comparado con ICA.

3.4. COMPARACIÓN ENTRE BNP Y NT-PROBNP

La comparación de las AUROC mostró que el BNP era superior de forma estadísticamente significativa que el NT-proBNP, tanto para la predicción (p=0,011) como para el diagnóstico (p=0,039) del fracaso de la SBT debido a ICA. Por otra parte la capacidad del Δ BNP para el diagnóstico de ICA fue estadísticamente superior a la del BNP para la predicción (p=0,009), sin embargo no existieron diferencias significativas entre la capacidad del Δ NT-proBNP para diagnosticar ICA y la del NT-proBNP para predecir la misma.

DISCUSIÓN

1. UTILIDAD DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE TIPO B PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA Y EL AUMENTO DE LAS PRESIONES DE LLENADO EN PACIENTES CRÍTICOS NO CARDIOLÓGICOS

El principal hallazgo de este estudio lo constituye el hecho de que tanto el BNP como el NT-proBNP pueden ser herramientas útiles para el screening de la LVDD en pacientes críticos y, aún de forma más relevante, constituyen una poderosa herramienta para descartar la presencia de presiones de llenado elevadas en el escenario del paciente crítico no cardiológico. También se demuestra que en los pacientes con algún grado de LVDD, el hecho que marcará su curso en UCI será la presencia de presiones de llenado elevadas.

Existen pocos estudios que hayan reportado la prevalencia de LVDD en pacientes críticos, de forma que la misma varía desde el 20 % observado en un grupo seleccionado de pacientes sépticos (153) hasta el 50% que se ha descrito en una cohorte no seleccionada de pacientes críticos (139). En el presente estudio, hasta un 58% de los pacientes mostraron algún grado de LVDD, siendo el grado más leve de la misma, la alteración de la relajación, el más prevalente; además se demuestra que al igual que ocurre en los pacientes ambulatorios (23) los pacientes críticos que presentan LVDD son pacientes ancianos, con más frecuencia mujeres y con antecedente de hipertensión arterial.

Otro hallazgo interesante del presente estudio es que los pacientes que presentaron un grado avanzado de LVDD con presiones de llenado elevadas en la ecocardiografía, precisaron más días de ventilación mecánica y más días de estancia en

UCI; sin embargo, los índices de riesgo habitualmente utilizados para evaluar a pacientes críticos no presentaron diferencias entre los subgrupos de LVDD. Todos estos datos concuerdan con que esté empezando a ser reconocida la importancia de la LVDD en el curso del paciente crítico, al asociarse con una mayor necesidad de soporte vasoactivo en los pacientes con shock séptico (154), con un papel crucial en el fracaso del *weaning* (139, 155) y con un aumento de hasta 4 veces en la probabilidad de morir durante el ingreso en UCI (139).

Históricamente, basándose en el flujo transmitral, se han descrito cuatro patrones de función diastólica (156). Sin embargo, el flujo transmitral ha demostrado estar altamente influenciado por el estado de la precarga cardíaca y se correlaciona de forma errática con las presiones de llenado del ventrículo izquierdo en los pacientes con función sistólica preservada (24). El Doppler tisular es una técnica ecocardiográfica que mide las velocidades del miocardio y éstas han demostrado ser menos dependientes de la precarga cardíaca en pacientes críticos (157); por ello representa la exploración de primera línea para realizar la clasificación de la LVDD. La combinación del Doppler PW y el Doppler tisular nos permite obtener la ratio E/Ea , que por el momento es considerada la mejor medida para estimar la PCP tanto en pacientes en respiración espontánea (26) como en ventilación mecánica (158).

Los efectos deletéreos de la LVDD se explican por el aumento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, que causarán secundariamente hipoxia y acidosis, llevando consigo al fallo multiorgánico (111). Estos hechos no hacen más que destacar la importancia de disponer de una herramienta útil para realizar un rápido y fácil *screening* de la LVDD y más aún de la posibilidad de que se acompañe de presiones de llenado elevadas, en el contexto del paciente crítico, pudiendo de esta manera iniciar un tratamiento adecuado que eventualmente mejorará el pronóstico de estos pacientes.

En el presente estudio observamos que un BNP > 254 ng/L y un NT-proBNP > 968 ng/L se asocian de forma independiente a la presencia de presiones de llenado elevadas detectadas por ecocardiografía. En los pacientes críticos existe una pobre correlación lineal entre los péptidos natriuréticos de tipo B y la PCP (159-160), a pesar de la cual, los péptidos natriuréticos presentan un enorme valor predictivo negativo cercano al 100% para descartar la presencia de PCP elevada como se demuestra en el presente estudio. Así, utilizando los péptidos natriuréticos como herramienta de *screening* se podrían ahorrar exámenes adicionales que no nos aportarían información adicional.

Aunque los efectos deletéreos de la LVDD se explican por la elevación de la PCP en los grados más avanzados, la detección de la disfunción en una fase precoz (alteración de la relajación o patrón pseudonormal sin PCP elevada) podría jugar un importante papel, ya que un pequeño aumento en la postcarga cardíaca (hipertensión arterial) en estos pacientes puede provocar un defecto mayor de la relajación, sobretodo cuando se combina con un aumento de la precarga cardíaca (sobrecarga hídrica), provocando así un aumento significativo en la PCP.

En el presente estudio los pacientes que presentaron algún grado de LVDD mostraron concentraciones plasmáticas más elevadas tanto de BNP como de NT-proBNP que los pacientes con ecocardiografías normales. Un valor de BNP mayor de 125 ng/dL y un valor de NT-proBNP superior a 390 ng/L fueron predictores de la presencia de LVDD en la ecocardiografía. Las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos aumentan al existir LVDD y, a su vez, son mayores conforme avanza el grado de afectación de la LVDD (161), reflejo del aumento de la tensión telediastólica sobre la pared ventricular (65) y la necesidad de contrarrestar la vasoconstricción, la

retención de sodio y el efecto antidiurético de la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (55).

En pacientes críticos las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos pueden verse aumentadas por varios factores no cardíacos, principalmente la edad avanzada, el sexo femenino y la alteración del GFR (58). En el presente estudio, el análisis multivariante ajustado para edad, sexo y GFR demuestra que el BNP, pero no el NT-proBNP se correlaciona con la existencia de LVDD. Mientras que el BNP tiene una vida media de 20 minutos y se metaboliza rápidamente por vía del receptor de péptido natriurético de tipo C, una endopeptidasa plasmática y por la excreción renal, el NT-proBNP tiene una vida media de 120 minutos y se elimina principalmente por vía renal (55); el aclaramiento plasmático más lento del NT-proBNP podría provocar que su acumulación en los pacientes críticos no permitiera diferenciar entre pacientes con disfunción diastólica sin PCP elevada y pacientes con ecocardiografía normal.

Por otra parte, el estudio multivariante demuestra que, incluso con la presencia de factores de confusión, ambos natriopéptidos se correlacionan con el grado de afectación de la LVDD, y se asocian de forma independiente con la existencia de PCP elevada. Por lo tanto, se podría deducir que el efecto de la PCP elevada supera sobremanera la de otros factores de confusión que no alteran las concentraciones de péptidos lo suficiente como para que estos dejen de ser útiles para diferenciar los pacientes con y sin PCP elevada.

El presente estudio tiene varias limitaciones. Una es la ausencia de evaluación hemodinámica mediante CAP; no obstante, la utilización y seguridad del CAP ha sido cuestionada (9) y la correlación entre la razón ecocardiográfica E/Ea y la PCP ha sido demostrada en varios estudios (128, 158, 162-164). Otras limitaciones son el pequeño tamaño de la muestra o la ausencia de un análisis de los datos que tenga en cuenta la

posible influencia de fármacos vasoactivos en las concentraciones plasmáticas de natriopéptidos. Finalmente, y dado que el presente estudio se ha realizado en un solo centro, los límites de decisión hallados pueden diferir sustancialmente con los hallados en otros centros, dependiendo de la tipología de paciente, las prácticas de ventilación mecánica y el manejo de la sueroterapia.

2. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE TIPO B PARA LA PREDICCIÓN Y EL DIAGNÓSTICO DEL FRACASO DEL *WEANING* DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA POR INSUFICIENCIA CARDÍACA

Este es el primer estudio que compara el BNP y el NT-proBNP en la predicción e identificación de la ICA como causa del fracaso de la retirada de la ventilación mecánica.

Tras un estímulo, ambos natriopéptidos se secretan a partir de la hidrólisis de la misma molécula precursora, pero su vida media plasmática difiere sustancialmente (150). En el presente trabajo se ha evaluado y comparado las características de ambos péptidos en el escenario del *weaning* de la ventilación mecánica, donde las predicciones y decisiones clínicas deben ser tomadas de forma rápida. El hallazgo más relevante es que las concentraciones plasmáticas de natriopéptidos, sobretodo las de BNP, son predictivas y diagnósticas de la aparición de ICA durante una SBT.

El fracaso del *weaning* es frecuente (105, 147) y la necesidad de reintubación se asocia con mayores estancias hospitalarias y una alta mortalidad (108, 165). La incidencia de la ICA en el contexto del fracaso del *weaning* ronda el 30 % (166), y se han descrito varios mecanismos en su etiología (126-127, 129, 137, 148), como un descenso en la saturación venosa mixta (127) o un aumento de la PCP (129). En el presente estudio se analizó la PCP en 21 de los 32 pacientes que presentaron un fracaso

de la SBT y se midió la saturación venosa en todos los pacientes. Ambas medidas fueron normales antes de la SBT, y sólo la PCP fue significativamente más elevada al final de la SBT en los pacientes que fracasaron por ICA. De hecho, ninguno de los restantes parámetros hemodinámicos, respiratorios o de intercambio de gases pudo predecir el fracaso de la SBT. Los pacientes que fracasaron la SBT, particularmente los que fracasaron debido a ICA, presentaron balances hídricos positivos. El balance positivo 24 horas antes de la extubación ha sido reconocido como uno de los mejores predictores de fracaso de la extubación, junto con una ratio FR/Vt elevada y una neumonía como causa de intubación (167); además, en pacientes con lesión pulmonar aguda, la restricción hídrica se ha asociado con menor tiempo de ventilación mecánica (168). Estos datos sugieren que el balance hídrico puede jugar un papel crucial en el fracaso de la SBT; sin embargo los valores de balances hídricos de los pacientes del estudio presentaron una amplia dispersión, por lo que difícilmente pueden utilizarse para la predicción individual de la aparición de ICA durante la SBT.

La ecocardiografía es una técnica no invasiva con gran utilidad en el diagnóstico de ICA como causa del fracaso de la SBT. En el presente estudio los pacientes que fracasaron por ICA presentaron una ratio E/A mayor y un TDE menor que los pacientes que lo hicieron por causa respiratoria. En enfermos críticos, el estudio de flujo transmitral demostrando una ratio E/A > 2 tiene un valor predictivo positivo del 100% para el diagnóstico de una PCP > 18 mmHg (151). Recientemente se ha demostrado que la combinación del estudio del flujo transmitral y del estudio Doppler tisular del anillo mitral mostrando una ratio E/A > 0,95 y una E/Ea > 8,5 tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la elevación de la PCP inducida por una SBT (128). El TDE se ha correlacionado de forma inversa con la PCP (151). Ni en el presente estudio, ni en el estudio de Lamia et al (128) los parámetros ecocardiográficos basales

medidos fueron capaces de predecir el fracaso de la SBT ni la aparición de ICA durante la misma; sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio en el que se demuestra que una ratio E/Ea lateral $> 7,8$ previa a una SBT se asocia de forma significativa al fracaso de la SBT (155). El problema principal es que la ecocardiografía es una técnica dependiente del explorador, que precisa de personal entrenado en su utilización, cosa que no es posible de forma generalizada las 24 horas del día, y que en los pacientes ingresados en UCI no es infrecuente que exista una mala ventana ecocardiográfica que hace difícil la interpretación de la exploración. Todo ello enfatiza la necesidad de desarrollar un marcador no invasivo que ayude a predecir y diagnosticar el desarrollo de ICA en el contexto del *weaning* de la ventilación mecánica.

En el estudio, el análisis de la curva ROC permitió detectar que la presencia de una concentración plasmática de BNP previo a la SBT > 263 ng/L pudo predecir el fracaso del *weaning* con un acierto diagnóstico del 68%. Mekontso-Dessap describió que unas concentraciones elevadas de BNP previas a la SBT podían ser predictoras del fracaso de la misma. En concreto una concentración plasmática > 275 ng/L predijo el fracaso con un mayor acierto diagnóstico (85%) (134), pero dicho estudio no se diferenció entre pacientes que fracasaron debido a insuficiencia respiratoria o ICA. Sin embargo, otros autores no hallaron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de BNP pre-SBT entre los pacientes que fracasaron o superaron con éxito la SBT (169). Dicha discrepancia podría explicarse por la diferencia en las poblaciones a estudio, ya que en este último estudio se incluyeron pacientes con más días de ventilación mecánica previos al SBT, con una mayor probabilidad pretest de superar la SBT (eran pacientes que se sometían a la SBT cuando toleraban valores de muy bajos de presión soporte, 6-10 cmH₂O, durante dos horas) y pacientes con fracaso renal agudo. En este último caso, el fracaso renal agudo, el BNP aún sigue siendo un buen

predicador de disfunción cardíaca, pero se requiere utilizar límites de decisión superiores a los usados en caso de función renal preservada, debido al aumento de concentración del BNP que ocurre en presencia de una función renal disminuida (170).

Una concentración de NT-ProBNP basal superior a 1343 ng/L, valor obtenido por análisis de la curva ROC, mostró una sensibilidad algo menor para predecir la aparición de ICA durante la SBT (67% vs. 83%) que su equivalente en términos de BNP. Dichos resultados concuerdan con los hallazgos publicados por Grasso et al (133) quienes reportaron concentraciones plasmáticas de NT-proBNP basales elevadas en una cohorte de pacientes EPOC que fracasaron una SBT por ICA. En el presente estudio el BNP funcionó mejor que el NT-proBNP para predecir la aparición de ICA. La vida media más larga del NT-proBNP comparada con la del BNP (150) provoca una acumulación de la molécula de NT-proBNP tras su secreción, lo que comporta una mayor dispersión en el rango de concentración plasmática, hecho que podría explicar la mejor capacidad del BNP.

Tanto el BNP como el NT-proBNP aumentan al final de la SBT en los pacientes que fracasan por ICA, y el análisis de las curvas ROC permite calcular un acierto diagnóstico del 88,9% y el 83,3%, respectivamente. El aumento de la precarga y la postcarga cardíaca provocada por la SBT estimula la secreción de péptidos natriuréticos (171), promoviendo el aumento durante el test. El aumento de BNP durante la prueba resultó más pronunciado que el de NT-proBNP, cosa que no resulta sorprendente, ya que está demostrado tanto que el BNP es más sensible a los cambios hemodinámicos agudos que el NT-proBNP (172) como que la máxima concentración de BNP se alcanza a los 30 minutos de un estímulo mientras que el de NT-proBNP no se alcanza hasta los 90 minutos del mismo (173); en los pacientes del estudio, la SBT de aquellos que fracasaron por ICA tuvo una duración media de 60,8 minutos.

Si fuera posible detectar los pacientes con riesgo de precisar una reintubación por desarrollo de ICA tras superar con éxito una SBT, podrían realizarse medidas preventivas (tratamiento diurético intensivo, VNI, etc.) anticipándose al fracaso. En un estudio previo se demostró que en los pacientes que requieren una reintubación tras superar con éxito una SBT, el BNP presenta un aumento más pronunciado durante la SBT que en aquellos pacientes que son extubados con éxito (169), circunstancia que no se observó en el presente estudio. Esta discrepancia puede explicarse por la duración de la SBT. Mientras que en el estudio previo la SBT se protocolizó con una duración exacta de 120 minutos, en el presente estudio la SBT tuvo una duración variable, siendo de 78,9 minutos en los pacientes extubados con éxito y de 80 minutos en los pacientes que requirieron posterior reintubación. Así, la menor duración de la SBT explicaría el menor aumento del BNP y la consecuente falta de diferenciación entre los grupos de pacientes mencionados. Sin embargo, y de forma prometedora, aplicando los límites de decisión de natriopéptidos basales (antes de la SBT) hallados en el presente estudio, se hubiese podido detectar hasta un 60% de los pacientes que fueron reintubados.

En cuanto a los incrementos de NT-proBNP durante la SBT, Grasso describió sensibilidades similares (87% vs. 83%) pero especificidades sensiblemente superiores (91% vs. 76%) para el diagnóstico de ICA inducida por la SBT (133). El límite de decisión hallado por Grasso fue de 184 ng/L, superior al hallado en el presente estudio; sin embargo, los resultados de ambos estudios son aproximadamente comparables si tenemos en cuenta las diferencias en el tamaño de la muestra (19 vs 100 pacientes en nuestro estudio), y el mayor tiempo transcurrido entre la muestra inicial y final de NT-proBNP (120 vs 80 minutos).

Las concentraciones de péptidos natriuréticos en pacientes críticos pueden verse alteradas por varios factores de confusión, principalmente la edad, el sexo y la función

renal (58), y también por comorbilidades y la utilización de fármacos vasoactivos. En el presente estudio la comparación entre las AUROC del global de los pacientes y la AUROC de los pacientes con función renal preservada mostró que la asociación de los natriopéptidos con la ICA inducida por la SBT fue independiente de la función renal, indicando que en la población a estudio la función renal no alteró suficientemente las concentraciones plasmáticas de péptidos como para superar el efecto de la ICA.

El presente estudio tiene varias limitaciones. Primero, aunque el diagnóstico de fracaso de origen cardíaco vs respiratorio se realizó utilizando criterios objetivos, puede existir algún grado de solapamiento entre ambas causas que no pueden ser descartadas en algunos pacientes. Segundo, la PCP sólo se midió en 21 de los 32 pacientes que fracasaron la SBT, sin embargo la metodología utilizada para el diagnóstico de ICA fue similar a la utilizada en otros estudios del mismo estilo (59, 61, 133). Tercero, el médico responsable al cargo del enfermo fue quién decidió la duración de la SBT, teniendo una duración media de 60 minutos en los pacientes con ICA; este periodo de tiempo podría ser corto para alcanzar la concentración máxima de NT-proBNP, de forma que en este sentido se penalizaría la exactitud diagnóstica del Δ NT-proBNP. Cuarto, no se tuvo en consideración el posible efecto de los fármacos vasoactivos utilizados a lo largo del ingreso del paciente en UCI. Finalmente, el carácter uni-centro del presente estudio hace que los límites de decisión resultantes para las concentraciones plasmáticas de natriopéptidos puedan variar según el centro en función de las características de los pacientes, las prácticas de ventilación mecánica y el manejo del balance hídrico.

CONCLUSIONES

La disfunción diastólica es un hallazgo frecuente en los pacientes críticos, y su papel en la evolución de los enfermos apenas está empezando a determinarse. La presencia de disfunción diastólica determina una evolución más lenta de los pacientes, precisando más días de estancia en unidades de alta tecnología, con un aumento del gasto sanitario. Esta prolongación de la estancia en UCI se produce en gran parte por una mayor necesidad de días de ventilación mecánica, provocado en gran medida por la dificultad para avanzar en el *weaning*, con fracaso de las pruebas de respiración espontánea. El estudio de la función diastólica precisa de un grado avanzado de experiencia en ecocardiografía, por lo que su diagnóstico puede verse entorpecido.

Tanto el BNP como el NT-proBNP resultan herramientas útiles para un *screening* rápido y no invasivo de disfunción diastólica, y sobretodo resultan útiles para descartar la existencia de presiones de llenado elevadas. Asimismo se ha demostrado su utilidad como herramienta no invasiva tanto para predecir como para diagnosticar el fracaso de la SBT por ICA.

Ambos hechos podrían facilitar la detección de pacientes de alto riesgo, en los que la aplicación precoz de terapéuticas específicas tuviera una repercusión positiva en la morbi-mortalidad de dichos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K (2005) Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26:384-416.
2. Killip T 3rd KJ (1967) Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 20:457-464.
3. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ (1977) Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 39:137-145.
4. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ (2001) Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 3:283-291.
5. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L (2006) EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 27:2725-2736.
6. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC (2006) Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 47:76-84.

7. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M (2005) Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail* 11:200-205.
8. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, Rouge P, Blin P, Barlet MH, Paolozzi L, Vincent C, Desnos M, Samii K (2006) Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail* 8:697-705.
9. Chatterjee K (2009) The Swan-Ganz catheters: past, present, and future. A viewpoint. *Circulation* 119:147-152.
10. Masip J, Betbese AJ, Paez J, Vecilla F, Canizares R, Padro J, Paz MA, de Otero J, Ballus J (2000) Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 356:2126-2132.
11. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H (1992) Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 327:678-684.
12. Wilson JR, Reichek N, Dunkman WB, Goldberg S (1981) Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med* 70:234-239.
13. Maskin CS, Ocken S, Chadwick B, LeJemtel TH (1985) Comparative systemic and renal effects of dopamine and angiotensin-converting enzyme inhibition with enalaprilat in patients with heart failure. *Circulation* 72:846-852.
14. Leier CV, Binkley PF (1998) Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 41:207-224.

15. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E (1986) New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. 1. *N Engl J Med* 314:290-299.
16. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr., Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghide M (2002) Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 287:1541-1547.
17. Innes CA, Wagstaff AJ (2003) Levosimendan: a review of its use in the management of acute decompensated heart failure. *Drugs* 63:2651-2671.
18. Mann DL, Bristow MR (2005) Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 111:2837-2849.
19. Ilercil A, O'Grady MJ, Roman MJ, Paranicas M, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB (2001) Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the Strong Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr* 14:601-611.
20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ (2005) Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18:1440-1463.
21. Vieillard-Baron A, Charron C, Chergui K, Peyrouset O, Jardin F (2006) Bedside echocardiographic evaluation of hemodynamics in sepsis: is a qualitative evaluation sufficient? *Intensive Care Med* 32:1547-1552.

22. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM (2006) Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355:251-259.
23. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP (2006) Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355:260-269.
24. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A (2009) Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 22:107-133.
25. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G, Dubois-Rande JL (1992) Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 20:420-432.
26. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA (1997) Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 30:1527-1533.
27. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, Iuchi A, Fukuda N, Ito S (1997) Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 79:921-928.
28. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ (2003) Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289:194-202.
29. Otto CM, Pearlman AS, Amsler LC (1989) Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic filling in isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 63:313-316.

30. Takenaka K, Dabestani A, Gardin JM, Russell D, Clark S, Allfie A, Henry WL (1986) Left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: a pulsed Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 7:1263-1271.
31. Iliceto S, Amico A, Marangelli V, D'Ambrosio G, Rizzon P (1988) Doppler echocardiographic evaluation of the effect of atrial pacing-induced ischemia on left ventricular filling in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 11:953-961.
32. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA (1993) Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 22:1972-1982.
33. Vanoverschelde JL, Robert AR, Gerbaux A, Michel X, Hanet C, Wijns W (1995) Noninvasive estimation of pulmonary arterial wedge pressure with Doppler transmitral flow velocity pattern in patients with known heart disease. *Am J Cardiol* 75:383-389.
34. D'Souza KA, Mooney DJ, Russell AE, MacIsaac AI, Aylward PE, Prior DL (2005) Abnormal septal motion affects early diastolic velocities at the septal and lateral mitral annulus, and impacts on estimation of the pulmonary capillary wedge pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 18:445-453.
35. Mornos C, Cozma D, Rusinaru D, Ionac A, Maximov D, Petrescu L, Dragulescu SI (2009) A novel index combining diastolic and systolic Tissue Doppler parameters for the non-invasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure. *Int J Cardiol* 136:120-129.
36. Gonzalez-Vilchez F, Ayuela J, Ares M, Mata NS, Gonzalez AG, Duran RM (2002) Comparison of Doppler echocardiography, color M-mode Doppler, and Doppler tissue

imaging for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 15:1245-1250.

37. Chockalingam A, Mehra A, Dorairajan S, Dellsperger KC (2010) Acute left ventricular dysfunction in the critically ill. *Chest* 138:198-207.

38. Lim W, Qushmaq I, Cook DJ, Crowther MA, Heels-Ansdell D, Devereaux PJ (2005) Elevated troponin and myocardial infarction in the intensive care unit: a prospective study. *Crit Care* 9:R636-644.

39. Cheitlin MD, McAllister HA, de Castro CM (1975) Myocardial infarction without atherosclerosis. *JAMA* 231:951-959.

40. Rovner A, Valika AA, Kovacs A, Kates AM (2006) Possible paradoxical embolism as a rare cause for an acute myocardial infarction. *Echocardiography* 23:407-409.

41. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H (2003) Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 41:737-742.

42. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E (2006) Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 27:1523-1529.

43. Bybee KA, Prasad A (2008) Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation* 118:397-409.

44. Melamed R, Sprenkle MD, Ulstad VK, Herzog CA, Leatherman JW (2009) Assessment of left ventricular function by intensivists using hand-held echocardiography. *Chest* 135:1416-1420.

45. Marcelino PA, Marum SM, Fernandes AP, Germano N, Lopes MG (2009) Routine transthoracic echocardiography in a general Intensive Care Unit: an 18 month survey in 704 patients. *Eur J Intern Med* 20:e37-42.

46. Umana E, Solares CA, Alpert MA (2003) Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med* 114:51-55.
47. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, Damske BA, Parrillo JE (1984) Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100:483-490.
48. Merx MW, Weber C (2007) Sepsis and the heart. *Circulation* 116:793-802.
49. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, Cariou A, Rozenberg A, Carli P, Weber S, Dhainaut JF (2002) Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 40:2110-2116.
50. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H (1981) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28:89-94.
51. Jarolim P (2006) Serum biomarkers for heart failure. *Cardiovasc Pathol* 15:144-149.
52. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD (2010) Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 55:2062-2076.
53. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988) A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332:78-81.
54. Wiese S, Breyer T, Dragu A, Wakili R, Burkard T, Schmidt-Schweda S, Fuchtbauer EM, Dohrmann U, Beyersdorf F, Radicke D, Holubarsch CJ (2000) Gene expression of

brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 102:3074-3079.

55. Daniels LB, Maisel AS (2007) Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 50:2357-2368.

56. Clerico A, Emdin M (2004) Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 50:33-50.

57. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, Lamb EJ (2005) B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 46:610-620.

58. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, Stewart DE (2003) The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 31:2611-2618.

59. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA (2002) Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347:161-167.

60. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB (2005) The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 95:948-954.

61. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M (2006) NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 27:330-337.
62. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP (2004) Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 350:647-654.
63. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H (2007) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 115:3103-3110.
64. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, Sakata Y, Mano T, Akehi N, Hori M, Lim YJ, Mishima M, Masuyama T (2004) Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 43:55-60.
65. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, Goto Y, Nonogi H (2006) B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 47:742-748.
66. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K (1993) Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 88:82-91.
67. Giugliano RP, Braunwald E (2006) The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 48:386-395.

68. Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Bickel C, Lackner KJ, Cambien F, Tiret L, Munzel T, Blankenberg S (2006) B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the AtheroGene study. *J Am Coll Cardiol* 47:552-558.
69. Kwan G, Isakson SR, Beede J, Clopton P, Maisel AS, Fitzgerald RL (2007) Short-term serial sampling of natriuretic peptides in patients presenting with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 49:1186-1192.
70. Lindahl B, James S (2006) Diagnostic applications of natriuretic peptides in ischemic heart disease. *Heart Fail Clin* 2:311-321.
71. Court O, Kumar A, Parrillo JE (2002) Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 6:500-508.
72. He Q, LaPointe MC (2000) Interleukin-1beta regulates the human brain natriuretic peptide promoter via Ca(2+)-dependent protein kinase pathways. *Hypertension* 35:292-296.
73. Heringlake M, Heide C, Bahlmann L, Eichler W, Pagel H, Schmucker P, Wergeland R, Armbruster FP, Klaus S (2004) Effects of tilting and volume loading on plasma levels and urinary excretion of relaxin, NT-pro-ANP, and NT-pro-BNP in male volunteers. *J Appl Physiol* 97:173-179.
74. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, Stuttmann R, Speichermann N, Verner L, Werdan K (2003) Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 29:1696-1702.
75. Tung RH, Garcia C, Morss AM, Pino RM, Fifer MA, Thompson BT, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Januzzi JL (2004) Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med* 32:1643-1647.

76. Januzzi JL, Morss A, Tung R, Pino R, Fifer MA, Thompson BT, Lee-Lewandrowski E (2006) Natriuretic peptide testing for the evaluation of critically ill patients with shock in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care* 10:R37.
77. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, Dhainaut JF, Mira JP, Chiche JD (2004) Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 32:660-665.
78. Doyama K, Fukumoto M, Takemura G, Tanaka M, Oda T, Hasegawa K, Inada T, Ohtani S, Fujiwara T, Itoh H, Nakao K, Sasayama S, Fujiwara H (1998) Expression and distribution of brain natriuretic peptide in human right atria. *J Am Coll Cardiol* 32:1832-1838.
79. Cargill RI, Lipworth BJ (1996) Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in cor pulmonale. Hemodynamic and endocrine effects. *Chest* 110:1220-1225.
80. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S (2004) Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43:40S-47S.
81. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, Fellahi JL, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F (2001) Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med* 29:1551-1555.
82. Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, Polonsky T, Malhotra A, Talmor D, Kosmidou I, Jarolim P, de Lemos JA, Sabatine MS, Gibson CM, Morrow D (2007) Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic Peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 131:964-971.

83. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M (1999) Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 353:1386-1389.
84. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Sohne M, Boomsma F, Mulder BJ, Buller HR (2003) Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 107:2082-2084.
85. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, Schulte M, von Wild K, Scherer R (1997) Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 349:245-249.
86. Daugaard G, Lassen U, Bie P, Pedersen EB, Jensen KT, Abildgaard U, Hesse B, Kjaer A (2005) Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 7:87-93.
87. Ohsaki Y, Gross AJ, Le PT, Oie H, Johnson BE (1999) Human small cell lung cancer cells produce brain natriuretic peptide. *Oncology* 56:155-159.
88. Liang F, Webb P, Marimuthu A, Zhang S, Gardner DG (2003) Triiodothyronine increases brain natriuretic peptide (BNP) gene transcription and amplifies endothelin-dependent BNP gene transcription and hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *J Biol Chem* 278:15073-15083.
89. Schultz M, Faber J, Kistorp C, Jarlov A, Pedersen F, Wiinberg N, Hildebrandt P (2004) N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60:54-59.
90. Brotman DJ, Girod JP, Garcia MJ, Patel JV, Gupta M, Posch A, Saunders S, Lip GY, Worley S, Reddy S (2005) Effects of short-term glucocorticoids on cardiovascular biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3202-3208.
91. Tobin MJ (1994) Mechanical ventilation. *N Engl J Med* 330:1056-1061.

92. Slutsky AS (1993) Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest* 104:1833-1859.
93. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T (2007) Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 29:1033-1056.
94. Jones DP, Byrne P, Morgan C, Fraser I, Hyland R (1991) Positive end-expiratory pressure vs T-piece. Extubation after mechanical ventilation. *Chest* 100:1655-1659.
95. Haberthur C, Mols G, Elsasser S, Bingisser R, Stocker R, Guttman J (2002) Extubation after breathing trials with automatic tube compensation, T-tube, or pressure support ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:973-979.
96. Esteban A, Alia I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdu I, Blanch L, Bonet A, Vazquez A, de Pablo R, Torres A, de La Cal MA, Macias S (1999) Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 159:512-518.
97. Perren A, Domenighetti G, Mauri S, Genini F, Vizzardi N (2002) Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 28:1058-1063.
98. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, Gonzalez M, Arabi Y, Restrepo MI, Gordo F, Santos C, Alhashemi JA, Perez F, Penuelas O, Anzueto A (2011) Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care* 26:502-509.
99. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342:1471-1477.

100. Yang KL, Tobin MJ (1991) A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 324:1445-1450.
101. Matic I, Majeric-Kogler V (2004) Comparison of pressure support and T-tube weaning from mechanical ventilation: randomized prospective study. *Croat Med J* 45:162-166.
102. Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, Newell DW, Rubenfeld GD (2000) Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1530-1536.
103. Koh WY, Lew TW, Chin NM, Wong MF (1997) Tracheostomy in a neuro-intensive care setting: indications and timing. *Anaesth Intensive Care* 25:365-368.
104. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverdu I, Fernandez R, de la Cal MA, Benito S, Tomas R, et al. (1995) A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 332:345-350.
105. Vallverdu I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J (1998) Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1855-1862.
106. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, Johnson MM, Browder RW, Bowton DL, Haponik EF (1996) Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 335:1864-1869.
107. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguia C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ (2002) Characteristics and

outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 287:345-355.

108. Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R (1995) Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152:137-141.

109. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK (2007) Role of noninvasive positive-pressure ventilation in postextubation respiratory failure: a meta-analysis. *Respir Care* 52:1472-1479.

110. Tobin MJ, Perez W, Guenther SM, Semmes BJ, Mador MJ, Allen SJ, Lodato RF, Dantzker DR (1986) The pattern of breathing during successful and unsuccessful trials of weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 134:1111-1118.

111. Kirton OC, DeHaven CB, Morgan JP, Windsor J, Civetta JM (1995) Elevated imposed work of breathing masquerading as ventilator weaning intolerance. *Chest* 108:1021-1025.

112. Zanotti E, Rubini F, Iotti G, Braschi A, Palo A, Bruschi C, Fracchia C, Nava S (1995) Elevated static compliance of the total respiratory system: early predictor of weaning unsuccess in severed COPD patients mechanically ventilated. *Intensive Care Med* 21:399-405.

113. Guerin C, Milic-Emili J, Fournier G (2000) Effect of PEEP on work of breathing in mechanically ventilated COPD patients. *Intensive Care Med* 26:1207-1214.

114. Teboul JL, Monnet X, Richard C (2010) Weaning failure of cardiac origin: recent advances. *Crit Care* 14:211.

115. Spitzer AR, Giancarlo T, Maher L, Awerbuch G, Bowles A (1992) Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle Nerve* 15:682-686.

116. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar A, Garnacho-Montero MC, Moyano-Del-Estad MR (2001) Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 27:1288-1296.
117. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, Cerf C, Renaud E, Mesrati F, Carlet J, Raphael JC, Outin H, Bastuji-Garin S (2002) Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 288:2859-2867.
118. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW (2008) Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 12 Suppl 3:S3.
119. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS (2004) Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 291:1753-1762.
120. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Cook D, Slutsky AS (2003) One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348:683-693.
121. O'Brien JM, Jr., Welsh CH, Fish RH, Ancukiewicz M, Kramer AM (2004) Excess body weight is not independently associated with outcome in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Ann Intern Med* 140:338-345.
122. Doekel RC, Jr., Zwillich CW, Scoggin CH, Kryger M, Weil JV (1976) Clinical semi-starvation: depression of hypoxic ventilatory response. *N Engl J Med* 295:358-361.
123. Vassilakopoulos T, Petrof BJ (2004) Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 169:336-341.

124. Hebert PC, Blajchman MA, Cook DJ, Yetisir E, Wells G, Marshall J, Schweitzer I (2001) Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? *Chest* 119:1850-1857.
125. Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M, Kohler D (1998) Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 26:1824-1828.
126. Chatila W, Ani S, Guaglianone D, Jacob B, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA (1996) Cardiac ischemia during weaning from mechanical ventilation. *Chest* 109:1577-1583.
127. Jubran A, Mathru M, Dries D, Tobin MJ (1998) Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1763-1769.
128. Lamia B, Maizel J, Ochagavia A, Chemla D, Osman D, Richard C, Teboul JL (2009) Echocardiographic diagnosis of pulmonary artery occlusion pressure elevation during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 37:1696-1701.
129. Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, Giotto G, Abrouk F, Steg G, Macquin-Mavier I, Zapol WM (1988) Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 69:171-179.
130. Richard C, Teboul JL (2005) Weaning failure from cardiovascular origin. *Intensive Care Med* 31:1605-1607.
131. Figueras J, Weil MH (1977) Increases in plasma oncotic pressure during acute cardiogenic pulmonary edema. *Circulation* 55:195-199.
132. Anguel N, Monnet X, Osman D, Castelain V, Richard C, Teboul JL (2008) Increase in plasma protein concentration for diagnosing weaning-induced pulmonary oedema. *Intensive Care Med* 34:1231-1238.

133. Grasso S, Leone A, De Michele M, Anaclerio R, Cafarelli A, Ancona G, Stripoli T, Bruno F, Pugliese P, Dambrosio M, Dalfino L, Di Serio F, Fiore T (2007) Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to detect acute cardiac dysfunction during weaning failure in difficult-to-wean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 35:96-105.
134. Mekontso-Dessap A, de Prost N, Girou E, Braconnier F, Lemaire F, Brun-Buisson C, Brochard L (2006) B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 32:1529-1536.
135. Paulus S, Lehot JJ, Bastien O, Piriou V, George M, Estanove S (1994) Enoximone and acute left ventricular failure during weaning from mechanical ventilation after cardiac surgery. *Crit Care Med* 22:74-80.
136. Adamopoulos C, Tsagourias M, Arvaniti K, Veroniki F, Matamis D (2005) Weaning failure from mechanical ventilation due to hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Intensive Care Med* 31:734-737.
137. Richard C, Teboul JL, Archambaud F, Hebert JL, Michaut P, Auzepy P (1994) Left ventricular function during weaning of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 20:181-186.
138. Phua J, Lim TK, Lee KH (2005) B-type natriuretic peptide: issues for the intensivist and pulmonologist. *Crit Care Med* 33:2094-2013.
139. Ikonomidis I, Nikolaou M, Dimopoulou I, Paraskevaïdis I, Lekakis J, Mavrou I, Tzanela M, Kopterides P, Tsangaris I, Armaganidis A, Kremastinos DT (2010) Association of left ventricular diastolic dysfunction with elevated NT-pro-BNP in general intensive care unit patients with preserved ejection fraction: a complementary role of tissue Doppler imaging parameters and NT-pro-BNP levels for adverse outcome. *Shock* 33:141-148.

140. Sturgess DJ, Marwick TH, Joyce C, Jenkins C, Jones M, Masci P, Stewart D, Venkatesh B (2010) Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. *Crit Care* 14:R44.
141. Vieillard-Baron A, Slama M, Cholley B, Janvier G, Vignon P (2008) Echocardiography in the intensive care unit: from evolution to revolution? *Intensive Care Med* 34:243-249.
142. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957-2963.
143. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818-829.
144. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44:837-845.
145. MacIntyre N (2007) Discontinuing mechanical ventilatory support. *Chest* 132:1049-1056.
146. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371:126-134.
147. Esteban A, Alia I, Gordo F, Fernandez R, Solsona JF, Vallverdu I, Macias S, Allegue JM, Blanco J, Carriedo D, Leon M, de la Cal MA, Taboada F, Gonzalez de Velasco J, Palazon E, Carrizosa F, Tomas R, Suarez J, Goldwasser RS (1997)

Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 156:459-465.

148. Jubran A, Tobin MJ (1997) Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 155:906-915.

149. Jardin F, Bourdarias JP (1995) Right heart catheterization at bedside: a critical view. *Intensive Care Med* 21:291-295.

150. McCullough PA, Omland T, Maisel AS (2003) B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 4:72-80.

151. Boussuges A, Blanc P, Molenat F, Burnet H, Habib G, Sainty JM (2002) Evaluation of left ventricular filling pressure by transthoracic Doppler echocardiography in the intensive care unit. *Crit Care Med* 30:362-367.

152. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Ennezat PV, Chavelas C, Zanker C, Bouvier E, Solal AC (2002) Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 40:1794-1800.

153. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Feger F, Rouby JJ (2008) Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Crit Care Med* 36:766-774.

154. Groban L, Dolinski SY (2005) Transesophageal echocardiographic evaluation of diastolic function. *Chest* 128:3652-3663.

155. Papanikolaou J, Makris D, Saranteas T, Karakitsos D, Zintzaras E, Karabinis A, Kostopanagiotou G, Zakynthinos E (2011) New insights into weaning from mechanical ventilation: left ventricular diastolic dysfunction is a key player. *Intensive Care Med*.

156. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL (1988) Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 12:426-440.
157. Vignon P, Allot V, Lesage J, Martaille JF, Aldigier JC, Francois B, Gastinne H (2007) Diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in the setting of acute changes in loading conditions. *Crit Care* 11:R43.
158. Combes A, Arnoult F, Trouillet JL (2004) Tissue Doppler imaging estimation of pulmonary artery occlusion pressure in ICU patients. *Intensive Care Med* 30:75-81.
159. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, Nagueh SF (2004) Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 109:2432-2439.
160. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP (2005) Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol* 45:1667-1671.
161. Mak GS, DeMaria A, Clopton P, Maisel AS (2004) Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J* 148:895-902.
162. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL (2007) How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28:2539-2550.

163. Zakyntinos E, Kiropoulos T, Gourgoulisanis K, Filippatos G (2008) Diagnostic and prognostic impact of brain natriuretic peptide in cardiac and noncardiac diseases. *Heart Lung* 37:275-285.
164. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quinones MA, Zoghbi WA (1998) Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation* 98:1644-1650.
165. Epstein SK (2002) Decision to extubate. *Intensive Care Med* 28:535-546.
166. Epstein SK (1995) Etiology of extubation failure and the predictive value of the rapid shallow breathing index. *Am J Respir Crit Care Med* 152:545-549.
167. Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A, Epstein SK, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, Hill NS, Nava S, D'Empaire G, Anzueto A (2006) Risk factors for extubation failure in patients following a successful spontaneous breathing trial. *Chest* 130:1664-1671.
168. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564-2575.
169. Chien JY, Lin MS, Huang YC, Chien YF, Yu CJ, Yang PC (2008) Changes in B-type natriuretic peptide improve weaning outcome predicted by spontaneous breathing trial. *Crit Care Med* 36:1421-1426.
170. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS (2003) B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 41:571-579.

171. Ait-Oufella H, Tharaux PL, Baudel JL, Vandermeersch S, Meyer P, Tonnellier M, Dussaule JC, Guidet B, Offenstadt G, Maury E (2007) Variation in natriuretic peptides and mitral flow indexes during successful ventilatory weaning: a preliminary study. *Intensive Care Med* 33:1183-1186.
172. Mair J, Falkensammer G, Poelzl G, Hammerer-Lercher A, Griesmacher A, Pachinger O (2007) B-type natriuretic peptide (BNP) is more sensitive to rapid hemodynamic changes in acute heart failure than N-terminal proBNP. *Clin Chim Acta* 379:163-166.
173. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA (2000) Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 36:355-359.