

UNIVERSITAT DE VALENCIA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina



TESIS DOCTORAL

Beneficios de la terapia de resincronización cardíaca en pacientes con severa disfunción y dilatación ventricular izquierda en la insuficiencia cardíaca leve respecto a la avanzada.

Presentada por: D^a Mónica Giménez Alcalá

Dirigida por: Dr. Aurelio Quesada Dorador

Codirector: Dr. Francisco Javier Chorro Gascó

Valencia 2014

Memoria para optar al GRADO DE DOCTORA que presenta la licenciada en Medicina:

D^a Mónica Giménez Alcalá

Titulo: *Beneficios de la terapia de resincronización cardíaca en pacientes con severa disfunción y dilatación ventricular izquierda en la insuficiencia cardíaca leve respecto a la avanzada.*

Dirigida por: Dr. Aurelio Quesada Dorador

Codirector: Dr. Francisco Javier Chorro Gascó

Valencia, noviembre 2014

D. Francisco Javier Chorro Gascó, Catedrático de Medicina de la Universitat de Valencia

D. Aurelio Quesada Dorador, Profesor Coordinador de Enfermedades cardiovasculares y Profesor agregado. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia.

CERTIFICAN: Que la presente tesis doctoral, titulada “*Beneficios de la terapia de resincronización cardíaca en pacientes con severa disfunción y dilatación ventricular izquierda en la insuficiencia cardíaca leve respecto a la avanzada*” que presenta D^a Mónica Giménez Alcalá para optar al Grado de Doctora por la Universitat de Valencia, ha sido realizada bajo su dirección, y que se encuentra finalizada y lista para su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firman la presente en Valencia a 19 de Noviembre del 2014

Fdo: Dr D. Aurelio Quesada

Fdo: Dr D. Francisco J Chorro

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, porque sin ella jamás habría sido la persona que soy. Por su amor incondicional y su apoyo permanente.

A mi padre, porque siempre supo abrirme los ojos a la realidad.

A mi hermano, por su realismo y fortaleza.

Y especialmente a ti, Noa, hija mía, por ser lo más grande que llena mi vida y mi alma, y acompañarme mientras creces.

A mi sobrina Nuria, la pequeña que abrió el camino en la familia apareciendo un septiembre en nuestras vidas.

Quiero agradecer también la ayuda prestada por el Dr Aurelio Quesada Dorador porque, entre las miles de cosas que tenía por hacer, pudo encontrar un hueco para acabar este gran tesoro. Así mismo, agradecer al Dr FJ Chorro ese último empuje final.

A Miriam Prades, que me ayudó a salir del escollo estadístico en el que a veces me veía involucrada.

A Maria José Bosch, que siempre tuvo palabras de aliento y con su camino, ya recorrido, iluminó el mío.

Y a Araceli, mi gran amiga, por estar a mi lado, y llenar, siempre el espíritu con esa particular forma de crecer y de acompañar.

A todos ellos, Gracias

ABREVIATURAS

AHA: *American Heart Association*

ACC: *American College of Cardiology*

BRI/BRD: Bloqueo de rama izquierda/derecha

CF: Clase funcional

CV: Cardiovascular

DAI-TRC: Dispositivo desfibrilador con terapia de resincronización

DAI: Desfibrilador automático implantable

DTDVI/DTSVI: diámetros telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo (VI)

DVI: Disfunción ventricular izquierda

ECG: Electrocardiograma

ESC: *European Society of Cardiology*

ORE: Orificio regurgitante efectivo

FA: Fibrilación auricular

FE: Fracción de eyección

IC: Insuficiencia cardiaca

IM: Insuficiencia mitral

MCD: Miocardiopatía dilatada.

M-TRC: Dispositivo no desfibrilador (marcapasos) con terapia de resincronización

NYHA: Clase funcional de la New York Heart association

ORE: Orificio regurgitante de la insuficiencia mitral

PISA: *Proximal Isovelocity Surface Area*

SEC: *Sociedad Española de Cardiología*

TCIV: Trastorno de la conducción intraventricular

TRC: Terapia de resincronización cardíaca

VD: Ventrículo derecho.

VI: Ventrículo izquierdo

INDICE

1. INTRODUCCION.....	15
1.1. Interés actual del tema	17
1.2. El síndrome de la IC. Definición.....	19
1.3. Epidemiología de la IC.....	22
1.4. La IMF en pacientes con IC	26
1.5. La TRC: Bases fisiopatológicas	35
1.6. Evidencia científica	41
1.6.1. DAI respecto DAI-TRC. Impacto de la TRC.....	41
1.6.1.1. La TRC en los síntomas y la tolerancia al ejercicio.....	41
1.6.1.2. La TRC en la morbilidad y mortalidad de la IC.....	42
1.6.1.3. La TRC en la función y la estructura cardíacas.....	51
1.6.1.4. La TRC en la IC leve.....	52
1.6.1.5. La TRC en la insuficiencia mitral funcional.....	63
1.6.2. DAI-TRC en IC leve respecto IC avanzada.....	71
1.7. Indicaciones para la TRC. Guías actuales de práctica clínica.....	76
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	83
2.1. Valoración ecocardiográfica.....	85
2.2. Valoración funcional.....	85
2.3. Valoración pronóstica.....	86
3. MATERIAL Y METODOS.....	87
3.1. Población a estudio.....	89
3.2. Tratamiento farmacológico.....	90
3.3. Protocolo de estudio.....	90
3.3.1. Anamnesis y exploraciones basales.....	90
3.3.2. Parámetros analizados. Definiciones.....	91
3.3.2.1. Análisis ecocardiográfico.....	91
3.3.2.2. Análisis funcional.....	92
3.3.2.3. Análisis pronóstico.....	93
3.3.3. Técnica del implante y programación del dispositivo.....	93
3.3.4. Seguimiento.....	93
3.4. Análisis estadístico.....	95

4. RESULTADOS.....	97
4.1. Características basales.....	99
4.2. Valoración ecocardiográfica.....	101
4.2.1. Mejora del remodelado tras la TRC en los grupos a estudio.....	101
4.2.2. Análisis de la IM tras el dispositivo.....	105
4.3. Valoración funcional.....	106
4.3.1. Análisis de los cambios	
en la clase funcional de la NYHA tras la TRC.....	106
4.3.2. Relación de los cambios ecocardiográficos y la clase funcional	
tras el dispositivo en los grupos a estudio.....	107
4.4. Valoración pronóstica.....	110
4.4.1. Curvas de supervivencia en ambos grupos.....	110
4.4.2. Análisis de los eventos durante el seguimiento.....	112
4.4.3. Factores pronósticos.....	112
4.4.4. La Insuficiencia mitral como factor predictor	
de respuesta tras TRC.....	113
5. DISCUSION.....	115
5.1. Características basales.....	117
5.2. Valoración ecocardiográfica tras la TRC en la IC leve	122
5.2.1. Remodelado estructural inverso.....	122
5.2.2. Insuficiencia mitral funcional.....	124
5.3. Valoración funcional tras la TRC en la IC leve.....	128
5.3.1. Cambios en la clase funcional de la NYHA.....	128
5.3.2. Cambios ecocardiográficos según la clase funcional de la NYHA	
tras el implante de un dispositivo resincronizador.....	132
5.4. Evolución pronóstica de los pacientes.....	133
5.4.1. Análisis de los eventos durante el seguimiento	
en los grupos a estudio.....	133
5.4.2. Factores pronósticos.....	136
5.5. La insuficiencia mitral como factor predictor	
de respuesta tras la TRC.....	137
5.6. Limitaciones.....	138

6. CONCLUSIONES.....	141
7. ANEXOS.....	145
7.1. ANEXO I: Metodología de los análisis estadísticos.....	147
7.2. ANEXO II: Analisis bivariados.	
Análisis de factores predictores.....	171
7.3. ANEXO III: Analisis Cox sin ajustar para	
los objetivos primario y secundarios.....	173
7.4. ANEXO IV: Análisis regresión Cox ajustado	
para las variables representativas.....	174
7.5. ANEXO V: Análisis de regresión logística	
para la búsqueda de predictores de	
respuesta clínico-ecocardiográfica.....	181
8. BIBLIOGRAFIA.....	187

1) INTRODUCCIÓN

1.1. INTERES ACTUAL DEL TEMA

En todo el mundo, la insuficiencia cardiaca (IC) afecta a casi un 2% de la población mundial adulta y su prevalencia sigue un patrón exponencial debido al aumento progresivo de la edad, la mejora en el manejo y la mayor supervivencia de diversas enfermedades crónicas. Constituye, además, el estadio final de muchas afecciones cardíacas. Es la primera causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años, con una proporción de hasta el 5% del total de los ingresos¹⁻¹²

El impacto global en la morbilidad es muy importante, ya que su prevalencia se dobla con la edad, se sitúa en alrededor del 10-15% en los mayores de 70 años y presenta una supervivencia de solo un 50% a los 5 años del diagnóstico.²⁻¹²

El pronóstico de los pacientes con IC ha ido mejorando desde hace años por el uso de fármacos que han demostrado un amplio beneficio en la evolución de la enfermedad. Sin embargo, el margen de mejora con el tratamiento farmacológico es cada vez más estrecho, por lo que se ha intensificado la búsqueda de otras medidas terapéuticas como los dispositivos implantables, en un intento de modificar y ralentizar el mecanismo fisiopatológico del continuum cardiovascular, actuando desde un punto de vista biológico, hemodinámico y estructural.

Los dispositivos implantables (Desfibrilador con o sin resincronizador (DAI-TRC / DAI) y marcapasos biventricular (M-TRC)) han demostrado unos beneficios añadidos al tratamiento farmacológico.

Se ha visto que, además de mejorar la calidad de vida, favorecen el remodelado estructural y evitan eventos cardiovasculares (ingresos por IC, mortalidad y muerte arrítmica). Todos estos resultados están avalados por las guías de práctica clínica de todo el mundo^{2,4-6,8,12}

Los múltiples estudios realizados a lo largo de la última década¹³⁻³⁰ indican que la terapia de resincronización (TRC) es un tratamiento eficaz para algunos pacientes seleccionados, es decir, aquellos que presentan asincronía eléctrica (QRS \geq 120 ms), fase moderada-severa de la IC (clase funcional (CF) de la NYHA III-IV/IV, estadios C, D en la clasificación americana de la AHA/ACC), ritmo sinusal y disfunción ventricular izquierda moderada-severa (FE \leq 35%), todos ellos con tratamiento farmacológico óptimo para la IC.

Algunos de los registros más importantes en este campo, tales como el MADIT- CRT³¹, el REVERSE^{32,33} y el estudio RAFT³⁴ han demostrado el beneficio de implantar un dispositivo resincronizador también en las fases iniciales de la enfermedad (CF de la NYHA I-II) con disfunción ventricular izquierda severa y criterios de asincronía eléctrica dado que revierte precozmente el remodelado, se incrementa la Fracción de eyección (FE) y se retrasa la hospitalización por IC, respecto a los pacientes a los que se les implanta un desfibrilador aislado.³¹⁻³⁴

Hasta el momento son muy pocos los estudios que han analizado el impacto de la TRC sobre la IC en fases iniciales o asintomáticas de la enfermedad comparado con las clases funcionales de la NYHA III-IV³⁵⁻³⁸. La falta de datos sobre la magnitud y mecanismos del efecto de la resincronización en los estadios iniciales de la IC motivó la realización del presente trabajo donde se investiga la existencia de las posibles diferencias y similitudes de la TRC en la insuficiencia cardíaca leve frente a la avanzada.

1.2. EL SÍNDROME DE LA IC. DEFINICIÓN

Los autores clásicos definían la IC como un “*Síndrome clínico complejo que puede estar causado por cualquier trastorno cardíaco estructural o funcional que afecta a la capacidad del ventrículo para llenarse o expulsar sangre*”

Como reconocen las propias guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)^{4,5,8,12} existen diversas definiciones para referirse al síndrome. En general, son múltiples y a veces no del todo claras.

Hasta hace algunos años, los esfuerzos de los clínicos se enfocaban en diagnosticar, de la forma más sencilla el complejo síndrome de la IC. Actualmente, la mayoría de las definiciones destacan la necesidad de que haya tanto síntomas de IC como signos físicos de retención de líquidos. (**Ver Tabla 1**)

TABLA 1. Definición de IC⁸

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico en el que los pacientes presentan las siguientes características:

Síntomas típicos de insuficiencia cardíaca
(Falta de aire en reposo o durante el ejercicio, fatiga, cansancio, hinchazón de tobillos)

Y

Signos típicos de insuficiencia cardíaca
(Taquicardia, taquipnea, estertores pulmonares, derrame pleural, elevación de la presión yugular venosa, edema periférico, hepatomegalia)

Y

Evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón en reposo
(Cardiomegalia, tercer ruido, soplos cardíacos, anomalías electrocardiográficas, concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos)

Recientemente se ha presentado una clasificación de la IC, sencilla, integradora y de fácil manejo e interpretación (Ver **Tabla 2**)⁸ basada en tres categorías, en función de la presentación clínica: nueva aparición, transitoria y crónica. La multitud de términos descriptivos (aguda, crónica, derecha, izquierda, congestiva, anterógrada, retrógrada, etc.) no se interpretaban de forma igualitaria en los diferentes ámbitos asistenciales ni en todos los países.

TABLA 2. Clasificación de la IC⁸

NUEVA APARICIÓN
- Primera presentación
- Episodio agudo o subagudo
TRANSITORIA
- Recurrente o episódica
CRÓNICA
- Persistente
- Estable, empeorada o descompensada

En relación con los síntomas clínicos se utilizan los términos de *IC leve y avanzada* (“*moderada o grave*”). Por IC «leve» se entiende aquella en la que los pacientes pueden realizar una actividad física normal sin limitaciones a causa de la disnea o de la fatiga, «grave» para los pacientes muy sintomáticos que requieren frecuente atención médica, y «moderada» para el resto de pacientes.

Generalmente se utilizan dos formas de clasificar la gravedad de la IC (ver **Tablas 3 y 4**). Una de ellas se basa en los síntomas y la capacidad de ejercicio (clase funcional de la NYHA: New York Heart Association) y la segunda describe distintos grados de IC basados en cambios estructurales y síntomas.

TABLA 3. Clasificación de la IC (ACC/AHA)^{2,6}

<p>Estadios de la IC según la clasificación de la ACC/AHA.</p> <p>Estadio de la IC según la estructura y el daño en el músculo cardíaco</p> <p><u>Estadio A</u> Con alto riesgo de insuficiencia cardíaca. Anomalía estructural o funcional no identificada; Asintomático.</p> <p><u>Estadio B</u> Enfermedad cardíaca estructural desarrollada claramente en relación con insuficiencia cardíaca, pero sin signos ni síntomas</p> <p><u>Estadio C</u> Insuficiencia cardíaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente</p> <p><u>Estadio D</u> Enfermedad cardíaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardíaca en reposo a pesar de tratamiento médico máximo</p>
--

TABLA 4. Clasificación de la NYHA (ESC)^{5,8,12}

<p>Clasificación funcional.</p> <p>Severidad basada en síntomas y actividad física</p> <p><u>Clase I</u> Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea</p> <p><u>Clase II</u> Ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea</p> <p><u>Clase III</u> Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas.</p> <p><u>Clase IV</u> Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de la insuficiencia cardíaca están en reposo y aumentan con cualquier actividad física</p>
--

1.3. EPIDEMIOLOGIA DE LA IC.

La prevalencia e incidencia mundial de la IC se están acercando a proporciones epidémicas como pone de manifiesto el aumento del número de ingresos por IC, la cifra creciente de muertes atribuibles a la misma y los costes asociados. Supone uno de los mayores problemas de salud pública en los países industrializados.^{1,5,7,8,10,12,39,40}

La incidencia de la IC en España en la población de Puerto Real (Cádiz)⁴⁰, que estudió a individuos mayores de 14 años (267.231) adscritos al Sistema Nacional de Salud entre 2000 y 2007 fue de 2,96/1.000 personas-año en 2000 y de 3,90/1.000 personas-año en 2007. Las cifras no eran diferentes de las del estudio Framingham⁴¹, efectuado en Estados Unidos en los años ochenta, en el que la incidencia entre los mayores de 45 años era de 4,7/1.000 personas-año. En estudios europeos como los de Rotterdam⁴² y Hillingdon⁴³, se describió una incidencia de IC creciente con la edad, que en este último pasó de 1,4 (cada 1.000 personas-año) a los 50-59 años a 3,1 a los 60-64 años, 5,4 a los 65-69 años, 11,7 a los 70-74 años y > 17,0 a los 75 ó más años.

Estudios poblacionales en EE.UU de Norteamérica (algunos basados en las cohortes del Framingham Heart Study)^{7,39} han establecido un aumento creciente de la prevalencia de IC con la edad, siendo del 3% hasta los 74 años y más del 10% por encima de los 85 años.

Algunos datos europeos anticipan un mayor incremento para los próximos 10-15 años. Por ejemplo, Stewart *et al*¹¹ en Escocia, estiman que la prevalencia de la IC aumentará con respecto al año 2000 un 31% en varones y un 17% en mujeres en el 2020.

En España solo se han realizado dos estudios poblacionales que analizan la epidemiología de esta entidad: el Estudio PRICE⁴⁴ y el EPISERVE⁴⁵.

El estudio PRICE⁴⁴ (prevalencia de la insuficiencia cardíaca en España) confirmó que España se comporta como el resto de países desarrollados con una prevalencia, en torno a un 7%, similar en ambos sexos y que aumenta, de forma progresiva, con la edad. El estudio EPISERVE⁴⁵ (insuficiencia cardíaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas) demostró una prevalencia un poco más baja, del 4,7%.

Otros registros de ámbito regional reflejan cifras similares: el realizado en Asturias (2001)⁴⁶, presentó una prevalencia del 5% en personas mayores de 40 años; y el realizado en Zaragoza (Gallego Catalán et al. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en el anciano, 1994) del 6,3 % entre los mayores de 65 años.

Pese a su gran impacto en la morbilidad, se ha observado una notable reducción de la mortalidad en este tipo de pacientes, como destacan algunos estudios en Europa^{3,9} y Estados Unidos⁴⁷

Algunas de las causas que justifican la reducción en las tasas de mortalidad son unas adecuadas estrategias de actuación en la prevención cardiovascular, planes de desarrollo en educación sanitaria y la concienciación social. De esta forma, el profesional diagnostica y trata más precozmente y se consigue una mayor supervivencia y envejecimiento de la población.

En nuestro país, la mortalidad por IC también ha disminuido^{10,48,49} aunque sigue siendo la cuarta causa de muerte cardiovascular más importante tanto en varones (10%) como en mujeres (16%), detrás de la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y otras enfermedades

del corazón. (ver defunciones según la causa de muerte 2010. Disponible en: [tp://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2010/I0/&file=01003.px&type=paxis&L=0](http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2010/I0/&file=01003.px&type=paxis&L=0)).

En vista de los datos expuestos, es muy importante el despistaje de factores de riesgo predisponentes, la educación y planificación sanitaria y la detección precoz de las fases iniciales del síndrome.

La prevención de la enfermedad cardíaca o su progresión constituye, por tanto, una parte fundamental del manejo de la enfermedad. No en vano, ya en 1933, Sir Thomas Lewis afirmaba en su libro de texto sobre las enfermedades cardíacas que *«la verdadera esencia de la medicina cardiovascular está en la identificación de la insuficiencia cardíaca en su fase inicial»*.

Los principales objetivos con el paciente con IC son: mejorar el pronóstico (reducir la mortalidad), disminuir la morbilidad (aliviar la sintomatología) y prevenir la aparición de nuevos eventos isquémicos y arrítmicos (evitar el desarrollo y progresión del daño miocárdico) así como la recurrencia de la enfermedad.

En los últimos 30 años, la farmacología clínica ha supuesto el pilar fundamental del tratamiento de la IC. Los fármacos junto con estrategias educativas y de rehabilitación en unidades específicas mejoran la sintomatología, la calidad de vida y disminuyen la morbimortalidad en los pacientes con IC y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Múltiples ensayos demostraron el efecto beneficioso de grandes grupos farmacológicos como son los betabloqueantes⁵⁰⁻⁶¹, los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina⁶²⁻⁶⁹, los antagonistas de los receptores de la angiotensina^{62,68-75} y los antagonistas de la aldosterona⁷⁵⁻⁸¹ entre otros.

Sin embargo, no es suficiente ya que los pacientes con IC siguen presentando una alta tasa de morbimortalidad.

Si analizamos los mecanismos que conducen a la muerte en esta población de pacientes se observa que aquellos que están asintomáticos o presentan sintomatología leve (clase funcional de la NYHA I-II y estadios B-C de la clasificación Americana de la ACC/AHA para la IC, **ver Tablas 3 y 4**) mueren, frecuentemente, de forma súbita a causa de arritmias fatales o eventos de índole vascular, como el infarto de miocardio^{82,83}. Por el contrario, los pacientes que sobreviven hasta estados avanzados de la enfermedad suelen fallecer por progresión de su IC y pérdida de la función ventricular^{75,81-84}.

En cualquier estadio de la enfermedad, ya sea para prevenir la muerte súbita o para ralentizar la progresión de la enfermedad o el control de la sintomatología y evitar la hospitalización, los dispositivos implantables (DAI-TRC / DAI) y marcapasos (M-TRC) deben de considerarse una alternativa en el tratamiento actual de la IC.

1.4. LA IM FUNCIONAL EN PACIENTES CON IC

La válvula mitral (VM) es un complejo mecanismo tridimensional formado por elementos independientes que conforman una estructura anatómica dinámica. Su funcionamiento conlleva una interacción perfectamente coordinada entre las valvas o velos, el anillo mitral, el aparato subvalvular (cuerdas tendinosas y músculos papilares) y el ventrículo izquierdo. El estudio (localización y magnitud) y la descripción exacta de las lesiones mitrales son esenciales para evaluar el tratamiento más apropiado e individualizado para cada paciente.

Carpentier estableció la «tríada fisiopatológica» de la IM para abordar este particular grupo de pacientes de manera ordenada y sistemática⁸⁵. Así, la tríada que describe Carpentier et al⁸⁵ resalta la importancia de diferenciar entre la enfermedad por la cual se llega a la IM (etiología), las lesiones resultantes y, por último, cómo estas lesiones afectan a la movilidad de los velos, es decir, el tipo de disfunción que causan. Existen múltiples causas que pueden afectar a los diversos componentes de la VM (Ver **Tabla 5**)⁸⁵

Se entiende por insuficiencia mitral (IM) funcional, también denominada IM secundaria, aquella que aparece a través de una válvula mitral que no presenta afectación orgánica de los elementos que forman el aparato valvular y subvalvular^{86,87}. Desde hace más de una década se viene estudiando el papel de esta forma de regurgitación en pacientes con antecedentes isquémicos y que presentan disfunción ventricular izquierda con dimensiones ventriculares aumentadas^{86,88-91}.

Hace años, en un subestudio del ensayo SAVE que englobaba pacientes supervivientes a un infarto agudo de miocardio con disfunción ventricular izquierda, se detectó IM funcional de cualquier grado en cerca del 20% de los casos⁸⁹. En pacientes con miocardiopatía dilatada este porcentaje puede ser mayor, superando incluso el 50% en algunas series⁹¹⁻⁹³

Las primeras hipótesis para explicar la fisiopatología de la IM funcional fueron acuñadas por Perloff⁹⁴ y Burch⁹⁵. Según este último, la orientación perpendicular de los músculos papilares respecto al anillo mitral permite que la tensión aplicada sobre las valvas mitrales sea la adecuada para garantizar una correcta competencia valvular. Perloff et al⁹⁴ demostraron la importancia de la geometría del VI en el desarrollo de la IM. En el corazón dilatado los músculos papilares migran en diferentes sentidos y la tensión sobre las valvas se aplica tangencialmente, impidiendo una correcta aposición de las mismas.

Esto resulta en una reducción en el tiempo y área efectivos de coaptación durante la sístole, mecanismo que potencia la IM. El VI pierde su habitual forma elipsoidal, siendo más esférico^{89,94,96,97} y contribuye a mayor desplazamiento mediolateral, posterior (y posiblemente apical) de los músculos papilares^{98,99}. Ver **Figura 1**.

La geometría esférica se relacionó, ya entonces con peor pronóstico^{97,100} y se estableció como marcador precoz de disfunción ventricular⁹⁶.

Otro mecanismo determinante estudiado por Burch et al⁹⁵ fue el papel que desempeñaba la función ventricular en la fisiopatología de la regurgitación mitral, resultante del balance entre las fuerzas de coaptación o de cierre y las fuerzas de tensión o estiramiento. Estas últimas están ejercidas por los músculos papilares que actúan evitando la proyección de las valvas

más allá del plano mitral. Por otra parte, las fuerzas de coaptación, que acercan las valvas, son consecuencia de la presión intraventricular que se desarrolla durante la sístole, reflejando el estado de la función contráctil del ventrículo izquierdo. Ver **Figura 2**

TABLA 5. Etiologías y lesiones implicadas en IM.
Clasificación Carpentier ⁸⁵

DISFUNCION	LESIONES	ETIOLOGIA
TIPO I. Movilidad normal	Dilatación anular Deformación anular Perforación de las valvas Hendidura de las valvas	Cardiopatía isquémica Cardiopatía dilatada Endocarditis Patología congénita
TIPO II. Movilidad excesiva	Degeneración mixomatosa Elongación de las cuerdas Ruptura de la cuerdas Elongación músculo papilar Ruptura del músculo papilar	Enfermedad degenerativa <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad fibroelástica • Síndrome de Marfan • Enfermedad de Barlow Endocarditis Enfermedad reumática Cardiopatía isquémica Enfermedad de Ehler-Danlos
TIPO IIIA Movilidad restringida (retracción)	Engrosamiento de las valvas Retracción de las valvas Engrosamiento de las cuerdas Retracción de las cuerdas Fusión de las cuerdas Calcificación Fusión de las comisuras Fibrosis ventricular	Enfermedad reumática Síndrome carcinoide Radioterapia Lupus eritematoso sistémico Consumo de ergotamina Sdr hipereosinofílico Mucopolisacaridosis

TIPO IIIB	Tethering de las valvas	Cardiopatía isquémica
Movilidad restringida (desplazamiento apical)	Desplazamiento papilar Dilatación ventricular Aneurisma ventricular Fibrosis ventricular	Cardiopatía dilatada

Figuras 1 y 2. GEOMETRIA Y FISIOPATOLOGIA DE LA IMF. Adaptado de Perloff et al (ver texto)

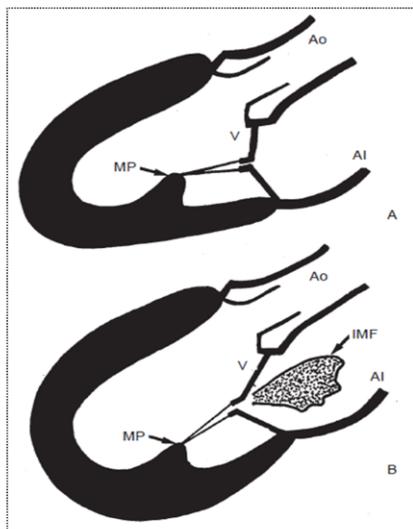


Fig. 1. Representación de un ventrículo izquierdo normal (A) y de un ventrículo izquierdo con disfunción sistólica y mayor esfericidad (B) en sístole. La esfericidad es responsable del desplazamiento de los puntos de anclaje mitral y de coaptación insuficiente que conduce a la regurgitación; Al: aurícula izquierda; Ao: arteria aorta; IMF: insuficiencia mitral funcional; MP: músculo papilar; V: valvas mitrales.

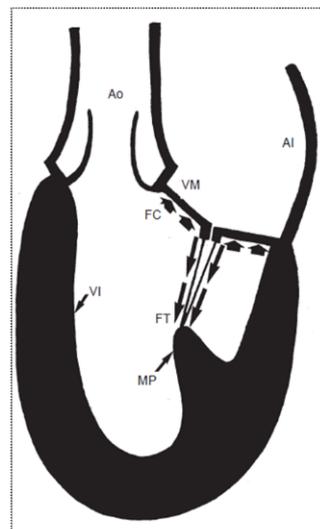


Fig. 2. Representación esquemática de los dos vectores de fuerza que actúan sobre las valvas durante el cierre valvular en sístole; Al: aurícula izquierda; Ao: arteria aorta; FC: fuerzas de coaptación; FT: fuerzas de tensión o estiramiento; MP: músculo papilar; VI: ventrículo izquierdo; VM: valvas mitrales.

El tamaño del orificio regurgitante efectivo (ORE) aumenta o disminuye a lo largo de la sístole en respuesta a los propios cambios físicos que experimenta la presión intraventricular^{98,101,102}: el ORE es mínimo en mitad de la sístole, cuando los niveles de presión intraventricular son mayores (mayor tendencia a la coaptación) mientras que al principio y final de la sístole es máximo. Esto se debe a la incapacidad de los bajos niveles de presión

intraventricular en sístole para balancear la tensión anormal ejercida sobre las valvas mitrales.

Por tanto, en los ventrículos disfuncionantes, con mayor distorsión geométrica (desplazamiento severo de los músculos papilares con dilatación del anillo), las variaciones de la presión intraventricular derivan en un desequilibrio entre las fuerzas de coaptación (reducción de la presión intraventricular desarrollada en sístole como reflejo de la disfunción ventricular) y las de estiramiento o tensión (resultado de la distorsión geométrica de los puntos de anclaje de las valvas) lo cual contribuye de forma significativa a la IM funcional^{98 101,103}

Una reciente revisión sobre la IM¹⁰⁴ en la disfunción ventricular izquierda, y las últimas guías de práctica clínica para el manejo de la patología valvular, examinan⁸⁷ los mecanismos fisiopatológicos implicados, que resultan múltiples y complejos: el empeoramiento de la presión transmitral, que repercute en la fuerza de tensión o tracción del aparato valvular de las valvas junto con la dilatación del anillo y la isquemia, si está presente, aumentan el denominado *tethering* (desplazamiento lateral y apical de los músculos apicales).

Por otro lado, la esfericidad del VI disfuncionante, además de contribuir a la migración funcional de los músculos papilares, dilata mucho más el anillo mitral, dificulta la correcta aposición de las valvas (fuerzas de cierre) y disminuye el dp/dt, parámetro ecocardiográfico que evalúa la contractilidad cardiaca. Por añadidura, anomalías regionales y globales de los segmentos miocárdicos dificultarían el normal funcionamiento de la válvula.

En un VI dilatado, el ORE de la IM presenta un patrón bifásico que depende de las dimensiones del anillo mitral y la presión transmitral durante la sístole. Ver **Figura 3**. Al inicio de la sístole, la presión de un ventrículo disfuncionante, en el contexto de un anillo mitral dilatado, no alcanza niveles óptimos, por lo que prevalecen las fuerzas de tensión y aparece la IM precoz

(*early systolic peak of regurgitation flow*). En mesosístole el gradiente de presión transmitral alcanza su pico y las dimensiones del anillo mitral, así como la tracción de las valvas disminuyen, resultando en un ORE menor. Durante el llenado auricular y el periodo de relajación isovolumétrica las presiones a través de la VM se incrementan de forma anticipada, el anillo aumenta de tamaño y de nuevo aumenta el *tethering force*, apareciendo entonces la IM telesistólica (*late systolic peak of regurgitant flow*).

La importancia del comportamiento de la IM funcional queda reflejada en un estudio reciente¹⁰⁵ en el que se ha demostrado que la TRC influye en ambos componentes, pero sobretodo en la IM protosistólica. Se postula que la respuesta a corto plazo está relacionada con la mejora de la contracción del VI (aumentan las presiones de llenado, el dp/dt y la contracción del anillo mitral) y el restablecimiento de las presiones transmitrales durante la sístole.

El remodelado ventricular inverso, más tardío en el tiempo, actuaría en el reposicionamiento de los músculos papilares, la reducción en la dimensión del anillo mitral y la geometría del VI, lo cual explicaría el balance en las fuerzas de cierre y tracción de la VM y la reducción o desaparición de la IM telesistólica.

Figura 3. PATRON BIFASICO DE LA IM FUNCIONAL

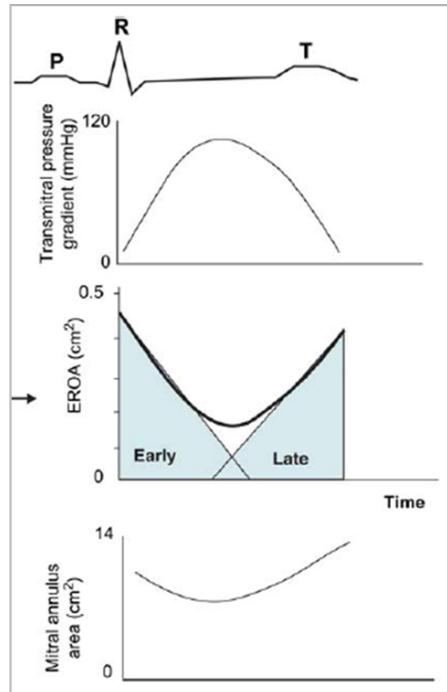
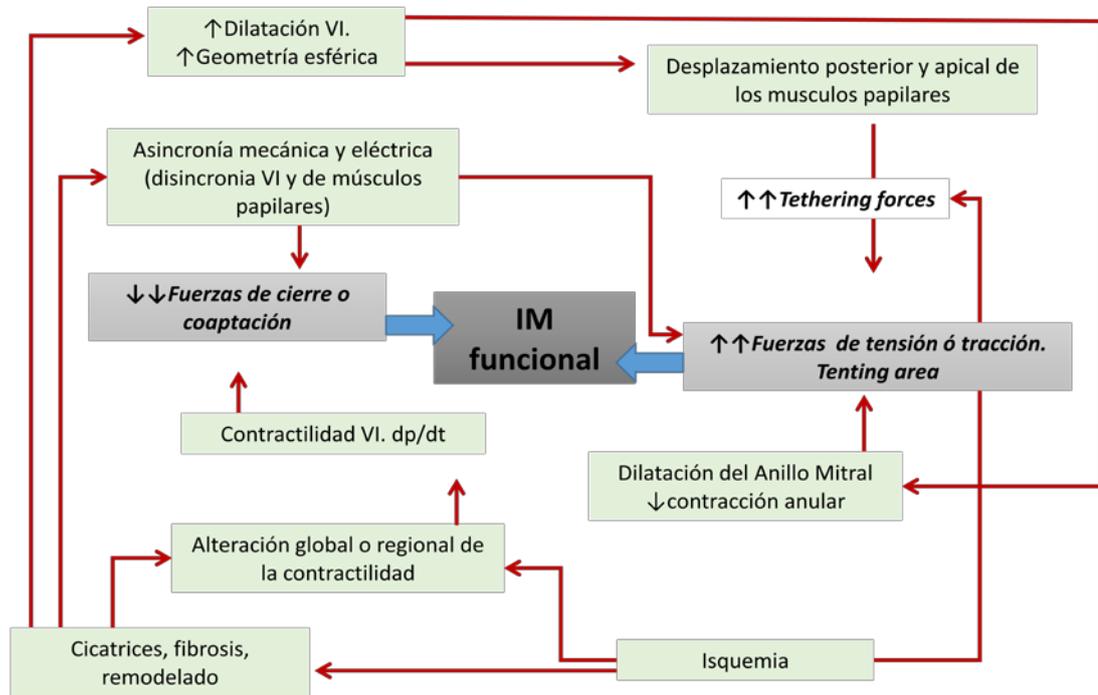


Figura 3. En los pacientes con IM funcional es frecuente hallar el patrón bifásico del ORE durante la sístole, determinando un componente protosístolico y otro telesístolico.

Un concepto relativamente reciente, la disincronía del ventrículo y de los músculos papilares, asociada a la prolongación del QRS (asincronía eléctrica) características en este tipo de pacientes, completarían el complicado mecanismo fisiopatológico, empeorando tanto las fuerzas de tensión como de cierre^{98,106-111}. Ver **Figura 4.**

Figura 4. FISIOPATOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA MITRAL FUNCIONAL ⁸⁶



Según Comín et al⁸⁶, entre todas las alteraciones geométricas que coexisten en el corazón insuficiente y que implican un fenómeno de remodelado ventricular (dilatación ventricular izquierda, disfunción aislada de los músculos papilares, cambios en la geometría del ventrículo, alteración de la motilidad regional, dilatación del anillo mitral) parece que sólo los cambios en la forma del ventrículo izquierdo desempeñan un papel primario en la aparición de la regurgitación mitral funcional.

Sin embargo actualmente se postula que la variable más importante para el desarrollo de este tipo de regurgitación mitral, es la disincronía, especialmente de los músculos papilares (PMD o *papillary muscle dyssynchrony*). Soyama et al¹¹² demostraron, con técnicas ecocardiográficas de *strain rate* (deformación de la fibra muscular mediante doppler tisular), que las diferencias temporales entre la contractilidad del músculo lateral respecto al medial se relacionaba con la IM funcional.

Así mismo, Agricola et al¹¹³ asociaron los índices de deformación mitral (el *tenting* mitral sistólico y la contracción del anillo mitral), el remodelado global (índices de esfericidad entre otros) y parámetros de disincronía regional (medidos mediante Doppler tisular) con el orificio regurgitante efectivo (ORE) de la IM funcional.

Con la modalidad ecocardiográfica 2D *speckle-tracking* (velocidad de deformación en el tiempo) podemos identificar el comportamiento mecánico del miocardio y de la musculatura papilar en todo su espectro geométrico, siendo una medida ángulo-independiente^{114,115}.

En estudios muy recientes se ha analizado la disincronía con la DVI y su repercusión en la regurgitación mitral. Tigen et al¹¹⁶ obtuvieron una clara relación entre la disincronía de los músculos papilares (*papillary muscle systolic dyssynchrony (DYS-PAP)*) y los diferentes grados de insuficiencia mitral. Un valor *DYS-PAP* de más de 30 ms predice una regurgitación al menos moderada-severa, con una sensibilidad del 85% y especificidad del 87% (área bajo la curva ROC 0.897, $p < 0.0001$). El único predictor independiente de IM funcional fue, precisamente, la medición *DYS-PAP*.

La limitación de la capacidad de esfuerzo es una característica de la IC, que varía directamente según la gravedad de la enfermedad. La fatiga muscular y la disnea de esfuerzo son los síntomas más comunes de la intolerancia al ejercicio.

Existen múltiples estudios que combinan la medición del consumo máximo de oxígeno con el estudio ecocardiográfico en reposo en un intento de identificar los factores determinantes de la intolerancia al ejercicio¹¹⁷⁻¹²⁰.

La IM secundaria contribuye a limitar mucho más la capacidad funcional. Por tanto, no se la debe considerar como un epifenómeno aislado en la miocardiopatía dilatada¹²¹⁻¹²⁷, sino como un objetivo terapéutico dado su repercusión clínica.

Por último, la presencia de una IM significativa tiene implicaciones pronósticas y se asocia a una alta tasa de mortalidad en los pacientes con IC, cualquiera que sea su etiología, especialmente en clase funcional avanzada, DVI y dilatación de cavidades ventriculares^{89,91-93,128-132}.

Hasta hace unos años la cirugía valvular era la única opción de tratamiento, y no siempre ofrecía buenos resultados, ya que el subgrupo de pacientes con DVI y severa dilatación ventricular suelen presentar muchos de los factores que predicen una reparación fallida (acinesia ventricular, distancia interpapilar > 20mm, altos índices de esfericidad o diámetros telediastólico ó telesistólico incrementados > 65/51 mm)¹³³. Es posible que en un futuro, se pueda manejar la IM funcional con un dispositivo resincronizador. Sin embargo, se requieren más estudios para verificar esta hipótesis.

1.5. TRC: BASES FISIOPATOLOGICAS

Un breve repaso a la corta historia de la resincronización cardiaca nos sitúa unos 35 años atrás, momento en el cual De Teresa *et al* (*The abstracts of the VIIIth World Symposium on Cardiac Pacing. Vienna, Austria, May 1-5, 1983*) mostraron por primera vez el efecto hemodinámico de la estimulación sincrónica de ambos ventrículos. Posteriormente Cazeau *et al*^{134,135} sugirieron

su aplicación clínica en dos casos de pacientes sin indicación de estimulación permanente, pero con clínica de IC avanzada, en los cuáles se observó una mejoría en su clase funcional y en la FE tras la activación biventricular. Les siguieron comunicaciones de Blanc¹³⁶ Leclercq¹³⁷ Auricchio¹³⁸ Kerwin¹³⁹ y Saxon¹⁴⁰.

Hoy en día la TRC es uno de los principales focos de interés en el campo de la cardiología y especialmente en la electrofisiología y terapia de dispositivos implantables.

¿Y cuáles son los efectos de la *desincronización cardíaca*?

Alrededor de un tercio de la población diagnosticada de IC presenta BRI (bloqueo de rama izquierda). Este porcentaje de pacientes presenta trastornos significativos de la conducción eléctrica intraventricular o interventricular, y se dispone de una amplia evidencia de que la mortalidad aumenta (incluso en su modalidad de muerte súbita) de forma directamente proporcional a la duración del complejo QRS; además, la función ventricular empeora cuánto más ancho es el complejo QRS¹⁴¹⁻¹⁴⁷

Se barajan cuatro tipos diferentes de asincronía resultantes de la pérdida de contribución auricular a la sístole ventricular y la heterogeneidad de esta última en relación a los trastornos de conducción intraventricular, especialmente el bloqueo de rama izquierda (BRI).

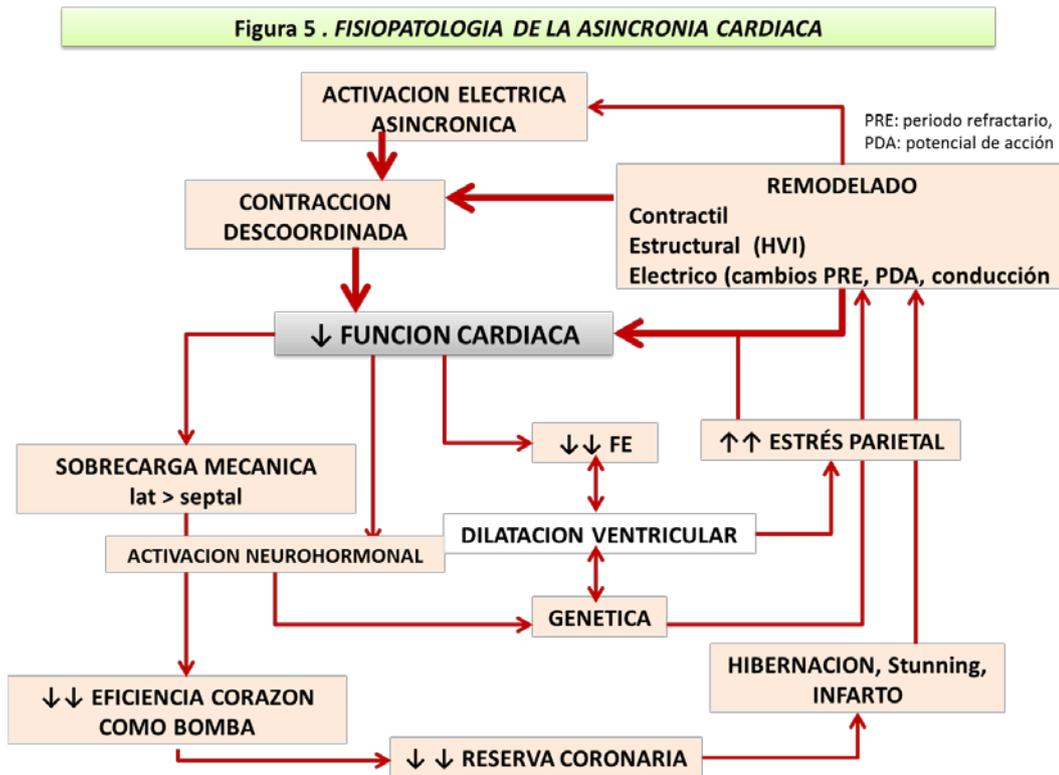
El retraso de la conducción aurículo-ventricular ó **asincronía AV** (acrecentada por el uso de betabloqueantes en la IC) retrasa la contracción ventricular produciéndose un alargamiento de los tiempos isovolumétricos (de contracción y relajación) y disminuyendo así la contribución auricular al llenado ventricular. La válvula mitral queda semiabierta al final de la diástole (insuficiencia mitral telediastólica) y se produce un acortamiento diastólico con

incremento de la presión de la aurícula izquierda y aumento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

La gran mayoría de pacientes con BRI presentan un movimiento septal paradójico que contribuye a la denominada **asincronía interventricular** que condiciona una demora en la contracción del VI respecto a ventrículo derecho (VD). El septo y el VD se activan antes y homogéneamente, mientras que la pared lateral o posterolateral lo hace mucho más tarde dificultándose así la mecánica ventricular y su efectividad en el gasto cardíaco global.

La **asincronía intraventricular e intraparietal** aunque menos estudiadas y más difícilmente objetivables, se presuponen como las más trascendentes e importantes, siendo, en el momento actual, uno de los principales focos de estudio en este tema. El propio trastorno de la conducción en el haz de his-Purkinje participa activamente en el rendimiento de la cavidad ventricular, de forma que las presiones telediastólicas no se adaptan óptimamente y la apertura de las sigmoideas se retrasa; disminuye el volumen de eyección, la contractilidad cardíaca y con ello la FE. Aparecen las denominadas contracciones postsistólicas que consumen una gran cantidad de energía sin efectividad alguna y deterioran aún más la función diastólica y, por último, se afectan los músculos papilares (favorecido por el retraso en la contracción de la pared lateral) generando una regurgitación mitral que contribuye a empeorar el dP/dT (parámetro ecocardiográfico de disfunción ventricular izquierda), disminuir el gasto cardíaco y aumentar el estrés parietal.

La alteración eléctrica y sus consecuencias mecánicas y hemodinámicas son la causa principal del remodelado ventricular, pero su fisiopatología es multifactorial. La **Figura 5** muestra la complejidad e interrelación de los diversos procesos implicados.



Actualmente se está trabajando en la expresión genética individual del remodelado. Existen genes específicos que caracterizan y modulan el comportamiento de la matriz extracelular y los miocitos. En el trabajo de Zhang et al¹⁴⁸ se demostró que una semana de estimulación ventricular en el corazón del ratón, activaba 18 de los 22.000 genes mapeados. Siete de ellos estaban implicados en funciones de distensibilidad, remodelado de matriz extracelular y diferenciación de células madre “stem cell” hacia miocitos o fibras de Purkinje. Asimismo, en un modelo canino se ha visto que la estimulación rápida biventricular reduce el remodelado intersticial, la expresión del factor de necrosis tumoral (alpha) y la apoptosis celular respecto a la estimulación auricular aislada¹⁴⁹

Reforzando estos resultados, recientes estudios realizados en humanos demuestran cambios en la expresión genética que favorecen la función contráctil y disminuyen la hipertrofia ventricular tras varios meses de resincronización^{150,151}.

Un concepto relativamente reciente es el denominado “*remodelado eléctrico*”. Spragg *et al*¹⁵² investigaron los efectos eléctricos en corazones crónicamente asíncronos en contexto de BRI y observaron que la pared lateral presentaba mayor duración del potencial de acción y los períodos refractarios también estaban más prolongados respecto a la pared septal. Asimismo, en este caso en corazones caninos, Jeyarag *et al*¹⁵³ demostró que existía un comportamiento eléctrico diferente dependiendo de la zona de activación.

Tras 4 semanas de estimulación artificial sobre el VD (BRI inducido) se vio que en la región septal, más precoz en la contracción, el potencial de acción era más corto que en la pared lateral, donde la velocidad de conducción estaba disminuida. Además se pudo establecer una distribución espacial del potencial de acción en función de la cronología contráctil.

Estos autores presentan un concepto hasta el momento desconocido, que es el llamado “*feedback mecánico-eléctrico*” que se define como la repercusión eléctrica (*remodelado eléctrico*) de la sobrecarga mecánica, diferente en cada punto regional, sin olvidar que dicha sobrecarga mecánica es consecuencia, a su vez de los trastornos de conducción ventriculares.

En base a todo lo descrito, se postula que la causa más probable de la disminución de la morbimortalidad tras la TRC sea precisamente la reversibilidad de algunos de los parámetros de remodelado, así como los cambios en la hemodinámica ventricular y valvular; sin embargo todavía no se conoce suficiente de este proceso y muchas cuestiones siguen sin respuesta en la actualidad^{154,155}

Se han descrito diversos mecanismos que podrían explicar el resultado de la TRC:

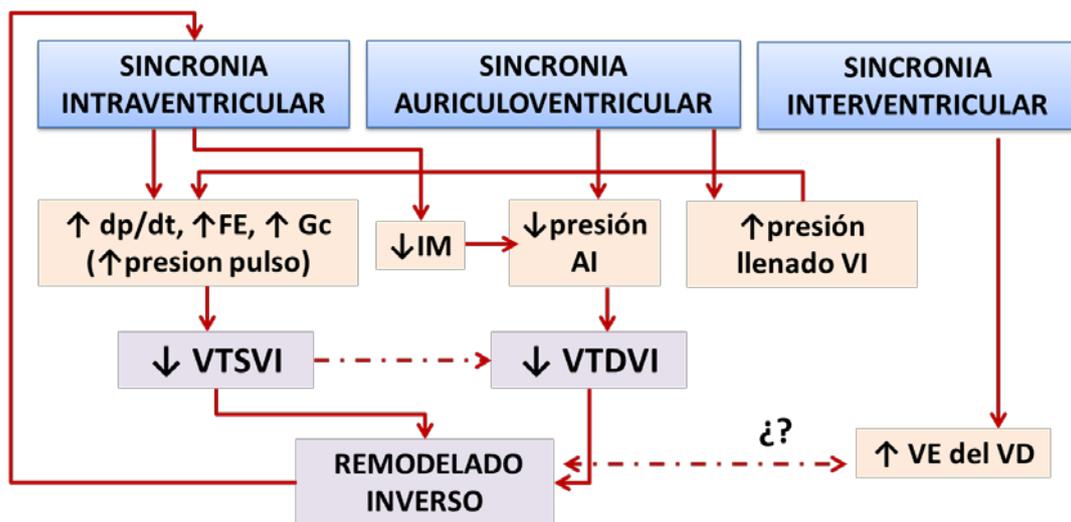
En primer lugar, al *re-sincronizar* se incrementa el tiempo de llenado ventricular izquierdo y las presiones telediastólicas se normalizan.

Sabemos que el BRI retrasa la activación ventricular pero no la activación auricular. Por ello, al coincidir el llenado ventricular pasivo con el activo de la contracción auricular se reduce el flujo sanguíneo transmitral total y también la precarga. La estimulación del ventrículo izquierdo permite el adecuado decalaje temporal AV, y con ello la consecuente mejora hemodinámica.

Un segundo mecanismo sería la disminución de la discinesia septal y mejora en el “desajuste cronológico” que existe cuando el septo se aleja de la pared ventricular durante la sístole (el movimiento paradójico de la pared septal reduce la aportación del septo al volumen latido del ventrículo izquierdo).

Por último, la reducción de la insuficiencia mitral, tanto la IM funcional, ya abordada en profundidad previamente, como la IM presistólica, podrían contribuir de forma importante a la mejoría global tras la TRC. La denominada IM presistólica, hallazgo relativamente frecuente en pacientes con asincronía mecánico-eléctrica, DVI y dilatación de cavidades izquierdas, condición una activación retrasada al músculo papilar y por ello una disfunción mecánica del mismo, afectando la correcta coaptación de las valvas. Estimulando el ventrículo en seno coronario se produce una activación más temprana del músculo papilar, minimizando así el grado de regurgitación. Los mecanismos de mejora tras la TRC se observan en la **Figura 6** (modificado por Yu CM et al¹⁵⁶)

Figura 6 . MECANISMOS PROPUESTOS DE MEJORA TRAS TRC



Gc: gasto cardiaco, VTDVI/VTSVI: volúmenes telediastolico y telesistolico del VI, VE: Volumen eyectivo, IM: Insuficiencia mitral, dp/dt: medida ecocardiográfica que evalúa la contractilidad del VI

1.6. EVIDENCIA CIENTIFICA

Diversos estudios realizados en los últimos años han ido apoyando la utilización de la TRC en la IC con disfunción severa de la FE del VI.

1.6.1. DAI respecto a DAI-TRC. Impacto de la TRC

1.6.1.1. La TRC en los síntomas y tolerancia al ejercicio

(Ver **Tabla 6**)

Son múltiples los ensayos que entre sus objetivos se evaluó el impacto de la TRC en la sintomatología y la capacidad para realizar ejercicio físico¹³⁻³⁰.

El MUSTIC^{19,25} y el MIRACLE¹⁴ valoraron, entre otras variables, la respuesta al ejercicio (consumo pico de Oxígeno (pVO₂)) y la calidad de vida a través del test de los 6 minutos y el cuestionario MLHFQ (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*). Algunos ensayos fueron diseñados para evaluar, además, la capacidad funcional mediante la escala universal de la NYHA (ver **tabla 4**). Muy pocos estimaron globalmente la respuesta clínica funcional a través del score propuesto por Milton Parker (MIRACLE¹⁴ y MIRACLE-ICD³⁰).

Prácticamente todos ellos demostraron que la TRC mejoraba la tolerancia al ejercicio y la capacidad funcional en un tiempo relativamente corto (entre 3-6 meses tras el implante del dispositivo). La evaluación de dicha mejoría se ponía de manifiesto a través de los cuestionarios sobre la salud percibida que rellenaron todos los pacientes incluidos.

El CARE-HF²⁰ y el COMPANION¹³, pese a estar enfocados principalmente para el análisis de morbi-mortalidad cardiovascular, también evidenciaron que la TRC mejoraba la clínica, la capacidad para el ejercicio físico y la calidad de vida.

Además, se observó un incremento en la presión arterial sistólica en aquellos pacientes sometidos a estimulación biventricular, por los efectos sobre la hemodinámica cardíaca, de forma que, podría ser factible el ajuste “*in crescendo*” de dosis de fármacos esenciales para el manejo y optimización de la IC.

1.6.1.2. La TRC en la morbilidad y mortalidad de la IC

(Ver **Tabla 6**)

Respecto a la morbilidad cardíaca, en el MUSTIC-SR¹⁹, solo el 10,3 % (3/29) de los pacientes que llevaban un resincronizador ingresaron por IC respecto al 31 % (9/29) sin TRC. Similares resultados se observaron en el MIRACLE¹⁴ (HR = 0.50 a favor del grupo sometido a TRC, p= 0.02).

Sin embargo, hubieron ensayos con resultados contrapuestos: ni el CONTACK-CD²² ni el MIRACLE-ICD³⁰ mostraron diferencias significativas respecto a las descompensaciones e ingresos por IC.

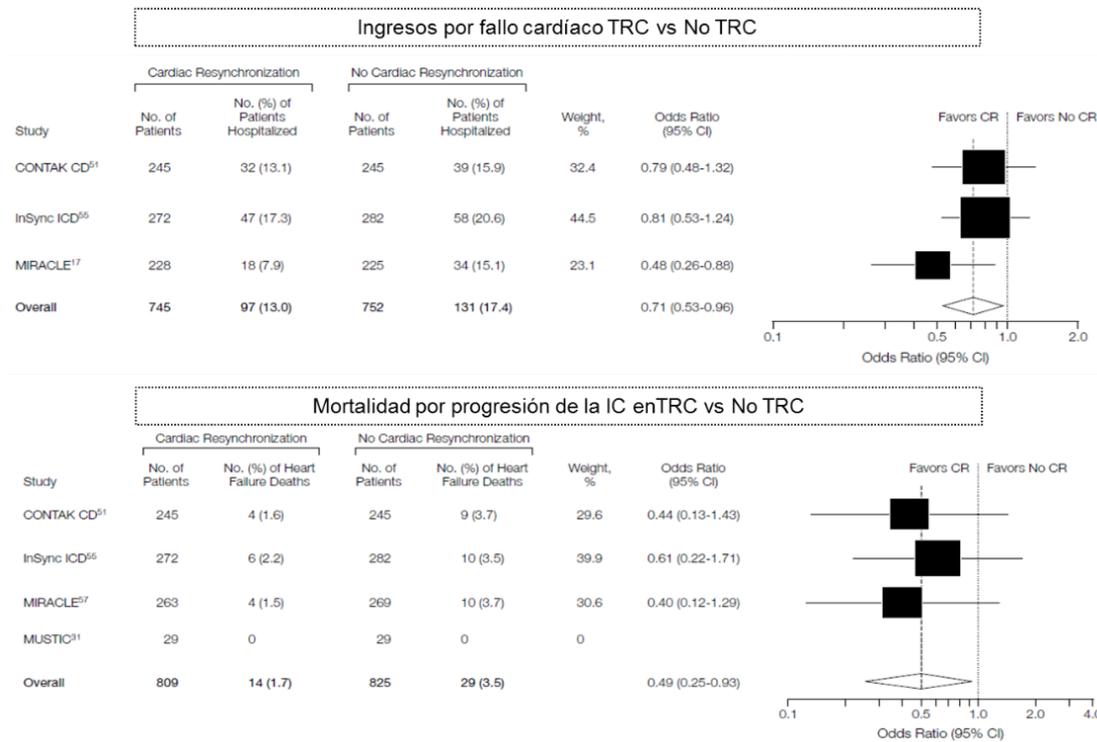
Los primeros datos que apoyaban una reducción en la morbimortalidad cardiovascular fueron aportados en el 2003 por un metaanálisis, con un total de 1634 pacientes, realizado por Bradley et al¹⁸, que incluyó los estudios CONTAK CD²², InSync ICD³⁰, MIRACLE¹⁴ y MUSTIC^{19,25}. Las características basales de los 4 estudios fueron similares: edad media comprendida entre los 63 y 66 años y una FE media entre 21 y 23%.

La mayoría de los pacientes incluidos eran varones con clase funcional basal de la NYHA III-IV. En el MUSTIC¹⁹ solo el 37% de los pacientes presentaban IC secundaria a cardiopatía isquémica contrariamente a lo que ocurría en los 3 estudios restantes cuyo porcentaje fue mayor. Los

resultados indicaban que la estimulación biventricular, comparada con el grupo control (tratamiento médico aislado), reducía la mortalidad por progresión de la IC un 51%, (OR = 0.49) y la hospitalización por fallo cardíaco un 29%. (OR = 0.71). Se demostró una tendencia significativa a la disminución de la mortalidad total a favor de la TRC (OR = 0.77).

Ver **Figura 7**

Figura 7
EFEKTOS DE LA TRC vs TRATTO MEDICO. Bradley et al ¹⁸



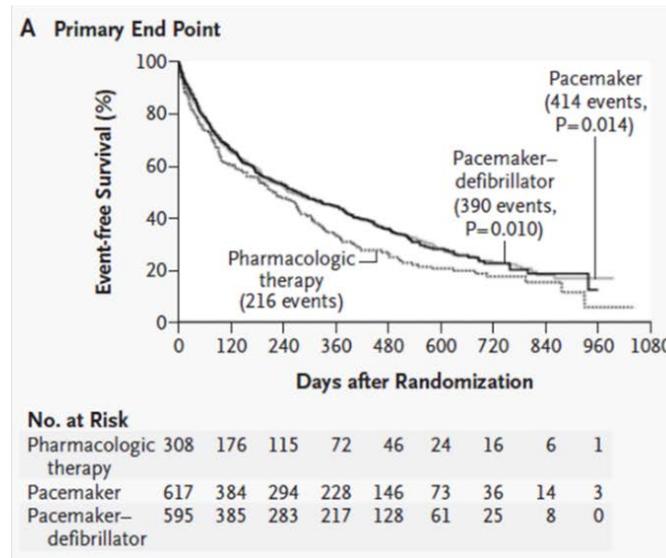
Pese a los resultados del estudio, tuvimos que esperar el desenlace de dos grandes ensayos diseñados exclusivamente para valorar la morbimortalidad tras la terapia de resincronización: CARE-HF²⁰ y COMPANION¹³.

En el COMPANION Trial (The Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure)¹³ 1,520 pacientes se siguieron durante 15 meses y todos habían presentado un episodio de IC los últimos 12 meses previos a la inclusión. En situación de estabilidad clínica y con criterios establecidos (pacientes en ritmo sinusal con IC de cualquier causa (isquémica y no isquémica), clase funcional III ó IV de la NYHA, DVI con FE \leq 35% y asincronía eléctrica (QRS de al menos 120 ms o más e intervalo PR de \geq 150 ms) se aleatorizaron a marcapasos biventricular (M-TRC), DAI con capacidad para resincronizar (DAI-TRC) y tratamiento médico optimizado.

El estudio no fue diseñado para comparar los brazos sometidos a la TRC (M-TRC vs DAI-TRC) si no para ver cómo se comportaba la resincronización (con o sin DAI) respecto al grupo sin dispositivo (grupo control).

El objetivo primario (mortalidad u hospitalización por cualquier causa) estuvo presente en el 68 % de los pacientes con tratamiento médico respecto al 56% de los pacientes con TRC (HR = 0.81, p = 0.014; p ajustada = 0.015) y 56% de aquellos con TRC-DAI (HR = 0.80, p = 0.010; p ajustada P = 0.011). Ver **Figura 8**.

Figura 8
Endpoint primario (Mortalidad u hospitalización por cualquier causa en pacientes con TRC (TRC-M ó TRC-D) vs No TRC (Adaptado del COMPANION¹³))



Respecto a los objetivos secundarios, la reducción relativa en términos de la mortalidad u hospitalización por IC fue del 34% en el brazo con M-TRC (HR = 0.66, p = 0.002) y del 40% en el brazo TRC-DAI (HR = 0.60, p = 0.001) respecto al grupo control. La reducción de los eventos fatales y no fatales en los subgrupos sometidos a TRC hizo pensar en el beneficio adicional de los dispositivos en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca.

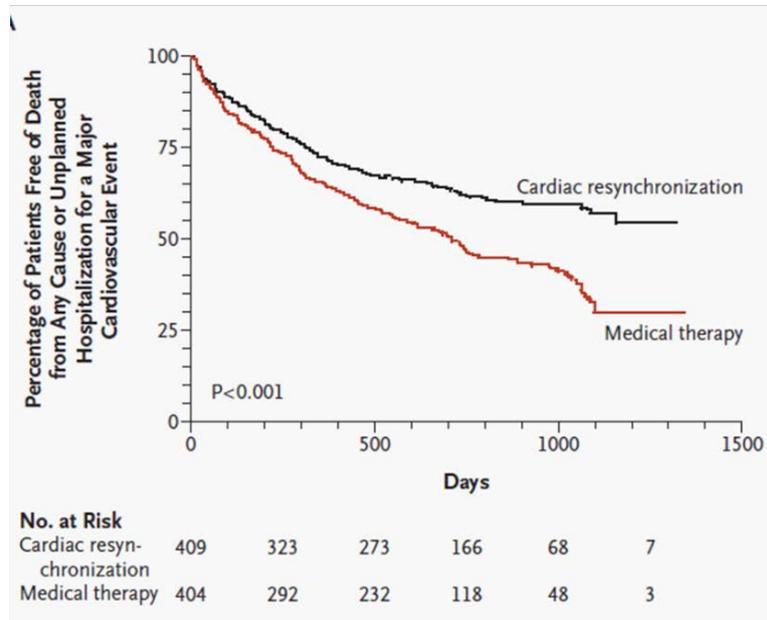
En los pacientes con el dispositivo tricameral, la mortalidad total fue del 12%. En los que llevaban M-TRC fue del 15% y en aquellos con terapia farmacológica fue del 19%. Así, el riesgo relativo (RR) de presentar un evento fatal por cualquier causa (mortalidad total) en el grupo con M-TRC se redujo un 24 % (aunque con tendencia a la significación estadística: HR = 0.7, p = 0.059, p ajustada = 0.004) y los pacientes con TRC-DAI mostraron una reducción del RR del 36%, HR = 0.64, p = 0.003; p ajustada = 0.004) comparado con el tratamiento farmacológico aislado.

El COMPANION¹³ fue, hasta ese momento, el estudio en el que se incluyó a un mayor número de pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD) tratados con estimulación biventricular y en el que se evidenció que la TRC, con o sin desfibrilador asociado, reducía el objetivo primario combinado de mortalidad total y hospitalizaciones por IC.

El segundo gran ensayo clínico cuyo propósito fue demostrar que la TRC disminuía la morbimortalidad en los pacientes con IC y severa DVI fue el CARE-HF²⁰. Un total de 813 pacientes se asignaron a recibir tratamiento médico estándar comparado con la resincronización, sin dispositivo desfibrilador, es decir, se sometieron al implante de marcapasos biventricular (M-TRC).

La mortalidad total a los 12 meses fue del 9,8% en el brazo con TRC y del 12,6% en el grupo control (reducción del riesgo absoluto de mortalidad del 3%). Tras 37,4 meses de seguimiento las cifras fueron del 25% vs 38% respectivamente, lo cual indica una progresiva reducción del riesgo absoluto en los pacientes portadores de M-CRT. Además la muerte por IC era significativamente menor en el grupo con resincronización que aquellos sin dispositivo (HR = 0.55, p = 0.003). Ver **Figura 9**

Figura 9.
Endpoint primario (Mortalidad u hospitalización por cualquier evento CV mayor en pacientes con M-TRC vs No TRC (Adaptado del CARE-HF²⁰))



Respecto a los objetivos secundarios, la TRC también mejoró, significativamente, la mortalidad por cualquier causa (HR = 0.64, $p < 0.002$). Hubieron un total de 252 hospitalizaciones por empeoramiento de la IC: 133 pacientes en el grupo de tratamiento médico (33%) respecto a 122 en el grupo sometido a resincronización (18%) (HR = 0.48, $p < 0.001$).

Además, se evidenció nuevamente una mejora en la calidad de vida según el *Minnesota living with Heart Failure Score* y el *EuroQol EQ-5D Score* y una percepción de la severidad de los síntomas menor (Clase funcional de la NYHA) a los 90 días de seguimiento con una $p < 0.001$ respectivamente.

El CARE-HF²⁰ despertó un debate, todavía vigente: ¿era la TRC por sí misma suficiente para reducir la mortalidad en este grupo selectivo de pacientes? Teniendo en cuenta que la población que padece IC con trastorno de la conducción tipo BRI y severa disfunción ventricular tiene una alta probabilidad de presentar MS (muerte súbita), resulta lógico preguntarse qué papel juega el desfibrilador-resincronizador respecto al marcapasos biventricular en prevención primaria.

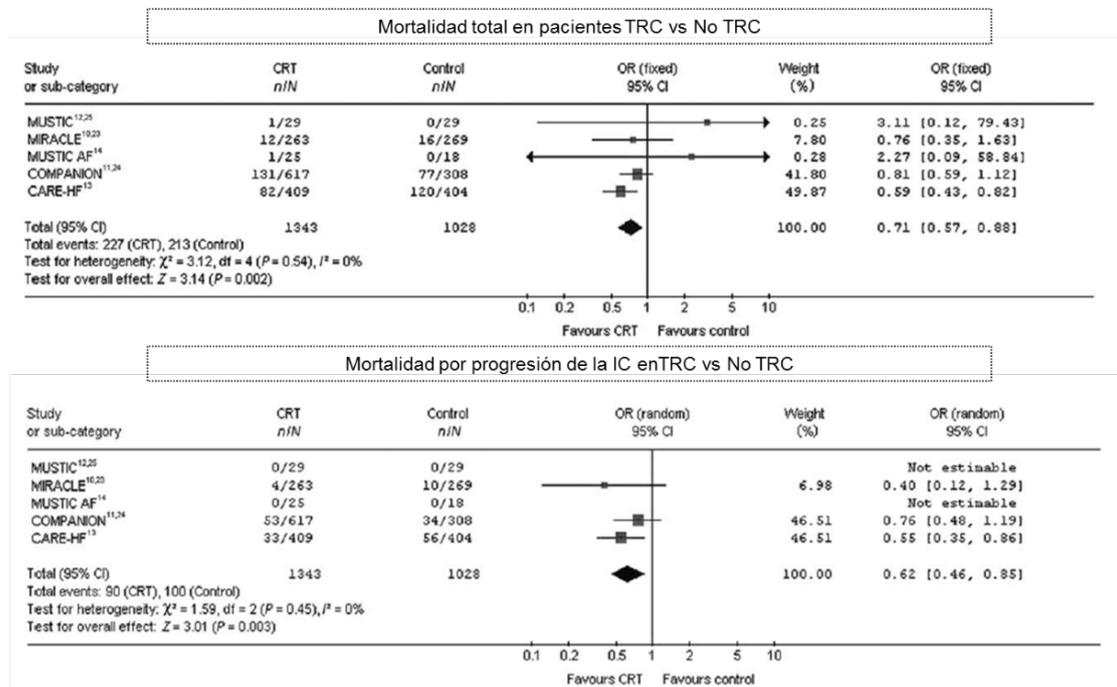
Cleland *et al*²⁰ observaron que el 7,8% de los pacientes en el grupo M-TRC murieron súbitamente respecto al 13,4% en el grupo control (HR = 0.54; p = 0.006). Los autores concluyeron que la TRC reduce la incidencia de MS, probablemente por reversión del remodelado estructural que se observa ya desde los primeros 3 meses postimplante y que según los resultados, se mantiene al menos durante un período de 2 años.

De acuerdo a los resultados del COMPANION¹³, la adición del desfibrilador, mejoraría todavía más la supervivencia, aunque todavía no hay ningún ensayo clínico randomizado específicamente diseñado para este fin concreto (comparación MP-TRC vs DAI-CRT). Es importante resaltar que el número de pacientes con DVI de origen isquémico en el CARE-HF²⁰ fue significativamente mayor que en el COMPANION¹³ (41 vs 54 % para los grupos M-TRC) y que la FE media fue mayor en el primero (25 % vs 20 %).

Por último, Rivero-Ayerza¹⁵⁷ aportó datos globales muy similares unos años después (2006) a través de un meta-análisis en el que se incluyeron el estudio CARE-HF²⁰, COMPANION¹³, MIRACLE¹⁴, MUSTIC^{19,25} y el MUSTIC-AF²⁴.

La TRC reduce la mortalidad total, de forma significativa en un 29% (odds ratio (OR = 0.71) y en un 38% la mortalidad por progresión de la IC (OR = 0.62) respecto a la terapia médica optimizada en pacientes con IC, severa disfunción ventricular izquierda y clase avanzada de la NYHA. Ver **Figura 10**

Figura 10
EFECTOS DE LA TRC vs TRATTO MEDICO. Rivero-Ayerza¹⁵⁷



La **tabla 6** muestra un resumen de los estudios de mayor relevancia respecto al impacto de la TRC en la calidad de vida y en la supervivencia de los pacientes con IC, clase funcional III-IV de la NYHA y severa DVI.

TABLA 6

TRC (con o sin DAI) en la calidad de vida y el pronóstico en pacientes con IC, clase funcional avanzada y disfunción de VI.

ESTUDIOS TRC/control	ENDPOINTS	RESULTADOS
MUSTIC-SR¹⁹ 2001. 58/67 No DAI	1º: 6 MWT, MLHFQ 2º: Hosp	La TRC mejora el test 6 min en 23% (73 m), p<0.001 y mejora la puntuación del MLHFQ el 32% (13,6 puntos), p<0.001. <i>M-TRC reduce hosp (ingresos IC: 10,3 % (TRC) vs 31 % (sin TRC))</i>
MIRACLE¹⁴ 2002 n=228/225 No DAI	1º: clase NYHA, 6 MWT, MLHFQ, pVO2. 2º: (entre otros) hosp por IC	NYHA: TRC mejora en el 68%, sin cambios 30% y el 2% empeoran respecto al 38%, 58% y 4% respectivamente en el grupo control (p<0.001) 6MWT: TRC mejora en 39m respecto a 10m (NS) MLHFQ: La TRC mejora en 18 puntos vs 10 (p=0.02). <i>Hosp por IC (34 ptes (sin TRC) vs 18 (TRC)) HR = 0.50, p=0.02</i>
MUSTIC-AF¹⁵⁸ 2002 (pacientes con FA) n=39 No DAI	1º: 6 MWT, MLHFQ, pVO2 2º:Hosp	La TRC aumentó en 18m (p=0.05) y mejora la puntuación del MLHFQ en 4,4 puntos (p=0.05) <i>TRC redujo las hosp en el 70%</i>
CONTAK-CD²² 2003. 490/581 DAI-TRC/control	1º: pVO2, 6 MWT, MLHFQ (remodelado : DTDVI y FE) y mortalidad por todas las causas y combinado (muerte y/o Hosp)	Los pacientes con TRC mejoran el consumo de oxígeno en 0,8 ml/kg/min (p=0.03) y la distancia en el test de los 6 min en 20 m (p=0.043). Mejora del DTDVI y FE (%) <i>No diferencias significativas en morbi-mortalidad.</i>
MIRACLE-ICD³⁰ 2003. 327/187 DAI-TRC on/off (controles)	1º: NYHA, 6 MWT, MLHFQ 2º: (entre otros): tamaño VI y FE, muerte y Hosp	La TRC mejora en 1pto la CF de la NYHA respecto a 0 en grupo control (p=0.007). En el test de los 6 min, mejora 55m vs 50m (p=0.05) y la puntuación en el test MLHFQ es de 17,5 con TRC respecto a 11 puntos en el grupo control (p=0.02) <i>Remodelado y morbimortalidad NS.</i>
COMPANION¹³ 2004. n=1520 617/595/308 M-TRC/ DAI-TRC/control	1º: Mortalidad u hosp por todas las causas. 2º: Mortalidad por todas las causas, muerte u hosp por causa CV o por IC, Test 6 min, calidad vida y clase de la NYHA tras 6 meses	<i>La TRC con o sin DAI reducen el objetivo 1º en un 20% (p = 0.015) y 19% (p = 0.011) respectivamente respecto a los pacientes control con tratamiento médico. La mortalidad por IC se redujo en el grupo TRC-M un 34% (p<0.001) y un 40% en el TRC-D (p<0.001). Respecto a la mortalidad total, en el brazo TRC disminuyó 24% (p=0.059) y en el brazo TRC-D un 36% (P=0.003).</i> El 6MWT aumentó en ~40-45 m en los grupos TRC, (p<0.001) y también en ambos mejoró la CF de la NYHA en un 57-61% vs el grupo control (p<0.001)
CARE-HF²⁰ 2005 409/404 M-TRC (no DAI)/control	<i>Muerte u hosp CV</i> MLHFQ y EuroQoL EQ-5D CF de la NYHA Tras 3 meses	<i>En el grupo con TRC la mortalidad y hosp por causa CV fue del 39% respecto al 55% del grupo control (p<0.001). La mortalidad total fue del 20% vs 30% (p<0.0001).</i> La calidad de vida mejoraba en 10 puntos en el brazo con TRC (p<0.001) y la NYHA aumentó en 0,6 vs control (p<0.001)

Los datos de morbimortalidad están dados en cursiva y rojo.

6MWT:Test de los 6 minutos; m: metros; TRC: Terapia de resincronización cardíaca; DAI-TRC: Desfibrilador tricameral con función de TRC; M-TRC: Marcapasos sin DAI con función de TRC (Marcapasos biventricular); CV:cardiovascular; IC:insuficiencia cardíaca; DTDVI:diámetro telediastólico del VI;FE:Fracción de eyección; Hosp:hospitalizaciones; NS = No significativo; NYHA:New York Heart Association; pVO₂: pico de consumo de Oxígeno; QoL:Calidad de vida (quality of life); MLHFQ:cuestionario sobre calidad de vida (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire); EuroQoL EQ-5D:cuestionario europeo sobre calidad de vida (European Quality of Life-5 Dimensions)

1.6.1.3. La TRC en la función y la estructura cardíacas

Es conocida la importancia que tiene el remodelado en el desarrollo de eventos arrítmicos y en la evolución de la enfermedad y desde finales del siglo XX se ha resaltada la importancia de tratar la hipertrofia y desestructuración celular que aparece en los pacientes con IC. Hoy en día están universalmente aceptados los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, los antagonistas del receptor de la angioensina 2 y los betabloqueanes para el manejo de la IC y los cambios fisiopatológicos y estructurales asociados para la reducción de la morbimortalidad cardíaca.

La reversión del remodelado es un hallazgo presente en muchas publicaciones sobre resincronización cardíaca realizadas en pacientes con IC moderada-severa y trastornos de la conducción^{16,22,28,30,134}. Sin embargo, no todos los resultados son coincidentes: estudios como el MIRACLE-ICD³⁰ englobaron los cambios ecocardiográficos dentro de diversos objetivos secundarios. Este estudio no estaba específicamente diseñado para resaltar la importancia del remodelado inverso en la ralentización del continuum cardiovascular de la IC y consecuentemente, al menos en teoría, reducir la incidencia de eventos o la mortalidad cardiovascular. Así, en el grupo con la TRC en modalidad "ON" se observó una mejora (tendencia a la significación $p = 0.06$) de los volúmenes telesistólico y telediastólico del VI respecto a los pacientes no resincronizados, pero la FE no mostró diferencias entre los grupos.

Pese a estas conclusiones, otros ensayos posteriores^{22,28,134} lograron demostrar la superioridad de la estimulación biventricular en la mejora ecocardiográfica característica del remodelado inverso en los pacientes en clase funcional III y IV de la NYHA.

La consideración de que el remodelado estructural podría detenerse en estadios iniciales de la enfermedad, es un concepto relativamente reciente, que ha conducido a la realización de varios ensayos clínicos y ha animado a la investigación recogida en este trabajo.

1.6.1.4. La TRC en la IC leve

En la actualidad existe la hipótesis de que el actuar precozmente en un grupo muy seleccionado de pacientes con IC leve, podría enlentecer la progresión de la enfermedad, e incluso detener y revertir el remodelado estructural asociado a las fases evolutivas de esta entidad. Dos pequeños ensayos (el CONTAK-CD²² y el MIRACLE ICD II¹⁵⁹) fueron los primeros que incluyeron algunos pacientes para la TRC en fases iniciales de la enfermedad (pacientes con IC, en clase funcional de la NYHA II y severa DVI).

El CONTAK-CD²² fue el primer estudio que evaluó la terapia de resincronización en pacientes con IC leve-moderada. Incluyó 490 pacientes (una tercera parte aproximadamente estaban en clase funcional II de la NYHA) con FE \leq 35%, QRS \geq 120ms e indicaciones convencionales para el implante del DAI.

Se aleatorizaron a DAI-TRC ó DAI sin dispositivo resincronizador. El 84% de la población a estudio eran varones con una edad media de 66 ± 1 , un QRS medio de 158 ± 26 ms y una FE media de $22 \pm 7\%$. La etiología isquémica estuvo presente en el 69% de los pacientes. El objetivo primario se estableció como evento combinado de muerte, hospitalización por IC y taquicardia o fibrilación ventricular (registros intracavitarios o terapias/choques apropiados del desfibrilador) tras 6 meses de seguimiento.

Los objetivos secundarios incluyeron la tolerancia al ejercicio físico, el incremento en la distancia del test de los 6 minutos, la mejoría en la calidad de vida y los cambios en el remodelado ventricular (aumento de la FE y disminución de los volúmenes ventriculares).

Los resultados no mostraron diferencias en el objetivo primario entre ambas cohortes, ni tampoco cuando se estratificó según la clase funcional de la NYHA.

La mayoría de los objetivos secundarios fueron similares en todos los grupos funcionales sin embargo los pacientes NYHA II que se sometieron a la terapia con resincronizador redujeron los diámetros telediastólico y telesistólico en mayor proporción que aquellos sin TRC (DTDVI: -2.4 ± 0.8 vs 0.0 ± 0.8 cm; $p = 0.02$ y DTSVI: -3.2 ± 0.8 vs -0.5 ± 0.8 ; $P = 0.014$). Los autores destacaron que la magnitud de cambio observado en pacientes en fases iniciales de la enfermedad era proporcionalmente el doble que el detectado en las clases funcionales avanzadas.

Pese a las limitaciones (cambios en el protocolo, cambios en la clasificación de la NYHA entre la fase de enrolamiento y la randomización y la brevedad del seguimiento) el CONTAK-CD²² se considera el primer estudio que demuestra el probable efecto de la resincronización respecto al remodelado inverso en pacientes con IC leve.

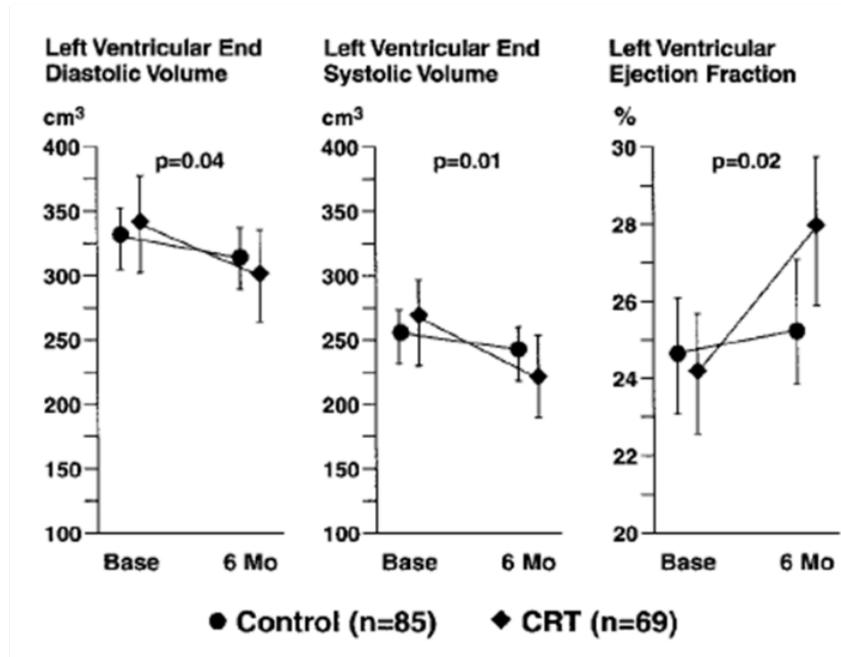
Un año después, en el 2004, Abraham *et al*¹⁵⁹ confirmaron dichos hallazgos y demostraron que el remodelado inverso también estaba presente en las fases iniciales de la enfermedad. El MIRACLE-ICD II¹⁵⁹ fue el primer ensayo realizado exclusivamente sobre pacientes con clase funcional II. 186 sujetos todos ellos con tratamiento óptimo para la IC, FE $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 ms e indicación clase I de implante de DAI fueron randomizados para implante de DAI-TRC o DAI sin TRC.

El objetivo primario era un parámetro de actividad física, el consumo de oxígeno (Pico VO₂) y como objetivos secundarios se incluyeron la clase NYHA postimplante, calidad de vida, test de los 6 min, volúmenes ventriculares y FE global. El 89% de la población eran varones con una media de edad de 63 ± 12 años, una anchura media del QRS de 165 ± 24 ms y una FE media de 24,5 ± 6.6%. El 57% de los pacientes presentaban etiología isquémica.

Respecto al consumo de oxígeno, no hubo cambios en los pacientes con IC leve ya fueran portadores de DAI solo o con resincronización tras 6 meses de seguimiento (si bien es difícil demostrar una mejor aptitud física en pacientes definidos por su buena capacidad para el ejercicio).

Sin embargo, aquellos sometidos a TRC presentaron mejoría de su clase funcional (-0.18 ± 0.61 vs 0.01 ± 0.63; P = 0.01), de los volúmenes telediastólico (-41 ± 62 vs -16 ± 62 mL; p = 0.04) y telesistólico (-42 ± 77 vs -14 ± 57 mL; p = 0.01) así como de la FE del VI (3.8% ± 8.0% vs 0.8% ± 6.2%; p = 0.02) comparado con el grupo control. No hubo diferencias en eventos arrítmicos o mortalidad. Ver **Figura 11**

Figura 11.
Cambio en los parámetros ecocardiográficos tras la TRC
(Adaptado del MIRACLE-ICD II¹⁵⁹)



Los pacientes incluidos en los estudios MIRACLE-ICD³⁰ y MIRACLE-ICD II¹⁵⁹ presentaban similares dimensiones ventriculares y FE, lo cual indica que el remodelado patológico también está presente en fases iniciales de la enfermedad. Pero los pacientes incluidos en el MIRACLE-ICD II¹⁵⁹ tuvieron mayor grado de reducción en los volúmenes y más incremento proporcional de la FE respecto a aquellos en clase funcional III-IV del MIRACLE-ICD³⁰.

De nuevo se planteaban evidencias claras sugiriendo la importancia de plantear la TRC lo antes posible para evitar la progresión de la enfermedad.

Naturalmente, los estudios descritos presentaban muchas limitaciones, entre otras que no estaban diseñados con la suficiente potencia estadística para demostrar la disminución de la morbimortalidad cardiovascular y además, se requieren seguimientos más largos para identificar el empeoramiento de pacientes, de por sí poco sintomáticos.

Para solucionar estos inconvenientes, se diseñaron dos estudios cuyo objetivo fundamental era sentar las bases de la TRC en las fases iniciales de la IC (asintomáticos con al menos un episodio de IC diagnosticado previamente y pacientes en CF de la NYHA I-II/IV): El REVERSE (cohorte total a los 12 meses³³ y cohorte europea a los 24 meses³²) y el MADIT-CRT³¹. Recientemente el estudio RAFT³⁴ ha reafirmado y consolidado los resultados de los dos primeros.

El REVERSE³³ fue el primer estudio, prospectivo, randomizado, multicéntrico y doble ciego, que incluyó pacientes tanto de América como de Europa, con clase de la NYHA I. Se evaluó si la adición de la resincronización al tratamiento médico optimizado prevenía o ralentizaba el remodelado patológico e interrumpía la progresión hacia la IC franca.

Los criterios de inclusión eran clase funcional de la NYHA I ó II, duración del QRS ≥ 120 ms, FE $\leq 40\%$ y diámetro telediastólico del VI ≥ 55 mm.

El seguimiento definido y publicado inicialmente fue de 12 meses para el total de los pacientes incluidos en el ensayo, aunque el diseño del estudio predefinía completar un seguimiento de 24 meses para la cohorte europea³².

El objetivo primario fue un combinado de la respuesta clínica, clasificando a los pacientes según empeorasen, mejorasen o no tuviesen cambios. Se utilizó la proporción de pacientes que empeoraron en cada grupo para evaluar este objetivo.

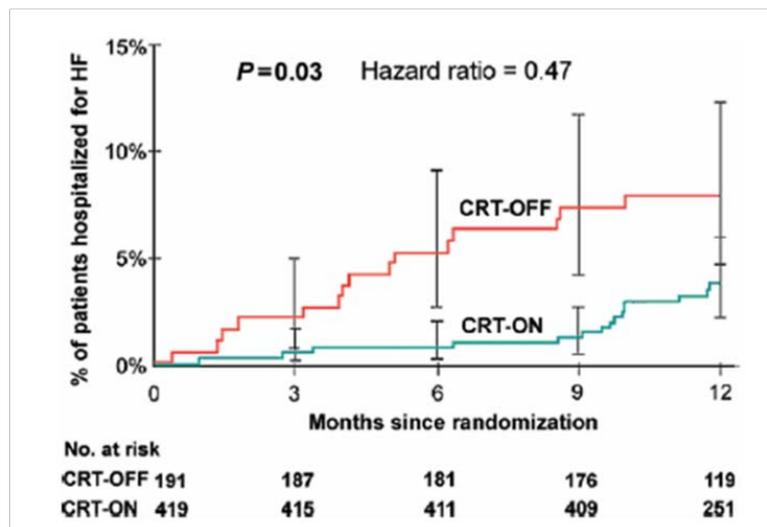
El objetivo secundario fue el cambio absoluto en el índice de volumen telesistólico de ventrículo izquierdo (IVTSVI) comparando el estudio basal y a los 12 meses, (24 meses para la cohorte europea), evaluado por 2 laboratorios de ecocardiografía centralizados e independientes. Un 79% eran varones con una edad media de 62 ± 11 años. La anchura media del QRS fue de 153 ± 22 ms, la FE media de $26 \pm 7\%$ y el porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica previa fue de un 55%.

Estudio inicial a los 12 meses³³

A los 12 meses de seguimiento, los pacientes aleatorizados a TRC-ON (n = 419) sólo empeoraron en un 16% respecto al 21% de los pacientes con TRC-OFF (n = 191), p = 0.10. Lo esencial del estudio fue que el IVTSVI mejoró de forma significativa en el grupo con resincronización respecto al control (-18.4 ± 29.5 mL/m² vs -1.3 ± 23.4 mL/m²; p < 0.0001). Este efecto fue similar tanto en pacientes NYHA I como NYHA II, siendo más evidente en aquellos con etiología no isquémica.

La **Figura 12** muestra que el tiempo hasta la primera hospitalización por IC fue mayor para aquellos con estimulación biventricular con un HR 0.47; p = 0.03). Otros parámetros evaluados (mortalidad, test de los 6 min, calidad de vida y eventos arrítmicos registrados) no fueron significativamente diferentes.

Figura 12
Tiempo hasta la primera hospitalización por IC o muerte en pacientes con TRC-ON vs TRC-OFF. (Adaptado del REVERSE³³)



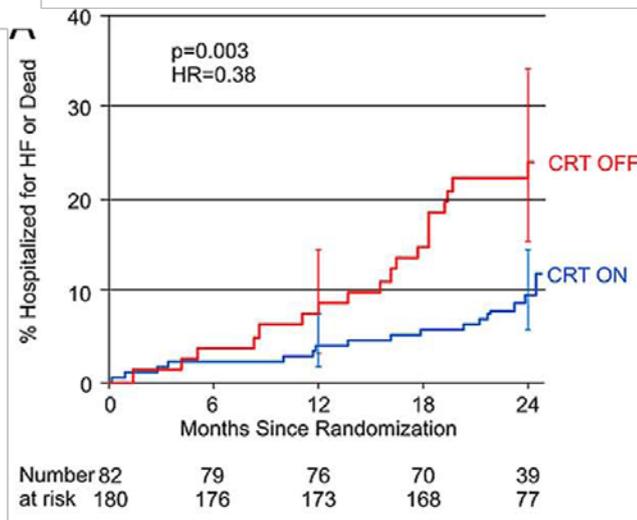
*Cohorte europea*³²

Con los resultados a 12 meses que hemos comentado, el REVERSE³³ era un estudio con resultado negativo para el objetivo primario. Afortunadamente, se había decidido que el estudio no se interrumpiera en ese momento en los centros europeos y que se prolongara un año más. En el seguimiento de la cohorte europea (262 pacientes) fueron randomizados 180 pacientes a TRC respecto a 82 sin TRC.

En este caso, tras un seguimiento de 24 meses, se demostraron diferencias significativas en el objetivo primario (grupo de pacientes con estimulación biventricular 19% respecto el 34% en el grupo control ($p = 0.01$)). Los volúmenes ventriculares disminuyeron una media 27.5 ± 31.8 ml/m en el grupo TRC - ON vs un 2.7 ± 25.8 ml/m en el CRT- OFF ($p < 0.0001$). El tiempo hasta la primera hospitalización o muerte fue mayor en los pacientes sometidos a TRC (hazard ratio: 0.38; $p = 0.003$). Ver **Figura 13**.

Este estudio es el primero en incluir pacientes asintomáticos y en concluir que, la terapia de resincronización, en base a su efecto en la morbimortalidad cardiovascular, debería de ser una opción más que aceptable para pacientes sin clínica, pero con evidencia previa de IC y severa disfunción ventricular con remodelado establecido y asincronía eléctrica.

Figura 13.
Tiempo hasta la primera hospitalización por IC o muerte en pacientes con TRC-ON vs TRC-OFF. (Adaptado del REVERSE, cohorte Europea³²)



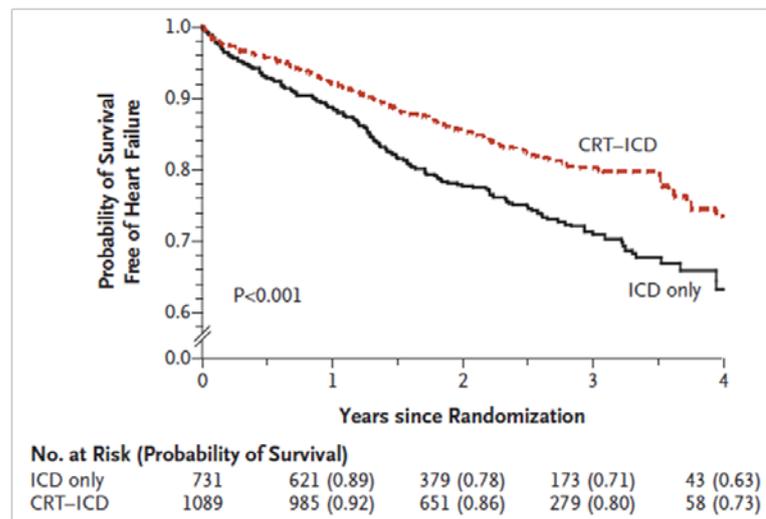
Prácticamente unos meses después, en el 2009, se publicó el estudio MADIT-CRT³¹ que había empezado casi simultáneamente, pero que había incluido más pacientes y planteado un seguimiento superior que el REVERSE³³. El MADIT-CRT¹⁶⁰ incluyó 1820 pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica, FE \leq 30%, anchura del QRS \geq 130 ms y clase funcional NYHA I o II, bajo tratamiento farmacológico óptimo.

Los pacientes se asignaron al azar en una ratio 3:2 a TRC-DAI (1,089 pacientes) o a DAI solo (731 pacientes). El objetivo primario fue la tasa combinada de mortalidad total e insuficiencia cardiaca no fatal. El seguimiento medio fue de 2.4 años. La TRC-DAI se asoció a una reducción significativa del objetivo primario (17.2% vs 25.3%; RR = 0.66, p = 0.001). Ver **Figura 14**.

La superioridad de la terapia de resincronización fue a expensas de una reducción del 41% del riesgo de insuficiencia cardiaca, reducción especialmente evidente en el subgrupo de pacientes con anchura de QRS igual o superior a 150 ms. Además, la estimulación biventricular redujo significativamente los volúmenes VI y se asoció a un incremento de la FE.

La tasa de mortalidad fue baja y no difirió entre los grupos (en ambos se situó en un 3% anual). Los autores resaltan que la terapia combinada TRC-DAI disminuye el riesgo de insuficiencia cardiaca comparada con el DAI aislado, principalmente en aquellos pacientes con FE > 25%, mujeres y QRS de más de 150 ms.

Figura14
.Objetivo primario (Mortalidad ó evento CV no fatal) en pacientes con TRC-DAI vs DAI. (Adaptado del MADIT-CRT³¹)



Recientemente, el estudio RAFT³⁴ cuya principal novedad fue la inclusión de pacientes principalmente en clase funcional II, confirmó los hallazgos previos evidenciados en el REVERSE^{32,33} y MADIT-CRT³¹ acerca del beneficio de la terapia de resincronización respecto al desfibrilador aislado en pacientes con insuficiencia cardiaca, sintomatología leve, disfunción ventricular y QRS ancho.

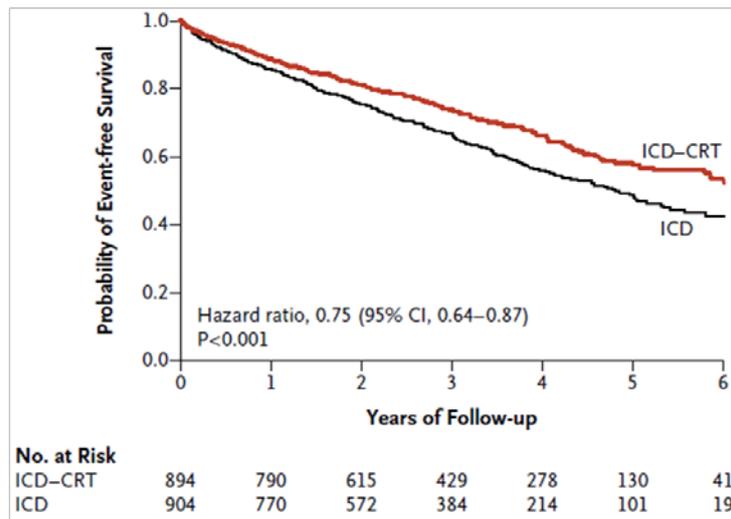
Se incluyeron pacientes en clase II o III con tratamiento médico óptimo, FEVI \leq 30%, etiología isquémica o no isquémica y QRS \geq 120 msec, (o QRS estimulado \geq 200 msec). Los pacientes podían estar en ritmo sinusal o FA/flutter auricular con frecuencias cardíacas controladas (\leq 60 lpm en reposo y \leq 90 lpm durante la prueba de los 6 min). El objetivo primario fue la mortalidad por cualquier causa o la hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Un total de 899 (99,4%) recibieron DAI vs 841 pacientes (94,7%), que recibieron la terapia de resincronización (DAI-TRC). Tras una media de seguimiento de 40 meses, el objetivo primario ocurrió en 297 (33,2%) pacientes en el grupo DAI-CRT y 364 pacientes (40,3%) en el grupo DAI (RR = 0,75, $p < 0,001$). Ver **Figura 15**.

En el grupo DAI-CRT, 186 pacientes fallecieron, en comparación con 236 en el grupo DAI (HR = 0,7, $p = 0,003$), y 174 pacientes fueron hospitalizados por insuficiencia cardiaca, en comparación con 236 en el grupo DAI (HR = 0,68, $p < 0,001$). A pesar de que los pacientes incluidos tenían un QRS superior a 120 ms, el mayor beneficio lo obtuvieron aquellos pacientes con QRS superior a 150 ms, al igual que sucedió en el estudio MADIT-CRT³¹

Por último, destacar que el número de ingresos por complicaciones derivadas del implante fue superior (20% vs. 12,2%) en el grupo DAI-CRT como era de esperar, siendo el procedimiento del implante más laborioso y complejo.

Figura 15 .
Objetivo primario combinado (Mortalidad ó ingreso por IC) en pacientes con TRC-DAI vs DAI.(Adaptado del RAFT³⁴)



Para finalizar este apartado se muestra una tabla con los estudios que comparan el papel de la TRC respecto al dispositivo DAI en la IC leve. (Ver **Tabla 7**)

TABLA 7
Estudios del impacto de la TRC en la IC leve vs DAI bicameral.

ESTUDIOS TRC/control	OBJET 1º	OBJET 2º	RESULTADOS (TRC vs no-TRC)
CONTAK-CD²² 2003 n=490 (NYHA II: 32 (TRC) vs 33 (No-TRC))	Evento combinado: Muerte y hosp IC. TV/FV	Pico O2, Test 6 min. NYHA, calidad vida FE y volúmenes VI	Objetivo 1º: sin cambios Objetivo 2º: La TRC mejoró el consumo de oxígeno en 0,8 ml/kg/min (p = 0.03, la distancia en el Test 6 min en 20 m (p = 0.043), los volúmenes ventriculares (p = 0.001) y la FE (p = 0.02)
MIRACLE-ICD II¹⁵⁹ 2004. n=186 Todos NYHA II	pVO2	Capacidad ventilatoria (Ve/VCO2), Test 6 min. NYHA, calidad vida FE y volúmenes VI	Objetivo 1º: sin cambios Objetivo 2º: 6 MWT (NS). La TRC mejoró el Ve/VCO2 (p = 0.01), la clase NYHA (p = 0.05), la FE (p=0.02) y los volúmenes ventriculares (VTDVI p = 0.01, VTSVI p = 0.04)
REVERSE³³ 2008, n=610 490 (NYHA II: 83% (TRC) vs 84% (No-TRC))	Respuesta clínica: empeoramiento, mejora o sin cambios vs basal	IVTSVI, tiempo hasta hosp por IC, 6 MWT, QOL, TV/FV	Objetivo 1º: sin cambios Objetivo 2º: la TRC mejoró el IVTSVI (-18,4 ± 29,5 ml/m ² vs -1,3 ± 23,4 ml/m ² , p<0,0001) y el tiempo para la primera hospitalización por IC era mayor en los pacientes con TRC-ON (HR 0,47, p = 0.03)
REVERSE³² (EUROPEA) 2009, n=262 (NYHA II: 344 (TRC) vs 159(No-TRC))	Respuesta clínica: empeoramiento, mejora o sin cambios vs basal	IVTSVI, tiempo hasta hosp por IC, test de los 6 minutos, calidad de vida, TV/FV	Objetivo 1º : La TRC enlentece la aparición de hospitalización o muerte (HR: 0.38; p=0.003) Objetivo 2º: el IVTSVI disminuye una media 27.5 +/- 31.8 ml/m en el grupo TRC-ON vs un 2.7 +/- 25.8 ml/m en el CRT-OFF (p < 0.0001)
MADIT-CRT³¹ 2009. n=1820 (NYHA II: 937 (TRC) vs 618 (No-TRC)	Evento combinado: muerte total o eventos por IC	Volúmenes VI FE. 6 MWT Análisis de subgrupos	El objetivo 1º fue menor en el grupo con TRC (17,2% vs 25,3%) HR 0,66, p < 0.001. Aparición de 1er episodio de IC se redujo en 41%. Remodelado inverso tras TRC: los volúmenes VI disminuyeron (VTDVI: 52 vs 15 ml; VTSVI: 57 vs 18 ml) y la FE aumentó (3 vs 11%) p < 0.001 TRC: más beneficio en mujeres y QR S ≥150ms.
RAFT³⁴ 2010, n=1798 (NYHA II: 708 (TRC) vs 730 (No-TRC)	Evento combinado: muerte total y hosp por IC	muerte total, muerte CV, MS, muerte por IC, hosp por cualquier causa, QOL coste económico.	Tiempo hasta la ocurrencia del objetivo 1º mayor en grupo con DAI-TRC (HR ratio, 0.75; IC 95% [0.64 - 0.87]; P < 0.001) La TRC reduce el RR respecto a la mortalidad total un 25%, la mortalidad CV un 24% y la hosp por IC un 32% vs DAI.

6MWT: Test de los 6 minutos; TRC: Terapia de resincronización cardíaca; DAI-TRC: Desfibrilador tricameral con función de TRC; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; VTDVI: volumen telediastólico del VI; VTSVI: volumen telesistólico de VI; IVTDVI/IVTSV: Indices de volúmenes telediastolico/telesistolico de VI; FE: Fracción de eyección; Hosp: hospitalizaciones; MS: Muerte súbita; NS: No significativo; NYHA: New York Heart Association; pVO₂: pico de consumo de Oxígeno; QOL: Calidad de vida (quality of life); Ve/VCO₂: Capacidad ventilatoria

1.6.1.5. La TRC en la IM funcional

La relevancia del comportamiento de la IM funcional en la resincronización cardíaca se ha subrayado en los últimos años y su papel, todavía controvertido en la respuesta clínica, pronóstica y ecocardiográfica de los pacientes con DVI severa es objetivo de estudio en la actualidad. En la Introducción inicial, se han abordado en profundidad los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la regurgitación mitral del paciente con IC y DVI. Existe un desequilibrio entre el área de tensión “*tethering forces*” y las fuerzas de coaptación o cierre en el contexto de un VI remodelado, con mecánica asincrónica y poco contráctil, un anillo mitral dilatado, con desplazamiento de los músculos papilares también asíncronos y una hemodinámica cardíaca con decaje temporal y por ello desfavorable.

Los primeros grandes ensayos multicéntricos con TRC^{14,20} en pacientes con IC avanzada no fueron diseñados para el estudio específico de la IM. Algunos ni siquiera hacen referencia a ello^{13,19,22}. De hecho no definen la cuantificación del grado de IM de forma exhaustiva (en su mayoría utilizan el área de regurgitación o la relación área jet regurgitación /área de la AI como variables cuantitativas), sino que la analizan como objetivo secundario asociado a otros parámetros ecocardiográficos como la FE o las dimensiones ventriculares. Todos ellos demostraron disminución de la IM funcional a favor de la TRC, excepto el InSYnc-ICD³⁰ que no encontró diferencias significativas entre los grupos.

Ya entonces muchos autores se inclinaron a pensar que el papel fundamental de la TRC en la disminución de la IM (*mitral regurgitation*, MR de las siglas en inglés) se relacionaba con el remodelado inverso y la reducción de las dimensiones del anillo mitral. [...] *This reduction in MR has been attributed to LV reverse remodeling, with a secondary reduction in mitral annular diameter and as a consequence restored mitral valve closure, which is a long-term effect of CRT [...]*¹⁶¹

Para conocer mejor la técnica de la resincronización cardiaca se estudió, no solo la probable causa de la reducción del grado de IM a mediano y largo plazo post resincronización, sino también factores predictores y pronósticos asociados a la severidad de la misma^{14,28,29,161-177}.

St John Sutton et al, en un subestudio ecocardiográfico del MIRACLE¹⁴, demuestran que el grupo sometido a TRC disminuye, de forma significativa, el grado de IM a los 3 y 6 meses post implante respecto a la situación basal: a los 3 meses, -2.1 cm² versus 0.1 cm² jet área, $p < 0.01$; a los 6 meses, -2.5 cm² versus 0.5 cm² jet area, $p < 0.001$. Los autores encontraron correlación (aunque débil) entre el comportamiento funcional y clínico con la reducción de la IM: Mejora de la clase de la NYHA ($r = 0,15$; $p = 0.03$), el score en el test de la calidad de vida ($r = 0,14$; $p = 0.03$) y la distancia recorrida a los 6 minutos ($r = - 0,16$; $p = 0.02$).

En el 2007, Madaric et al¹⁷³ relacionaron los índices de remodelado inverso ecocardiográfico con la disminución de la IM no sólo en reposo, sino también durante el ejercicio. Más concretamente, Verhaert et al¹⁶⁹ en el 2012, establecieron una asociación entre la vena contracta (reflejo del grado de IM) y el índice del volumen telesistólico del VI ($p < 0.0001$), pero no de forma inmediata, lo cual confirmaría los resultados precedentes en los que el papel fundamental en la reducción de la regurgitación mitral a mediano-largo plazo es el remodelado ventricular y sus consecuencias en la geometría y el anillo valvular.

No todos los autores han encontrado los mismos hallazgos. Porciani et al¹⁶⁴, no hallaron relación entre la IM y el volumen telesistólico del VI, sin embargo, demostraron la importancia de la asincronía interpapilar (parámetro que se abordará más adelante) como predictor de reducción en la IM tras 6 meses de TRC.

De cualquier forma, conociendo la importancia de la repercusión estructural de la TRC, muchos grupos de investigación empezaron a analizar el papel de la IM funcional como factor predictivo de la respuesta y su repercusión pronóstica para así poder seleccionar al mejor candidato para el implante de un dispositivo biventricular.

Un equipo español¹⁶³ llevó a cabo un exhaustivo estudio sobre las causas de la IM en los pacientes con IC tras 6 y 12 meses post resincronización. De un total de 151 pacientes (edad media 69 ± 9 , hombres: 82%), el 38% presentaban IM significativa.

La reducción media de la regurgitación fue del 18% a los 6 meses y del 38% a los 12. Se demostró que la TRC mejoraba la función sistólica (dp/dt de 508 ± 143 a 700 ± 249 mm Hg, $p < 0.05$) y el volúmen ventricular telesistólico (de 183 ± 77 a 151 ± 50 ml, $p < 0.05$). La denominada *area tenting* (dimensiones del anillo mitral y comportamiento hemodinámico entre ambos músculos papilares) pasó de 3.36 ± 0.98 a 2.78 ± 0.75 cm, $p < 0.05$. Se redujo de forma significativa la severidad de la IM en 28 pacientes (49%). El *área tenting* basal resultó ser el predictor más potente de la reducción de la IM.

Unos años antes, Cabrera-Bueno et al¹⁶⁷ estudiaron a 20 pacientes a los cuales se les implantó un dispositivo resincronizador, todos ellos con MCD idiopática, NYHA III y FE severamente deprimida ($22.7 \pm 6.45\%$). Tras 6 meses de seguimiento hubo una mejora significativa de todos los parámetros ecocardiográficos (índices geométricos de esfericidad, contractilidad, dimensiones ventriculares y FE); se redujo un 33% la presencia de IM respecto a la situación basal. Lo llamativo de este estudio fue que pese a que ambos grupos redujeron la severidad de la IM, sólo los pacientes con IM ligera o trivial pre implante respondieron a la TRC en términos de remodelado inverso.

La existencia de un ORE $< 0,20$ cm² se asoció a una disminución de los volúmenes ventriculares. Así, se consideró éste, el límite de ORE a partir del cual no existe una óptima respuesta a la resincronización cardíaca (Sensibilidad 100%, especificidad 90%). Además, ya se había demostrado que el límite $\geq 0,20$ cm² se asociaban a la falta de respuesta clínica y a peor pronóstico^{162,178,179}.

Este mismo grupo, en 2010¹⁶², se reafirma en los resultados y establece que el valor de ORE $\geq 0,20$ cm² es un factor independiente de persistencia de IM funcional tras la estimulación biventricular.

Díaz-Infante et al¹⁷² estudiaron a 63 pacientes con NYHA II-IV, QRS ≥ 130 ms, FE $\leq 40\%$ y DTDVI ≥ 55 mm y los clasificaron en función de “respondedores” y “no respondedores” a la TRC según la variable combinada de respuesta (ausencia de muerte de origen cardíaco o trasplante y mejoría en el test de los 6 min). Se exigió un aumento de $\geq 10\%$ en la distancia recorrida para considerar la mejoría clínica). La existencia de IM al menos moderada (grado 2-4/4) pre-implante se asoció a ausencia de respuesta tras 6 meses de seguimiento (“no respondedores” 59,7% vs “respondedores” 29,5%, $p = 0.033$).

Hace tan solo un par de años, Di Biasi et al¹⁶⁸ llevaron a cabo un interesante estudio en el que dividieron a 794 pacientes según el grado de IM pre-TRC (grupo 1 (n = 110): sin IM o IM trivial (grado 1/4), grupo 2 (n = 409): IM ligera o moderada (grado 2/4), grupo 3 (n = 275): IM moderada-severa (grado 3-4/4)).

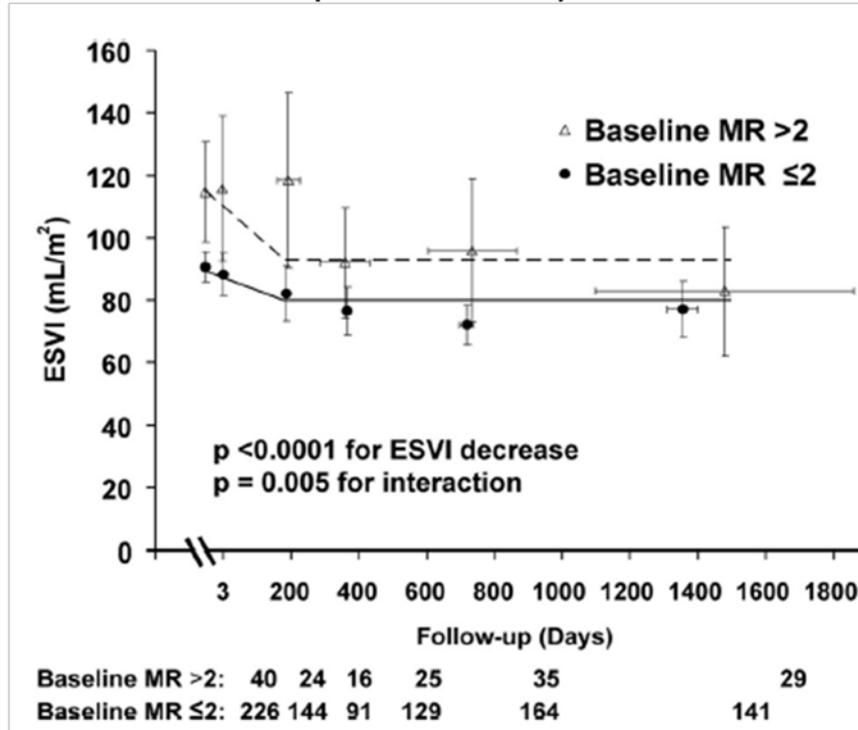
Se observó que el grupo 3 presentaba un mayor número de pacientes que disminuía en ≥ 1 grado su IM previa (63%) respecto a los grupos 1 y 2, $p < 0.001$. Además, la IM basal presentó índices de correlación y regresión significativos, indicando una asociación estrecha entre grados 3-4/4 de la IM y reducción de la misma tras la estimulación biventricular.

Este grupo, sin embargo tuvo una peor respuesta en términos de remodelado inverso y más eventos a lo largo del seguimiento. Los autores concluyeron que la magnitud del remodelado depende del grado de IM funcional basal y que aquellos con grados más severos tienen peor respuesta ecocardiográfica y pronóstica a la TRC.

Estos hallazgos fueron corroborados por otros autores¹⁷⁰ (subanálisis de pacientes que participaron en los estudios MIRACLE¹⁴ y el InSync-ICD³⁰)

En relación con este tema existe controversia. Así, Reuter et al¹⁷⁵ afirmaban, precisamente, lo contrario, es decir, que los pacientes con grados de IMF 3-4/4 respondían mejor a la resincronización cardíaca. Estudios muy recientes lo ratifican^{169,180}. Muy concretamente, Verhaert et al¹⁶⁹ detectaron un impacto importante en el remodelado inverso a los 3 meses tras la TRC, muy superior en pacientes con grados de IMF basal > 2 (ver **Figura 16**). Por último, algunos autores^{174,177} concluyen que el grado de IM basal predice más eventos pero no se relaciona con el remodelado inverso. El grupo de Boriani¹⁸¹ y de Cleland^{171,182} señalan que el grado de regurgitación mitral previa no influye en la respuesta ecocardiográfica ni pronóstica.

Figura 16 .
Barras de error correspondientes a los cambios del índice de VTSVI en el
seguimiento según los grupos (IM basal ≤ 2 vs IM > 2)
(Verhaert et al¹⁶⁹)



Estimated course of left ventricular end-systolic volume index change (LVESVi) for patients with $>2+$ mitral regurgitation (MR) ($n = 40$) vs patients with ≤ 2 MR ($n = 226$) before cardiac resynchronization therapy (CRT). The piecewise regression line is again obtained by mixed-model analysis. Error bars represent 95% CIs. Patients with $> 2+$ MR before CRT show a larger initial LVESVi decrease ($P = 0.005$).

La **Tabla 8** muestra un resumen de los estudios más importantes en los que se evalúa el significado pronóstico (mortalidad y morbilidad) de la IM en la población con IC y severa disfunción VI^{162,168,169,171,174,177,181-184} .

TABLA 8

Estudios recientes con TRC que relacionan la IM funcional con el remodelado y el pronóstico en la IC NYHA II-IV y DVI.

ESTUDIOS	GRUPOS ESTUDIO	OBJET 1º	RESULTADOS (PRONOSTICO)
Cleland et al¹⁷¹ n = 813 análisis preespecificado	TRC vs Control	variables predictoras (ver texto) de mortalidad total en el CARE-HF ²⁰ Seguimiento 37,6 m	La TRC mejora variables clínico-ecocardiográficas vs control -La IM basal predice mortalidad total. -TRC presenta menor mortalidad vs control
Cabrera-Bueno et al¹⁶² n = 76 Todos TRC Prospectivo	2 grupos: IM mod-severa vs IM ligera	Análisis IM como predictor de respuesta ecocardiográfica, clínica y pronóstica (muerte, trasplante, ingreso y/o arritmias ventriculares) tras TRC. Seguimiento > 6m	ORE basal ≥ 0,20 cm2. es predictor independiente de IM mod-sev tras TRC. El grupo de IM severa: menos remodelado inverso, más arritmias y peor pronóstico ORE ≥ 0,20cm2 predice Remodelado S = 66%, E = 81%, VPP = 60%, VPN = 85%) Evento clínico S = 73%, E = 41%, VPP = 52%, VPN = 63%) Arritmias S = 87%, E = 41%, VPP = 33%, VPN = 90%)
Di Biase et al¹⁶⁸ n = 794 Todos TRC	Tres grupos: IM lig 1/4, IM moderada 2/4, IM severa 3-4/4	Análisis diferentes grados IM con remodelado y pronóstico tras la TRC	Predictores de respuesta a la TRC:IM basal: HR: 0.82, p = 0.04; IM severa tras 3 meses: HR: 1.27, p = 0.019 -pacientes grupo 3 que mejoran es mayor que pacientes grupo 2 (p < 0.001). - Si IM empeora tras 3 m la probabilidad de ser "respondedor" es menor. - La IM severa basal y tras 3 m son factores de NO respuesta tras 12 m. - La supervivencia en el grupo 3 es menor.
Multicéntrico Prospectivo	Grupos post-TRC (12m): 1.IM mejora; 2.no cambia; 3. IM empeora "Respondedor" NYHA ≥ 1 punto y/o FE ≥ 5%.	Seguimiento 26±18meses	
Van Bommel et al¹⁸⁴ n = 98 Todos TRC	"respondedores" : reducción IMF ≥ 1 grado respecto "no respondedores" Tras 6 meses	Evaluar la disminución de IM y su relación con el pronóstico (mortalidad total) tras TRC en pacientes con alto riesgo Qx Seguimiento 32 meses	-Los"respondedores" tienen supervivencia superior a los "no respondedores" al año y a los 2 años, p < 0.001. -Tiempo hasta la ocurrencia del objetivo 1º mayor en grupo con DAI-TRC (HR ratio, 0.75, p < 0.001). - La mejora en el grado de IM es un factor protector pronóstico: HR: 0,35, p = 0.043.
Verhaert et al¹⁶⁹ n = 266 Todos TRC	Seguimiento cohorte pacientes precoz (<7d) y largo plazo	Evaluación IM basal de forma inmediata y a largo plazo tras TRC y su relación con el pronóstico (muerte, necesidad de trasplante o asistencia ventricular)	-La IM se reduce desde el 3er día por-TRC -La reducción índice VTSVI se relaciona con la VC a largo plazo. -La IM basal severa → mayor grado de reducción índice VTSVI. -Reducir la IM tras la TRC y el grado de IM son predictores de mayor supervivencia a largo plazo.
Boriani et al¹⁸¹ n = 659 Multicéntrico Prospectivo Todos TRC	Seguimiento 6-12 meses 2 grupos: MR- vs MR+ (ver texto)	Respuesta combinada +/+, +/-, -/- (según parámetros (clínicos: NYHA+eventos) y ecocardiográficos: grado de remodelado de VTSVI)	No existen diferencias en respuesta clínica ni ecocardiográfica. El grado de IM preimplante no determina diferencias en el pronóstico vital (ambos grupos ↓ media Hosp/año).No existen diferencias pronósticas según la etiología de la IC (isquémica vs no isquémica)

IM/F: insuficiencia mitral / funcional; SSI/DSI: índices de esfericidad: sitólico/diastólico; TRC: Terapia de resincronización cardíaca; DAI-TRC: Desfibrilador automatico implantable con funciones de resincronizador; IC: insuficiencia cardíaca; VTDVI: volumen telediastólico del VI; VTSVI:volumen telesistólico de VI;FE:Fracción de eyección; IM: Insuficiencia mitral. Hosp:hospitalizaciones; NYHA:New York Heart Association; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo Positivo; VPN: Valor predictivo Negativo.

Para acabar con este apartado, algunos estudios analizaron el papel de la asincronía entre los músculos papilares como factor esencial del comportamiento inmediato de la IM tras la TRC. De hecho, se vio que la resincronización restablece la coordinación interpapilar y la sincronía intraventricular, mejora la hemodinámica regional y global y aumenta el dp/dt_{max} , lo cual condiciona una disminución de la regurgitación mitral a corto plazo^{138,185}

Breithard et al¹⁸⁶ demostraron, en 24 pacientes con severa dilatación del VI, FE < 30%, BRI y QRS > 120 ms que la TRC se relaciona con la disminución del grado de IM a corto plazo (1 semana tras el implante). El ORE disminuyó de 25 ± 19 mm² (TRC-OFF) hasta 13 ± 8 mm² (TRC-ON). Esta variación en el ORE se relacionó directamente con el incremento del índice de contractilidad (Presión VI+ dp/dt_{max}) ($r = -0.83$, $p < 0.0001$). Comparado con la TRC-OFF, las presiones diastólicas (TMP, de las siglas en inglés *transmitral pressure gradients*) aumentaron mucho más rápidamente durante la TRC y alcanzaron máximas mayores (73 ± 24 mmHg respecto 85 ± 26 mmHg, $p < 0.01$).

Un año después, Kanzaki et al¹⁸⁷ relacionaron la IM con medidas de asincronía entre los músculos papilares (disincronía papilar). En 26 pacientes consecutivos a los que se les implantó un dispositivo de TRC (FE $\pm 6\%$; duración QRS 168 ± 30 ms) comparados con un grupo de pacientes normales (n=10) se analizó el grado de IM por el método volumétrico, pre-implante y un día después del mismo. Mediante *strain longitudinal* calcularon la activación eléctrica (inicio QRS) al tiempo pico en 12 segmentos basales y mediales del VI así como en las inserciones de los músculos papilares. Los autores observaron que el volumen regurgitante disminuyó de 40 ± 20 ml a 24 ± 17 ml y la fracción de regurgitación de $40 \pm 12\%$ a $25 \pm 14\%$ (ambos $p < 0.001$ respecto al basal).

Los sujetos normales no mostraron diferencias significativas entre los segmentos en las mediciones QRS-tiempo al pico (12 ± 8 ms) mientras que los pacientes sometidos a TRC presentaron un retraso muy superior entre ambos músculos papilares (106 ± 74 ms, $p < 0.001$ respecto al control). Tras la TRC, parece ser que este grado de disincronía papilar se corrigió (39 ± 43 ms, $p < 0.001$ respecto a la situación basal) y se relacionó con la disminución de la IMF ($r = 0.77$, $p < 0.001$)

Pero, ¿tienen alguna implicación pronóstica estos hallazgos?

Con respecto a las implicaciones pronósticas de estos hallazgos existe muy poca literatura al respecto. *Onishi et al (2013)* estudiaron a 95 pacientes sometidos a TRC con FE 24% e IC. En el grupo de IM significativa un total de 28 pacientes (29%) mejoraron el grado de IM (“respondedores”) respecto a 26 (27%) que se mantuvo igual o empeoraron (“no respondedores”). Los pacientes “respondedores” claramente presentaban mejor pronóstico a largo plazo (≈ 3 años) $p < 0.0001$.

1.6.2. DAI-TRC en IC leve respecto IC avanzada

Son muy pocos los estudios que han abordado directamente la resincronización en pacientes con distintas clases funcionales³⁵⁻³⁸ (cómo se comportan los pacientes resincronizados con clase NYHA I-II respecto a la NYHA III-IV).

El más antiguo, del 2006, publicado por Bleeker et al³⁵ estudió un total de 100 pacientes y los clasificó según la Clase funcional de la NYHA (grupo 1, $n = 50$, NYHA II; grupo 2, $n = 50$, NYHA III-IV). Todos ellos presentaban FE $\leq 35\%$ y duración del QRS > 120 ms.

El objetivo era evaluar si los efectos clínicos (cambios en la CF de la NYHA, score de calidad de vida a través del cuestionario MLHFQ y el test de los 6 minutos) y ecocardiográficos (volúmenes ventriculares (VTDVI/VTSVI), FE, disincronia mecánica (medida a través de doppler tisular (DTI) y modo M para el retraso septo-pared posterior) y grado de regurgitación mitral (ligera: 1+ moderada: 2+, moderada-severa: 3+, severa: 4+ según el área IM/área AI: < 10%, 10-20%, 20-45% y > 45%, respectivamente) tras la TRC de los pacientes con IC avanzada eran comparables en pacientes con IC leve. Tras 6 meses de seguimiento, tanto el grupo 1 (clase funcional de la NYHA II) como el grupo 2 (clase funcional de la NYHA III-IV) mejoraron la puntuación en el test de calidad de vida (MLHFQ), aumentaron los metros recorridos en el test de los 6 minutos, mejoraron los parámetros ecocardiográficos de remodelado (FE y volúmenes ventriculares) y disminuyeron el grado de regurgitación basal.

Este fue el primer estudio que comparó ambas formas de IC (la IC leve y la avanzada), pero presentaba algunas limitaciones como que el grupo 2 tenía peor calidad y resultado en el test de los 6 min y había más pacientes con IMF moderada-severa y con FE más bajas, respecto a los pacientes NYHA II, es decir, que los grupos a estudio no eran homogéneos. No obstante, los autores concluyeron que el grado de remodelado inverso (VTDVI/VTSVI y FE) fue similar. En términos de respuesta clínica la mejora fue muy superior en los pacientes con IC avanzada.

Un año después, el grupo italiano que llevó a cabo el registro InSync ICD presentó un estudio similar, abordando, además, supervivencia³⁷. Englobaron un total de 952 pacientes en dos subgrupos, según la clase de la NYHA: II/IV n = 188 vs III-IV /IV n = 764 (NYHA II = 626, NYHA IV = 138).

En este caso se evaluó la respuesta clínica (modificación en el grado de la NYHA), ecocardiográfica (cambios en los diámetros ventriculares (DTDVI/DTSVI), FE y grado de IMF (1: ligera (área IM/área AI \leq 20%), 2: moderada (área IM/área AI entre 20-40%) y 3: severa (área IM/área AI $>$ 40%)) y pronóstica (eventos cardíacos mayores ó *MACE (MAjor Cardiac Events)* entendido como mortalidad por cualquier causa, requerir trasplante cardíaco y hospitalización por IC), además de otros objetivos secundarios combinados (muerte total y necesidad de trasplante o descargas apropiadas o no del dispositivo implantado).

Tampoco en este caso los grupos fueron basalmente homogéneos: Los pacientes del grupo con IC más leve, eran más jóvenes, tenían menos antecedentes de cardiopatía isquémica, mostraban menos número de hospitalizaciones previas al implante, la FE era más alta y el grado de IM era más ligero respecto a las fases avanzadas de la enfermedad. Tras un seguimiento de casi 16 meses, del total de pacientes con MACE (muerte: 136, trasplante cardíaco: 17 y hospitalización por IC: 222), un total de 16 presentaron muerte por cualquier causa en el grupo NYHA II respecto a 137 en el grupo NYHA III-IV (tasa de incidencia 5,1 % pacientes-año vs 10,3 % pacientes-año, $p = 0.004$).

De éstos, 11 (3,5 % pacientes-año) vs 82 (6,2 % pacientes-año, $p = 0,048$) murieron por causa cardíaca y 4 (1,3 % pacientes-año) vs 56 (4,2 % pacientes-año, $p = 0.011$) respectivamente, por empeoramiento de su IC. El grupo en fase más evolucionada de la enfermedad también presentó mayor recurrencia de la IC: 194 (14,6 % pacientes-año) vs 28 (8,9 % pacientes-año), $p = 0.007$.

Globalmente, los pacientes en clase funcional de la NYHA III-IV tuvieron más eventos (MACE): 306 (23 % pacientes-años) vs 41 (13 % pacientes-año), $p < 0.001$ y menor supervivencia en el objetivo combinado de muerte total y necesidad de trasplante cardíaco respecto a los pacientes en clase funcional de la NYHA II ($p = 0.018$).

Tras 12 meses, los autores observaron que el paciente que estaba en estadios precoces de la enfermedad mejoraba su CF mucho menos que aquello que estaban en fases más avanzadas (34% vs 69%, $p < 0.001$). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que empeoran en este último grupo fue relativamente bajo (9%).

Respecto a los parámetros ecocardiográficos, ambos grupos aumentaron los diámetros ventriculares y disminuyeron la FE. Solo los que estaban en clase funcional de la NYHA III-IV redujeron de forma significativa el grado de IM tras la TRC. En un análisis estratificado, detectaron que, aquellos que presentaban eventos mayores eran precisamente los pacientes que no remodelaban inversamente, especialmente el DTDVI.

Recientemente, Bank et al³⁸ estudiaron un total de 155 pacientes en NYHA I-II/IV respecto 512 en NYHA III-IV/IV y analizaron aspectos clínico-ecocardiográficos, así como la incidencia de hospitalizaciones de causa CV. La respuesta clínica fue similar en ambos grupos, sin embargo, el grupo con clase funcional de la NYHA I/II presentó mayor disminución del DTDVI (-0.55 ± -0.82 cm vs -0.36 ± 0.79 , $p = 0.031$). Estos mostraron una tendencia a la significación estadística para la FE ($8.1 \pm 9.5\%$ vs $6.4 \pm 9.2\%$, $p = 0.059$) y la reducción de las dimensiones del DTSVI (-0.68 ± 0.98 cm vs -0.48 ± 0.94 cm, $p = 0.056$) comparado con la clase funcional más avanzada.

Respecto a los objetivos pronósticos, se observó una mayor tasa de supervivencia libre de eventos (45 vs 26%, $p < 0.001$) y mayor índice de supervivencia a los 5 años (79 vs 54%, $p < 0.001$) en el grupo NYHA I-II/IV respecto al grupo NYHA II-IV/IV.

En la **tabla 9** se muestra un resumen de todos los estudios comentados previamente sobre el impacto de la TRC entre la IC leve y avanzada.

TABLA 9

Estudios sobre la TRC en IC leve vs IC avanzada.

ESTUDIOS	GRUPOS ESTUDIO	OBJETIVOS	RESULTADOS (IC LEVE VS AVANZADA)
Bleeker et al³⁵ 2006 n = 100	NYHA II: 50 vs NYHA III-IV: 50	Rª clínica: Test 6 min, NYHA, calidad vida	Grupo 1 y Grupo 2: ambos mejoran clínica y ecocardiográficamente En Grupo 1: Cambio en la NYHA tras TRC: NYHA I: 18 ptes, NYHA II: 28 ptes, NYHA III: 4 ptes (éstos no presentan mejoría ecocardiográfica)
Todos TRC	Seguimiento 6 meses	Rª ecocardiográfica: VTDVI/VTSVI, FE, grado de IM	En Grupo 2 la CF NYHA pasa de $3,1 \pm 0,4$ a $2,1 \pm 0,7$, $p < 0.001$. Grupo 1 vs grupo 2: -Grado de remodelado ecocardiográfico similar -Respuesta clínica menor en el grupo NYHA II (magnitud de cambio: CF NYHA: $0,3 \pm 0,6$ vs $1,0 \pm 0,8$, $p < 0.001$; 6MWT (m): 38 ± 87 vs 127 ± 108 , $p < 0.001$; MLHFQ (puntos): 8 ± 11 vs 16 ± 14 , $p < 0.001$)
Landolina et al³⁷ 2007 n = 952	NYHA II: 188 vs NYHA III-IV: 764	Rª clínica: NYHA Rª ecocardiográfica: DTDVI/DTSVI, FE, grado de IM Rª pronóstica: MACE: - muerte total - trasplante - Ingreso por IC	Basalmente, en el grupo 1 son más jóvenes, hay menos cardiopatía isquémica, la FE es mayor y el grado de IMF preimplante es menor. Grupo 1 vs grupo 2: -En ambos grupos mejoran los parámetros ecocardiográficos (DTDVI/DTSVI y FE). El grado IMF solamente disminuye en la IC avanzada. -El porcentaje de pacientes NYHA II que mejora su CF es menor (34 vs 69% , $p < 0.001$). -MACE: NYHA II = 41 vs 306 (TI: 13 vs 23 , $p < 0.001$) -En general NYHA III-IV, presenta más mortalidad total (cardíaca y por evolución de IC), mayor necesidad de trasplante cardíaco y más hosp por empeoramiento de la IC. (Ver texto) -Si un paciente presenta MACE tienen menos probabilidad de remodelado inverso
Bank et al³⁸ 2012 n = 667	NYHA I- II: 155 vs NYHA III-IV: 512		Rª clínica similar entre ambos Rª ecocardiográfica: NYHA I-II mayor remodelado (DTDVI, $p = 0.031$) Rª pronóstica: NYHA I-II más libre de eventos CV y mayor índice de supervivencia a los 5 años
Todos TRC	Seguimiento $2,6 \pm 1,6$ años		

6MWT: Test de los 6 minutos; TRC: Terapia de resincronización cardíaca; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; VTDVI/VTSVI (ml): volumen telediastólico/telesistólico de VI; DTDVI/DTSVI (ml): Diámetros telediastólico/telesistólico de VI; FE: Fracción de eyección; Hosp: hospitalizaciones; MACE: Eventos cardíacos mayores; Rª: respuesta. M: metros; CF de NYHA: Clase funcional de la New York Heart Association; MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; TI (por cien pacientes-año): tasa de incidencia. IMF: Insuficiencia mitral funcional; Ptes: pacientes

1.7. INDICACIONES PARA LA TRC. GUIAS ACTUALES DE PRÁCTICA CLÍNICA.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (2012) contemplan el empleo de la TRC en la forma que recogen las **Tablas 10 y 11**.

TABLA 10
Recomendaciones del uso de la TRC en pacientes NYHA III-IV con severa DVI a pesar del tratamiento farmacológico óptimo (adaptado de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2012⁸)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
LBBB QRS morphology CRT-P/CRT-D is recommended in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 120 ms, LBBB QRS morphology, and an EF $\leq 35\%$, who are expected to survive with good functional status for > 1 year, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A
Non-LBBB QRS morphology CRT-P/CRT-D should be considered in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 150 ms, irrespective of QRS morphology, and an EF $\leq 35\%$, who are expected to survive with good functional status for > 1 year, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	IIa	A

a) Clase de Recomendación b) Nivel de evidencia

LBBB = Left bundle branch block; CRT = cardiac resynchronization therapy; CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; EF = Ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; HF = heart failure

Referencias: N Engl J Med 2004;350:2140–2150. (19); N Engl J Med 2005;352:1539–1549. (21)

TABLA 11
Recomendaciones del uso de la TRC en pacientes NYHA II con severa DVI a pesar del tratamiento farmacológico óptimo (adaptado de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2012⁸)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
LBBB QRS morphology CRT, preferably CRT-D is recommended in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 130 ms, LBBB QRS morphology, and an EF $\leq 30\%$, who are expected to survive for > 1 year with good functional status, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A
Non-LBBB QRS morphology CRT, preferably CRT-D should be considered in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 150 ms, irrespective of QRS morphology, and an EF $\leq 30\%$, who are expected to survive for > 1 year with good functional status, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	IIa	A

a) Clase de Recomendación b) Nivel de evidencia

LBBB = Left bundle branch block; CRT = cardiac resynchronization therapy; CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; EF = Ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; HF = heart failure

Referencias: N Engl J Med 2009;361:1329–1338 (44); J Am Coll Cardiol. 2009; 54: 1837–1846 (43); N Engl J Med 2010;363:2385–2395 (45).

La estimulación biventricular mejora la supervivencia y la sintomatología, disminuye el número de hospitalizaciones y muertes por IC y revierte el remodelado ventricular en pacientes seleccionados con asincronía clínico-eléctrica y los siguientes criterios:

- Sintomatología de IC leve a moderada-severa (CF II y NYHA III-IV/IV, estadios B, C y D en la clasificación AHA/ACC)
- Disfunción ventricular izquierda moderada-severa (FE \leq 35% (FE \leq 30% en algunos casos))
- QRS mayor de 0.12 ms (variable entre 0,12-0,15 ms según los estudios)
- Tratamiento óptimo para la insuficiencia cardiaca.

Comparadas con las previas⁸, las recientes guías incorporan algunos cambios relevantes:

- **Dilatación de los volúmenes ventriculares izquierdos**

Respecto a la dilatación ventricular ya no se considera un criterio necesario para indicar la TRC. Se tenía en cuenta en las anteriores guías de dispositivos implantables, pero no en las de insuficiencia cardiaca QRS.

- **Pacientes en clase funcional II de la NYHA**

La principal novedad de esta actualización de las guías es la inclusión de los pacientes en clase funcional II como indicación de clase I y nivel A de evidencia para el implante de un dispositivo de TRC, es decir, al mismo nivel que los pacientes en clase funcional III y IV.

Se hace una puntualización económica debiéndose priorizar el implante en los pacientes con más probabilidad de respuesta, como son aquellos con anchura de QRS \geq 150 ms.

Para aquellos con una anchura menor, se recomienda tener en cuenta otros datos, como el trastorno de conducción de tipo bloqueo de rama izquierda, la cardiopatía no isquémica, la presencia de disincronía en el ecocardiograma o episodios recientes de descompensación de la insuficiencia cardíaca.

Esta nueva recomendación puede tener un impacto importante en el número de implantes, dada la mayor frecuencia de pacientes en clase funcional NYHA II que en clases más avanzadas y dadas las dificultades para clasificar a un paciente como clase I ó II. El impacto puede ser incluso mayor en nuestro país, donde el número de implantes de dispositivos TRC por millón de habitantes es aproximadamente la mitad que la media europea (datos de 2008) y sólo ha sufrido un incremento del 10% en los últimos años, frente al 43% europeo¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.

- **Pacientes NYHA I**

No hay pruebas convincentes de que la TRC esté indicada en pacientes sin síntomas o síntomas leves transitorios, por lo que la recomendación queda limitada a los pacientes en clase II de la NYHA.

- **Pacientes con FA.**

Los puntos clave resaltados al respecto en las guías de práctica clínica son la alta prevalencia de FA en este tipo de pacientes, la indicación claramente establecida de implante de DAI en pacientes NYHA III/IV, FE \leq 35% y la muy probable necesidad de ablación NAV para asegurar una estimulación y captura adecuados. Con respecto a las guías previas⁴, los requisitos para el implante de un resincronizador con o sin DAI no incluyen que esté presente el ritmo sinusal.

Se recomienda la TRC-P en pacientes en clase funcional III-IV de la NYHA que permanecen sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo y que tienen una fracción de eyección disminuida ($FEVI \leq 35\%$) y prolongación QRS (ancho QRS ≥ 120 ms).

Se han incorporado nuevas evidencias de que los pacientes en fibrilación auricular con respuesta ventricular espontáneamente controlada o a los que se realiza ablación auriculoventricular se benefician de la terapia de resincronización en la misma magnitud que los que están en ritmo sinusal¹⁹¹⁻¹⁹⁹.

- **Variabilidad en la anchura del QRS**

Respecto a la anchura del QRS, el nivel de recomendación (clase IIa) se mantiene con respecto a las anteriores guías de dispositivos, pero se incrementa el valor límite de anchura del complejo QRS hasta 130 ms. De esta forma, esta actualización introduce tres límites de anchura: 120 ms para los pacientes en clase funcional III y IV, 130 ms para los pacientes en fibrilación auricular y 150 ms para los que están en clase funcional II, lo que sin duda contribuye a hacer las guías un poco más complejas y difíciles de recordar, consideración que no se puede desdeñar si se tiene en cuenta la dificultad de discriminar entre 120 y 130 ms durante FA en un ECG convencional.

- **Morfología del QRS:TRC en BRI**

La mayoría de los estudios son más sólidos en poblaciones de pacientes con BRI típico. De hecho, en algunos casos, el BRD es un factor predictivo de resultados no favorables²⁰. La anchura ≥ 150 ms, el BRI y ser mujer mostraron más beneficio de la TRC en el MADIT-CRT.³¹

Las últimas guías sobre el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica²⁰⁰ diferencian los criterios de selección (según niveles de evidencia y clase de recomendación) de los candidatos a TRC en función de ser portadores o no de BRI. Ver **Tablas 10 y 11**.

- **TRC en pacientes con indicación convencional para marcapasos.**

El nivel de recomendación (de clase IIa a I) y de evidencia (de C a B) se ha incrementado con respecto a las guías previas. Además, se incluye un grado de indicación diferente según la anchura del complejo QRS basal del paciente, lo cual llama la atención, dado que en el propio texto se resalta la indicación «independientemente de la duración del complejo QRS». En este sentido, tampoco se ha tenido en cuenta, probablemente por la ausencia de datos controlados, la dependencia o no de estimulación ventricular, una situación que sí puede condicionar que el complejo QRS tras el implante de un marcapasos sea crónicamente prolongado o sólo ocasionalmente.

Algunas reseñas importantes están relacionadas con la importancia de la disincronía que genera la estimulación crónica del VD mediante un dispositivo de estimulación permanente^{201,202} y por ello las guías recomiendan una selección adecuada del paciente, evitar la estimulación crónica en pacientes con DVI y sólo indicar la TRC (en modalidad M-TRC ó D-TRC) en aquellos pacientes con síntomas NYHA III/IV, FE \leq 35% y QRS no estimulado de \geq 120 ms.

- **M-TRC vs DAI-TRC**

No se han investigado adecuadamente las ventajas del DAI-TRC frente al M-TRC, sobre todo en términos de supervivencia. A partir de la evidencia disponible sobre la eficacia de los desfibriladores implantables en la prevención de la muerte súbita, el tipo de población “objetivo” (edad menor, mayor esperanza de vida, menos comorbilidad, NYHA I/II), y teniendo en cuenta que en los ensayos aleatorizados se han implantado predominantemente dispositivos DAI-TRC, en la práctica clínica se prefiere por lo general el desfibrilador tricameral respecto al marcapasos.

Las guías no desestiman, sin embargo, el uso de la estimulación biventricular en su modalidad M-TRC, teniendo en cuenta que el beneficio clínico otorgado por la terapia con dispositivo en pacientes clase funcional I/II de la NYHA probablemente sea atribuible a la resincronización cardiaca per se, a través del remodelado inverso, y que el implante de un dispositivo DAI-TRC está asociado a mayor grado de complicaciones. [...] La ventaja relativa riesgo/beneficio de la TRC-D sobre la TRC-M sigue sin estar clara, sobre todo en esta población con síntomas más leves. [...]

Un aspecto que hay que resaltar y quizá no queda lo suficientemente claro en las guías actuales es cuándo elegir un dispositivo marcapasos-TRC o desfibrilador-TRC. Este aspecto no es baladí y frecuentemente se plantea la discusión en nuestro medio. Según las presentes guías, el desfibrilador-TRC se debería considerar sólo cuando la esperanza de vida del paciente es superior a 1 año, lo que deja la indicación de marcapasos-TRC limitada a aquellos en los que es < 1 año pero > 6 meses, lo que a menudo es difícil de pronosticar. Para los pacientes menos enfermos en clase funcional I o II, la preferencia por un tipo u otro de dispositivo TRC es todavía menos clara, dado que la TRC puede mejorar la fracción de eyección ventricular y, por ende, la indicación de desfibrilador y porque el implante de estos conlleva más complicaciones en un paciente cuyo beneficio pronóstico no está claro.

2) HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de este trabajo fue demostrar que la TRC en fases iniciales de la enfermedad (clase funcional NYHA II), mejoraba la clase funcional, los parámetros ecocardiográficos y la morbilidad/mortalidad en mayor medida que en fases avanzadas.

Los objetivos que se buscaron se definieron en términos ecocardiográficos, funcionales y pronósticos, según se muestra a continuación:

a. VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA

La mejora desde el punto de vista ecocardiográfico se definió de la siguiente forma:

1. La reversión del remodelado ventricular izquierdo (proporción de cambio en los diámetros ventriculares con disminución de las medidas telediastólica y telesistólica del ventrículo izquierdo) y/o
2. el aumento proporcional de la fracción de eyección y/o
3. la disminución del grado de IM respecto a la ecocardiografía basal antes del implante.

b. VALORACIÓN FUNCIONAL

Utilizando la clasificación de la NYHA, se evaluó el porcentaje de pacientes que mejoraron su clase funcional, empeoraron o se mantuvieron igual tras el implante del DAI-TRC.

Además, se estudió la relación entre la capacidad funcional tras la terapia de resincronización y los cambios ecocardiográficos (remodelado inverso y regurgitación mitral funcional)

c. VALORACION PRONÓSTICA

El análisis pronóstico se basó en demostrar que los pacientes en fases menos evolucionadas de la enfermedad, sometidos al mismo tratamiento médico, con características basales prácticamente homogéneas, presentaban menos ocurrencia del objetivo combinado de muerte y/o ingreso por IC, cualquiera que fuese el desenlace, respecto a los pacientes en clase funcional de la NYHA III.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Además, se evaluó la incidencia de mortalidad total, mortalidad por causa cardiovascular e ingresos totales de índole cardiovascular (ingresos por causa cardiovascular cualquiera que fuese el desenlace).

Por último, se estudiaron también los *predictores* clínicos, demográficos y/o ecocardiográficos de eventos totales, así como el papel de la IMF en el pronóstico de la enfermedad.

3) MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

El registro incluyó un total de 98 pacientes, de los cuáles, 49 presentaban clase funcional de la NYHA II y 49 estaban en clase funcional de la NYHA III. Fue un registro mono-centrico, longitudinal y transversal. A todos los pacientes se les implantó, entre 2002 y 2008, un dispositivo resincronizador (DAI-TRC).

Los grupos de pacientes estudiados fueron dos:

- **Grupo 1:** NYHA II (IC leve)
- **Grupo 2:** NYHA III (IC avanzada)

En los pacientes clase funcional NYHA III, el DAI-TRC fue implantado siguiendo las indicaciones de las guías de práctica clínica vigentes en el momento del estudio²⁰³. Dados los buenos resultados, y al igual que en otros centros con gran volumen de implantes se decidió implantar dispositivos tricamerales en pacientes en clase funcional II de la NYHA remitidos para prevención primaria con criterios MADIT II²⁰⁴ y/o SCD-HeFT²⁰⁵ que se asociaban QRS ancho (> 120 ms). El resto de pacientes, formó parte de la población incluida en los ensayos internacionales REVERSE^{32,33,206} y MADIT-CRT³¹.

Todos los pacientes dieron su conformidad oral y/o escrita para ser incluidos en la base de datos. Además, aquellos que participaron en los estudios multicéntricos mencionados rellenaron los formularios pertinentes, así como el consentimiento informado obligatorio.

Los criterios de inclusión finalmente adoptados fueron los siguientes:

- presentar una disfunción del VI (DVI) al menos moderada-severa con $FE \leq 40\%$,
- estar en ritmo sinusal,
- tratamiento farmacológico óptimo,
- presentar un diámetro telediastólico (DTDVI) de ≥ 55 mm
- tener una duración del QRS de en el ECG basal de ≥ 120 ms.

Se excluyeron aquellos pacientes en los que faltó algún dato ecocardiográfico basal, llevaban marcapasos previo o estaban en FA.

3.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico estándar, incluía bloqueantes del sistema renina angiotensina a distintos niveles (ARA II / IECA), beta bloqueantes (BB) y otros fármacos (antiagregantes, estatinas, nitratos, antiarrítmicos y/o digoxina) en función del historial previo de cada paciente.

Dada la importancia de los signos congestivos, como marcadores de progresión de un episodio de IC, así como su relevancia en el pronóstico de esta enfermedad, diferenciamos a aquellos pacientes que llevaban diuréticos de pauta diaria respecto a los que no necesitaban tratamiento deplectivo mantenido.

3.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO

3.3.1. Anamnesis y exploraciones basales

A todos los pacientes se les realizó una anamnesis detallada para conocer los factores de riesgo cardiovascular, historia y tratamiento cardiológico previo, así como la etiología predominante de la disfunción ventricular.

Se verificó la existencia de un ECG y ecocardiograma basales donde se midieron diferentes variables:

a) *eléctricas*: duración QRS, morfología (bloqueo completo de rama izquierda o derecha (BRI ó BRD)), y trastornos de la conducción intraventricular indeterminados (TCIV)) y

b) *ecocardiográficas*: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo según la fórmula de Simpson (FEVI), dimensiones ventriculares (DTDVI y DTSVI), diámetro ánteroposterior de aurícula izquierda y grado de insuficiencia mitral: leve (jet pequeño, flujo protomesosistólico ó área jet respecto al área AI < 30% (1-2/4) y moderado-severo (jet amplio, holosistólico ó área del jet que ocupa al menos > 30% del área de la AI (3-4/4).

Preferimos la dicotomización del grado de IM para facilitar los cálculos, según las guías de ecocardiografía vigentes²⁰⁷

3.3.2. Parámetros analizados. Definiciones

3.3.2.1. Análisis ecocardiográfico

Se examinó la mejora ecocardiográfica y el grado de IMF severa “*intragrupo*” (es decir, en cada uno de los grupos definidos en el apartado de “población a estudio”) y “*entre los grupos*” (análisis *intergrupala*), comparando la magnitud de dicho remodelado.

Para determinados puntos esenciales del trabajo (concretamente para la valoración de predictores en el análisis de regresión) se utilizó el término "**Respuesta ecocardiográfica**". Se definió como **respuesta ecocardiográfica positiva** aquella en la que se cumpliese cualquiera de las situaciones siguientes:

- los 3 parámetros ecocardiográficos mejoran,
- el DTDVI ó DTSVI disminuye ≥ 5 mm y la FE aumenta $\geq 10\%$,
- pese a la no mejoría de la FE, el DTDVI o el DTSVI disminuyen ≥ 5 mm.
- mejora la FE $\geq 10\%$ sin incremento de las dimensiones ventriculares.

En caso de que los parámetros empeorasen (o se mantuviesen igual) se clasificó como **respuesta ecocardiográfica negativa**.

3.3.2.2. Análisis funcional

Se estudió la variación en la clase funcional de la NYHA tras el dispositivo, así como la relación existente entre dicha CF post-TRC y los cambios en el remodelado ecocardiográfico en cada uno de los grupos y comparando la IC leve respecto a la avanzada. Se definió **respuesta funcional** según una variable cualitativa no dicotómica:

- mejora CF: +1 o +2 puntos;
- sin cambios: se mantiene con la clase NYHA basal;
- empeora: -1,-2 puntos.

Para el estudio de la repercusión de la IMF en la respuesta funcional tras el dispositivo (análisis de regresión logística para la búsqueda de predictores de respuesta ecocardiográfica) se utilizó el término **score funcional**:

- **Score funcional = 1**, si la clase funcional de la NYHA mejora (aumenta +1, +2 puntos tras la TRC)
- **Score funcional = 0**, si no mejora o se mantiene igual tras la resincronización cardíaca

3.3.2.3. Análisis pronóstico

El “endpoint” principal del estudio se definió como muerte cardiovascular y/o ingreso por IC cualquiera que fuese el desenlace final. Otros eventos que se analizaron fueron la mortalidad total, la muerte cardiovascular y los ingresos por causa cardiovascular con desenlace no fatal.

Para completar el análisis pronóstico se realizó una valoración de todos aquellos factores que pudiesen influir en la evolución clínica de los pacientes con IC leve respecto a la avanzada.

3.3.3. Técnica del implante y programación del dispositivo.

Para la estimulación del VI, las venas subsidiarias del seno coronario (lateral, intermedia y posterolateral) fueron siempre el objetivo del implante.

En aquellos procedimientos complejos o sistemas venosos de difícil acceso se optaba por dejar el electrodo en el segmento donde el umbral de estimulación fuera aceptable. El electrodo de VD se localizó en ápex ó en septum de VD (normalmente septo medio o basal). El electrodo auricular se ubicó en la orejuela o la pared lateral de la AD. Los dispositivos de resincronización se programaron en DDD (R). Si se evidenciaba FA a lo largo del seguimiento, se dejaban en VVI (R).

3.3.4. Seguimiento.

El tiempo de seguimiento sobre el que se realizaron los cálculos fue de 24 ± 5.1 meses. Todos los pacientes presentaban un estudio ecocardiográfico al menos 6-12 meses después del implante para comparar con la situación basal.

Los datos clínicos e ingresos posteriores al implante se confirmaron mediante la historia clínica física, electrónica, visitas regladas y, en ocasiones, mediante entrevista telefónica directa con el paciente, al cual se le formularon preguntas sencillas para determinar la clase funcional en la que se encontraba:

- ¿Tiene sensación de falta de aire o camina con dificultad?
- ¿Se fatiga con su actividad física habitual?
- ¿Cuánto necesita caminar para empezar a fatigarse?
- ¿Anda más despacio que las personas de su edad en llano?
- ¿Se viste solo, sin fatiga?
- ¿Se ahoga por la noche y debe de levantarse de la cama para dormir?

Las cuestiones planteadas eran similares a la escala MRC utilizada en la valoración de la disnea en pacientes respiratorios¹⁴⁴⁻¹⁴⁵ (Medical Research Council; 0: no sensación de falta de aire al correr en llano ni al subir cuevas; 1: sensación de falta de aire al correr en llano o al subir cuevas, 2: anda más despacio que las personas de su edad por falta de aire o tiene que parar para respirar cuando anda a su propio paso en llano, 3: para a respirar después de andar unos 100 m ó tras pocos minutos en llano, 4: la falta de aire le impide salir de casa o le cuesta vestirse o desnudarse).

3.4. ANALISIS ESTADÍSTICO.

Cálculo del tamaño muestral

El objetivo fue comparar la media obtenida en la FE en dos grupos de pacientes: NYHA-II y NYHA III-IV. Se calculó el tamaño de la muestra necesario utilizando la fórmula de la determinación del tamaño muestral para comparar dos medias independientes.

Aplicando la siguiente fórmula se obtuvo un tamaño muestral de **42 pacientes para cada grupo**:

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

Los parámetros utilizados para el cálculo fueron los siguientes:

z_{α} = 1,645; nivel de confianza al 90%

z_{β} = 1,645; potencia del 90%

s = 7; desviación estándar obtenida en la en la medición de la FE en los grupos de pacientes NYHA-II y NYHA III-IV

d = 5; diferencia entre la media de FE de los grupos (25-20 = 5).

Una vez determinado el tamaño de la muestra, se estimaron las posibles pérdidas de pacientes, debiéndose incrementar el tamaño muestral respecto a dichas pérdidas.

En este caso se consideró una pérdida del 15% de los pacientes, por tanto el tamaño muestral de cada grupo fue de **49 pacientes**. En total se dispuso de una muestra con **98 pacientes**.

Las variables continuas con distribución normal se expresaron mediante la media \pm DT (desviación típica) y las variables no gaussianas, a través de la mediana \pm RIQ (rango intercuartil). Las variables categóricas se mostraron mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

Para comparar las medidas basales en los diferentes grupos se han utilizado los estadísticos *t de Student* en las variables distribuidas normalmente y *test no paramétricos* en las variables que no tienen una distribución normal.

La prueba χ^2 (*chi cuadrado*) comparó variables cualitativas. Los análisis *intragrupo* (evaluación de la clase funcional y los cambios ecocardiográficos basales vs post implante) se compararon utilizando *test para datos apareados*.

Se han usado las curvas de Kaplan Meier y los estadístico *log Rank test* y *wilcoxon (Breslow)* para comparar la supervivencia entre los grupos a estudio. En dichas curvas, se han reflejado los pacientes “censurados”, es decir aquellos que, tras el tiempo de seguimiento se sabe que no han presentado el evento. En las tablas se han indicado los eventos dados en frecuencias absolutas, porcentajes y/o eventos por 100 pacientes-año (tasa de incidencia).

Para la creación de un modelo representativo, que tuviese en cuenta los factores de confusión (variable que distorsiona la medida de asociación entre dos variables, en nuestro caso variable independiente y desarrollo de eventos) nos basamos en análisis uni y bivariados, proporción de variación del hazard ratio respecto a la constante a estudio y plausibilidad biológica. Ver **ESTADISTICA Y ANEXOS**.

A partir de aquí, se utilizó el análisis de riesgos proporcionales de Cox para encontrar el modelo más plausible que explicase el comportamiento de la muestra, así como para la búsqueda de factores clínicos, ecocardiográficos o pronósticos predictores (o protectores) de los objetivos prefijados previamente. Para evaluar la respuesta ecocardiográfica y funcional, así como las variables explicativas de dicha respuesta se utilizó la regresión logística binaria y multivariante.

Para todos los cálculos estadísticos se utilizó el paquete SPSS para Windows versión 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

4) RESULTADOS

3.5. CARACTERÍSTICAS BASALES

Durante una media de seguimiento de $24 \pm 5,1$ meses un total de 98 pacientes a los que se les implantó un desfibrilador-resincronizador (DAI-TRC), se incluyeron en la base de datos desde el año 2000 hasta el 2008, y se analizaron de forma prospectiva y longitudinal. Las características clínico-ecocardiográficas basales se muestran en la **Tabla 16**.

El 78,6 % de la muestra eran hombres, edad media 73 ± 15 años con presencia de diversos factores de riesgo cardiovascular, principalmente hipertensos en un 86,7%. La miocardiopatía de causa isquémicas era la causa principal e la DVI en el 51% de la muestra y el BRI fue el más prevalente de los trastornos de conducción (82.7%). La FE media fue de 25 ± 10 % con DTDVI/DTSVI medios de 64/52 mm respectivamente.

En el momento del implante los grupos eran prácticamente homogéneos y comparables, excepto en algunos datos clínico-ecocardiográficos. En el grupo 2, los DTDVI y DTSVI (mm) fueron significativamente mayores (DTDVI: $67 \pm 7,5$ mm vs $62,6 \pm 7,2$ mm, $p = 0.005$; DTSVI: $55,5 \pm 8,1$ mm vs $51,4 \pm 8,2$ mm, $p = 0.011$). Casi la totalidad de los pacientes NYHA III incluían diuréticos en su tratamiento frente a los pacientes NYHA II (98 respecto 87,8%, $p = 0.05$, IC al 95%).

La FE no mostró diferencias significativas ($p = 0.107$). El 87,8% de pacientes con insuficiencia cardíaca en CF de la NYHA III presentaba FE menor del 30% respecto al 83,7% en CFde la NYHA II, $p = 0.564$.

TABLA 16.
Características basales DAI-CRT.
Subgrupos según clase funcional de la NYHA

	TOTAL <i>n</i> = 98	GRUPO 1 49 (50)	GRUPO 2 49 (50)	p
Sexo ♂ (%)	77 (78,6)	41 (83,7)	36 (73,5)	.218
Edad	69,8 ± 9,6	73 ± 15	73 ± 13	.856
HTA no. (%)	85 (86,7)	43 (87,8)	42 (85,7)	.766
DM no. (%)	34 (34,7)	17 (34,7)	17 (34,7)	.941
Etiología isquémica no. (%)	50 (51)	26 (53,1)	24 (49)	.686
BRI no. (%)	81 (82,7)	38 (77,6)	43 (87,8)	.594
Duración QRS (ms)	159,3 ± 18,4	160 ± 25	160 ± 15	.890
FE cuantitativa (%)	25 ± 10	25,9 ± 6,3	23,4 ± 6,5	.107
FE ≤ 30 (categórica) no. (%)	84 (85,7)	41 (83,7)	43 (87,8)	.564
DTDVI (mm) *	64 ± 11	62,6 ± 7,2	67 ± 7,5	.005
DTSVI (mm) *	52 ± 11	51,4 ± 8,2	55,5 ± 8,1	.011
IM 3-4/4 preimplante no. (%)	34 (34,7)	16 (32,7)	18 (36,7)	.671
Tratamiento con diureticos no. (%)*	91 (92,9)	43 (87,8)	48 (98)	.050

TABLA 16. *Significación estadística entre los grupos a estudio (Grupo 1 vs Grupo 2, ver texto) para los test estadísticos correspondientes (ver apartado de estadística). Los datos cuantitativos con una distribución normal se representan como media ± DT (Desviación típica). Si no siguen una distribución normal como mediana ± RIQ (Rango intercuartil). Las variables cualitativas se exponen como número absoluto de pacientes (no.) y porcentaje entre paréntesis (%).BRI: Bloqueo completo de rama izquierda, DM: diabetes mellitus, DTDVI/DTSVI: Diámetros telediastólico / telesistólico del ventriculo izquierdo, FE:Fracción eyección, HTA:Hipertension arterial, IM 3-4/4: Insuficiencia mitral grado moderado-severo

3.6. VALORACION ECOCARDIOGRÁFICA.

3.6.1. Mejora del remodelado tras la TRC en los grupos a estudio.

La **Tabla 17** muestra las variables ecocardiográficas pre y post implante del DAI-TRC según la clase funcional basal. En ambos grupos la FE postimplante mejoró de forma significativa (en el Grupo 1 pasó del $25,9 \pm 6,3$ % al $35,9 \pm 7,8$ % $p < 0.001$; en el Grupo 2 de $23,4 \pm 6,5$ % a $31,2 \pm 10,5$ %, $p < 0.001$). Además, se evidenció un componente estructural de remodelado inverso: los diámetros ventriculares, telediastólico y telesistólico disminuyeron significativamente tras la estimulación biventricular en el grupo de IC leve: DTDVI de $62,6 \pm 7,2$ mm a 59 ± 8 mm $p < 0.001$; DTSVI de $51,4 \pm 8,2$ mm a 45 ± 8 mm, $p < 0.001$. En el grupo 2, también se redujeron los diámetros: DTDVI: de $67 \pm 7,5$ mm a $65,1 \pm 10,7$ mm, $p = 0.03$ y DTSVI: de $55,5 \pm 8,1$ mm a $52,2 \pm 11,6$ mm, $p < 0.001$.

Las **figuras 17-19** representan gráficamente las medias obtenidas [FE (puntos absolutos en porcentaje) y diámetros ventriculares (mm)] pre y postimplante del dispositivo en cada una de las categorías (NYHA II vs NYHA III), así como las barras de error y sus correspondientes IC (intervalos de confianza), así como las diferencias establecidas entre los grupos.

TABLA 17.

Datos ecocardiográficos pre y postimplante en los grupos a estudio.

	GRUPO 1			GRUPO 2		
	PREIMPLANTE	POSTIMPLANTE	P	PREIMPLANTE	POSTIMPLANTE	P
FE (%)	25,9 ± 6,3	35,9 ± 7,8	<0.001	23,4 ± 6,5	31,2 ± 10,5	<0.001
DTDVI (mm)	62,6 ± 7,2	59 ± 8	<0.001	67 ± 7,5	65,1 ± 10,7	0.057
DTSVI (mm)	51,4 ± 8,2	45 ± 8	<0.001	55,5 ± 8,1	52,2 ± 11,6	0.007

TABLA 17. * Significación estadística ($p < 0.05$, IC al 95%) según *t* de Student para datos apareados pre-implante respecto post-implante del dispositivo resincronizador en cada uno de los grupos categorizados según la clase funcional basal de la NYHA. DTDVI/DTSVI: Diámetros telediastólico y telesistólico de VI. FE: Fracción de eyección;

FIGURA 17.
COMPARACION ECOCARDIOGRÁFICA DE LA FE (%) PRE Y POST IMPLANTE DEL DISPOSITIVO RESINCRONIZADOR EN LOS GRUPOS SEGÚN LA CF DE LA NYHA

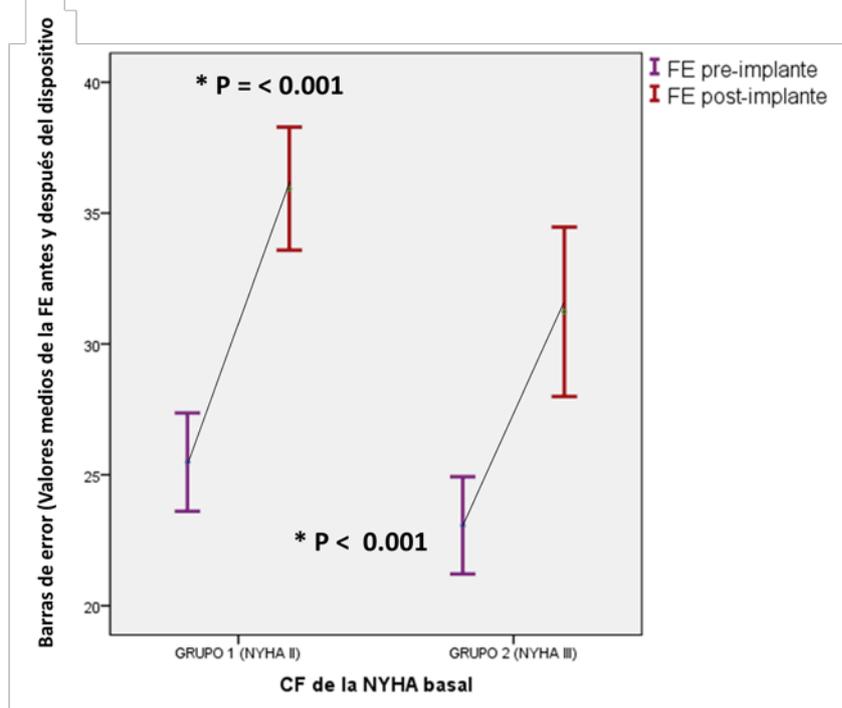


FIGURA 18.
COMPARACION ECOCARDIOGRÁFICA DEL DTDVI (mm) PRE Y POST IMPLANTE DEL DISPOSITIVO RESINCRONIZADOR EN LOS GRUPOS SEGÚN LA CF DE LA NYHA

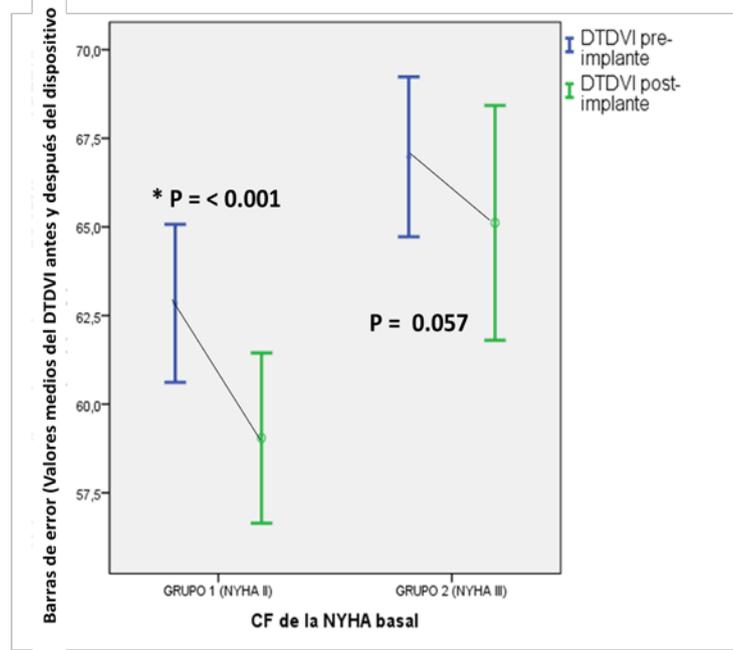
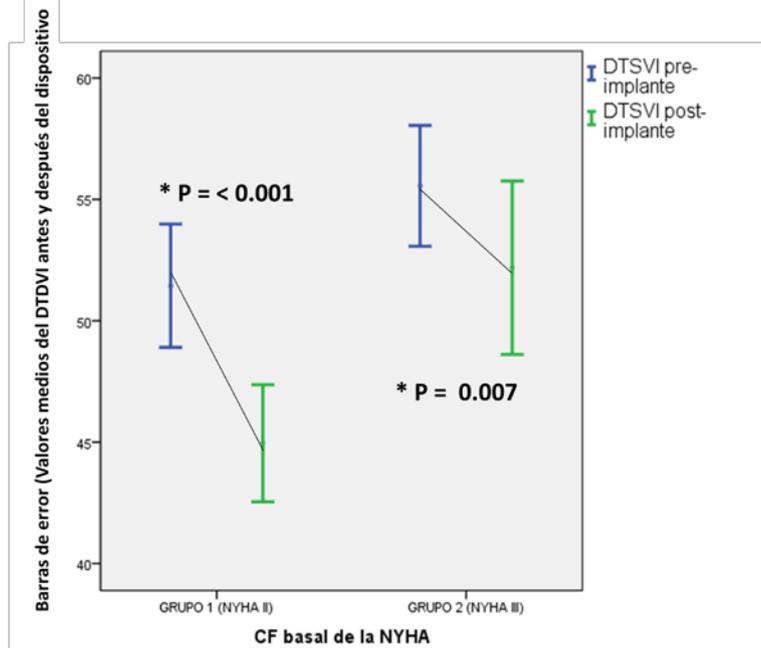


FIGURA 19.
COMPARACION ECOCARDIOGRÁFICA DEL DTSVI (mm) PRE Y POST IMPLANTE DEL DISPOSITIVO RESINCRONIZADOR EN LOS GRUPOS SEGÚN LA CF DE LA NYHA



Figuras 17, 18 y 19. Se comparan las variables cuantitativas ecocardiográficas (FE y DTDVI/DTSVI) pre y postimplante de un DAI-TRC en los 2 grupos a estudio: NYHA II vs NYHA III. * Significación estadística según *t de Student para datos apareados*, $p < 0.05$, intervalo de confianza al 95%.

Respecto al grado de remodelado inverso alcanzado, la **figura 20** muestra las variaciones medias de las variables ecocardiográficas (pre y post implante del resincronizador) entre ambos grupos. No existieron diferencias en el incremento de la FE ni en la reducción del DTDVI entre grupos (FE: $10,6 \pm 7,71\%$ vs $8,2 \pm 9,6\%$, $p = 0.147$; DTDVI: $3,8 \pm 6,4$ mm vs $1,8 \pm 6,7$ mm, $p = 0.169$). El DTSVI, no obstante, mostró una mayor disminución a favor del grupo 1: $6,5 \pm 7,4$ mm vs $3,4 \pm 7,7$ mm, $p = 0.047$.

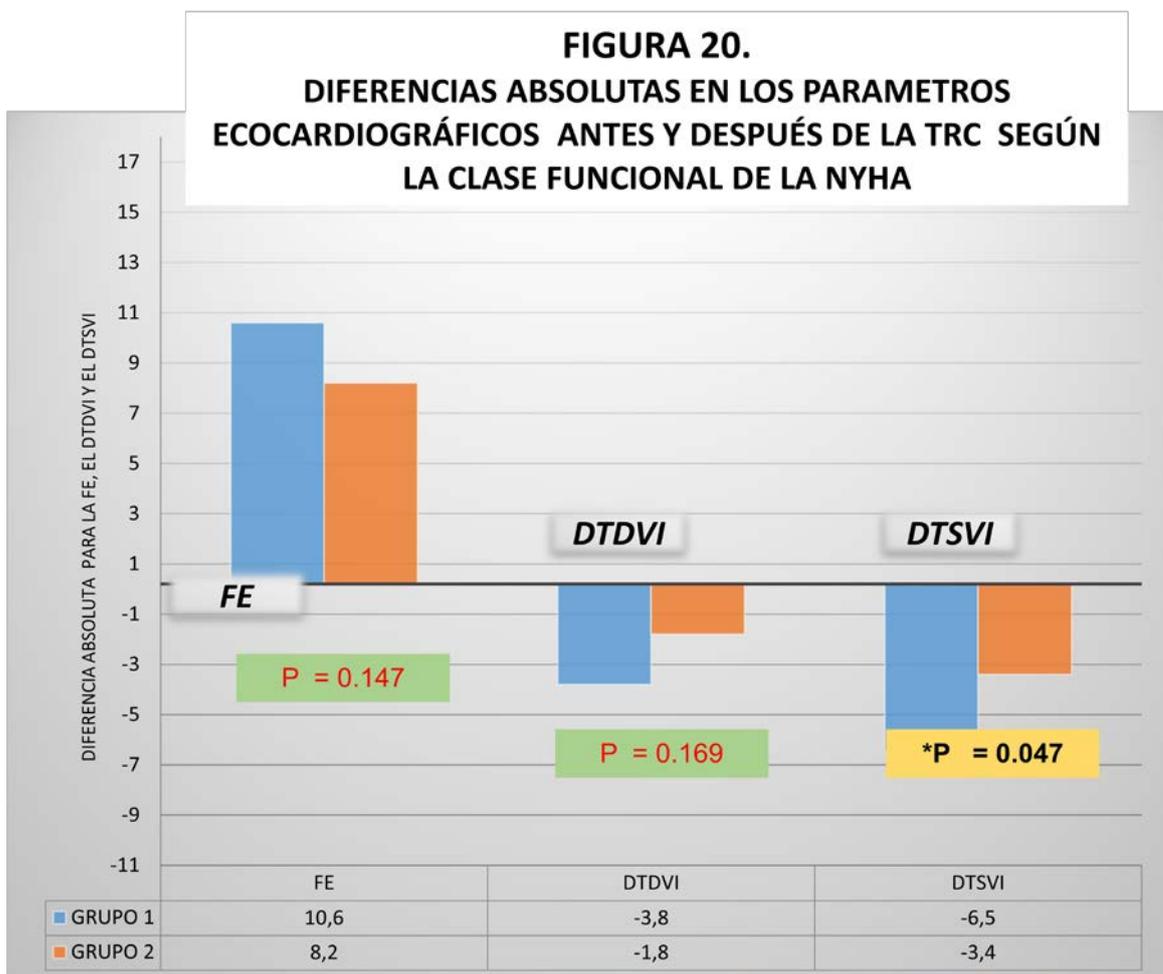


Figura 20: Cambios ecocardiográficos pre y post implante de TRC en pacientes categorizados según la clase funcional. Los valores en cada uno de los grupos reflejan la media de la diferencia antes y después del dispositivo: en puntos absolutos para la FE y en milímetros (mm) para los diámetros telesistólico y telediastólico (DTSVI, DTDVI) del ventrículo izquierdo. *Significación estadística $p < 0.05$, IC al 95% para el test *t* de Student para datos independientes (Ver texto).

3.6.2. Análisis de la IM tras el dispositivo.

Tras la resincronización el grupo NYHA II presentó una disminución del porcentaje de pacientes con IM severa (32,7% pre-implante vs 8,2 % post-implante, $p = 0.022$). El grupo 2 no mostró diferencias significativas (el 36,7 % de los pacientes presentaban IM severa antes y un 40,8% tras el DAI-TRC, $p = 0,267$).

Por otro lado, tal como se ha expuesto anteriormente (Ver **tabla 16**) el porcentaje de pacientes con IM severa antes del dispositivo resincronizador no difería entre los dos grupos. Sin embargo, tras la TRC, este porcentaje de pacientes fue significativamente menor en el grupo 1 respecto al grupo 2: 4 pacientes (8,2%) vs 20 pacientes (40,8%), $p < 0.001$. Ver la **Figura 21**

FIGURA 21
COMPARACIÓN DEL PORCENTAJE DE PACIENTES CON IM SEVERA
INTRAGRUPO Y ENTRE GRUPOS

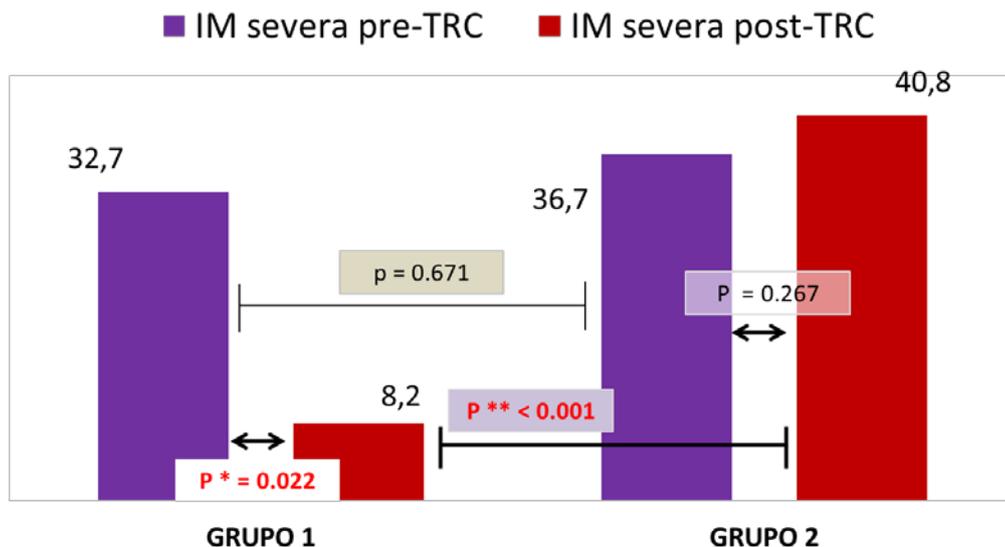


Figura 21. Insuficiencia mitral severa pre y postimplante en cada uno de los grupos y comparando ambos grupos tras la TRC. * Significación estadística ($p < 0.05$, intervalo de confianza al 95%) para *Mc Nemar test* (datos categóricos intragrupo) y *Chi-Square* (datos categóricos para grupos independientes). Explicación más detallada en el texto.

3.7. VALORACION FUNCIONAL

3.7.1. Analisis de los cambios en la clase funcional de la NYHA tras la TRC.

Ver Figuras 22 y 23

Tras el período de seguimiento se observó que en el grupo 1 el 59,2 % (29 pacientes) habían mejorado su clase funcional y se encontraban en clase funcional NYHA I (+1 punto). El 24,5% (12 pacientes) se mantuvo en clase funcional NYHA II tras la terapia de resincronización. En el grupo 2 un total de 22,4 % (11 pacientes) permanecieron en clase funcional NYHA III y mejoraron 1 punto (pasaron a NYHA II) un 38,8% (19 pacientes) y 2 puntos (pasaron a NYHA I) un 28,6 % (14 pacientes).

Al comparar ambos grupos se detectó que el 59,2% de los pacientes que estaban con clase funcional de la NYHA II basal pasaron a una clase funcional I de la NYHA tras el dispositivo resincronizador y sólo el 28,6 % de los pacientes con IC avanzada (clase funcional NYHA III) eran capaces de mejorar +2 puntos su CF tras la TRC ($p = 0.034$). No obstante, en este último subgrupo, un 38,8 % pasaron a CF de la NYHA II, tal y como se ha comentado en el apartado anterior.

Para una comparación más homogénea se desglosó la clase funcional post-TRC según 3 categorías: mejora (+1,+2 puntos), sin cambios (mantiene la NYHA basal) y empeora (-1,-2 puntos). Siguiendo este esquema no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. (Grupo 1: mejoran 29 pacientes (59,2 %), se mantienen sin cambios 12 (24,5 %) y empeoran 8 (16,3 %): Grupo 2: mejoran 33 pacientes (67,3 %), permanecen sin cambios 11 (22,4 %) y empeoran 3 (6,1 %), $p = 0.282$).

FIGURA 22
CLASE FUNCIONAL POST-TRC ENTRE LOS GRUPOS

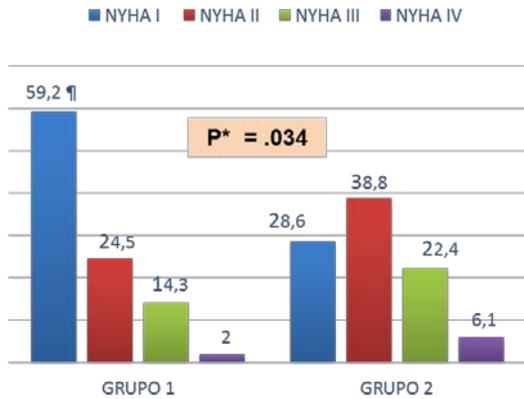
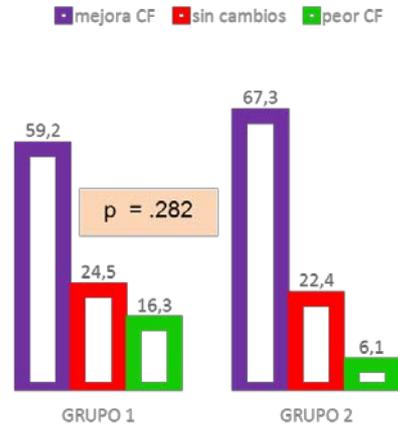


FIGURA 23
CAMBIOS EN LA CLASE FUNCIONAL DE LA NYHA POR CATEGORÍAS POST TRC ENTRE LOS GRUPOS



Figuras 22 y 23. Desglose de las categorías funcionales de la NYHA post implante del dispositivo resincronizador y por categorías (mejor, sin cambios o peor, ver texto) en cada uno de los grupos (Grupo 1 vs grupo 2). * Significación estadística ($p < 0.05$, intervalo de confianza al 95%) para *Chi-Square* (datos categóricos para grupos independientes). Explicación más detallada en el texto. Los datos se expresan en porcentajes (respecto al total de la población).

3.7.2. Relación de los cambios ecocardiográficos y la clase funcional tras el dispositivo en los grupos a estudio.

(Ver **Tabla 18, figura 24, 25 y Anexos**)

Se observó que, en los pacientes que mejoraron su CF tras la TRC en +1, +2 puntos, disminuyeron los diámetros y aumentó la FE: en el Grupo 1, la FE pasó de $24,5 \pm 6 \%$ a $37 \pm 8,3 \%$, $p < 0.0001$; el DTDVI pasó de $63,6 \pm 7,8$ mm a $58,7 \pm 8,2$ mm, $p < 0.0001$; y el DTSVI de $52,2 \pm 8,9$ mm a $44,3 \pm 8$ mm, $p < 0.0001$. En el Grupo 2, la FE pasó de $24 \pm 6,2 \%$ a $34,3 \pm 10,1 \%$, $p < 0.0001$; el DTDVI pasó de $64,7 \pm 7$ mm a $61,1 \pm 10$ mm, $p = 0.019$; y el DTSVI de $53 \pm 7,3$ mm a $48 \pm 10,3$ mm, $p = 0.005$.

Destacar que en los pacientes con clase funcional basal NYHA II que se mantuvieron sin cambios tras el dispositivo resincronizador, también aumentaron de forma significativa la FE (de $26,1 \pm 6,1$ % se pasó a $32,2 \pm 6,3$ %, $p = 0.002$).

En estos pacientes no se detectaron diferencias significativas para los DTDVI y DTSVI. Los pacientes que no solo no mejoraron, sino empeoraron su clase funcional de la NYHA tras la TRC no mostraron ningún signo de mejora ecocardiográfica en ninguno de los dos grupos a estudio.

Tabla 18.

Relación de los cambios ecocardiográficos y la clase funcional de la tras la TRC en la IC leve y avanzada

GRUPO 1 n = 49									
CF post TRC	Mejora			Sin cambios			Peor		
Missing n=2	29 (59,2)		P	12(24,5)		P	8 (16,3)		P
	Basal	post-TRC		Basal	post-TRC		Basal	post-TRC	
FE	24,5 ± 6	37 ± 8,3	< .0001	26,1 ± 6,1	32,2 ± 6,3	.002	30,8 ± 5,8	37 ± 6,6	.064
DTDVI (mm)	63,6 ± 7,8	58,7 ± 8,2	< .0001	61,4 ± 6	59 ± 7,7	.148	60,8 ± 6,8	60,9 ± 8,6	.937
DTSVI (mm)	52,2 ± 8,9	44,3 ± 8	< .0001	51,3 ± 6,4	47,5 ± 9,2	.127	47,3 ± 7,6	44 ± 6,5	.132

GRUPO 2 n = 49									
CF post TRC	Mejora			sin cambios			Peor		
Missing n=2	33 (67,3)		P	11(22,4)		P	3 (6,1)		P
	Basal	post-TRC		Basal	post-TRC		Basal	post-TRC	
FE	24 ± 6,2	34,3 ± 10,1	< .0001	22,6 ± 6,7	24,7 ± 7,5	.273	20,3 ± 6,1	20 ± 14,1	.844
DTDVI (mm)	64,7 ± 7	61,1 ± 10	.019	72,6 ± 5	74,6 ± 6,3	.337	68,7 ± 11,1	75 ± 12,8	.930
DTSVI (mm)	53 ± 7,3	48 ± 10,3	.005	61,2 ± 7	62,1 ± 8,3	.854	60,3 ± 8,6	60,6 ± 12	.563

FIGURA 24.
VARIACION ECOCARDIOGRÁFICA Y CF DE LA NYHA TRAS LA TRC
GRUPO 1

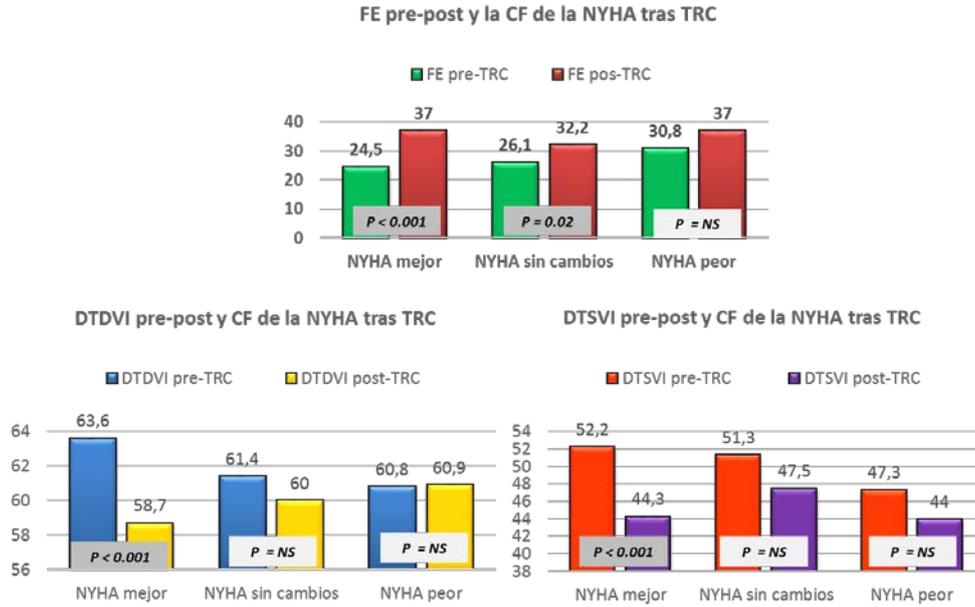


FIGURA 25.
VARIACION ECOCARDIOGRÁFICA Y CF DE LA NYHA TRAS LA TRC
GRUPO 2

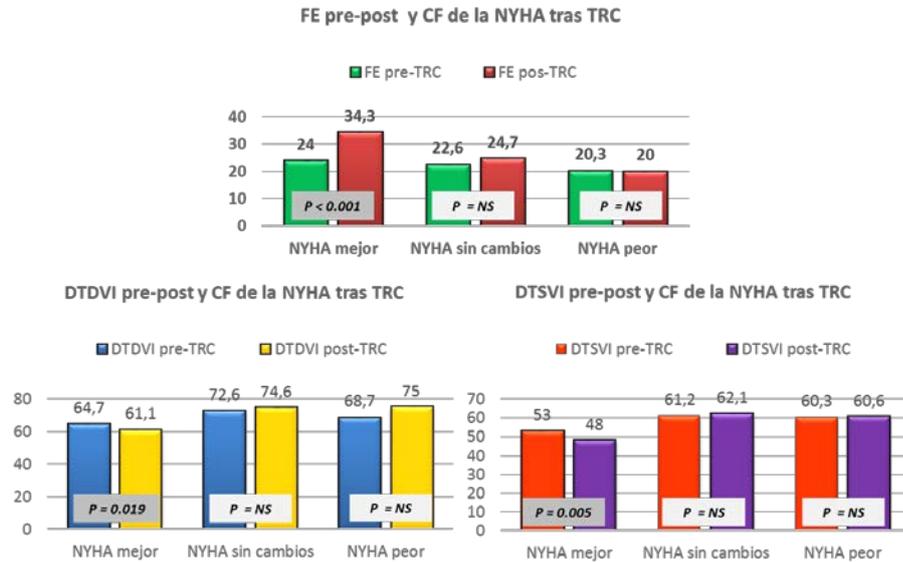


TABLA 18. FIGURAS 24 Y 25. Variables ecocardiográficas continuas entre las categorías de la CF (mejor, sin cambios, peor). Significación estadística de las variables ecocardiográficas (FE, DTDVI, DTSVI) basal vs seguimiento (estadístico *t de Student para datos apareados*, para las categorías de la CF, $p < 0.05$, IC 95%. DTDVI/DTSVI: Diámetros telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo; FE:fracción de eyección; TRC: terapia de resincronización cardíaca; CF: clase funcional.

3.8. VALORACIÓN PRONÓSTICA.

3.8.1. Curvas de supervivencia en ambos grupos

Durante una media de seguimiento de 24 ± 5.1 meses [población efectiva para el seguimiento 96 pacientes (49 en NYHA II, 47 en NYHA III)] hubo un total de 21 pacientes (21,4% del total de la población) que presentaron el evento combinado (mortalidad y/o ingreso por IC). De éstos, 15 pacientes (15,3%) ingresaron por causa cardiovascular, y de todos ellos 9 (9,2%) fallecieron por empeoramiento de su insuficiencia cardíaca. En la **Tabla 19** se muestran los eventos pronósticos a lo largo del seguimiento en cada uno de los grupos y la tasa de incidencia por 100 pacientes-año correspondiente (% pacientes-año).

En el análisis de supervivencia se observó que no existían diferencias significativas entre los grupos en cuanto al evento combinado (muerte y/o ingreso por insuficiencia cardíaca). No obstante las curvas mostraron una tendencia a separarse para la mortalidad total y cardiovascular.

Ver **Figuras 26** y **Tabla 19**.

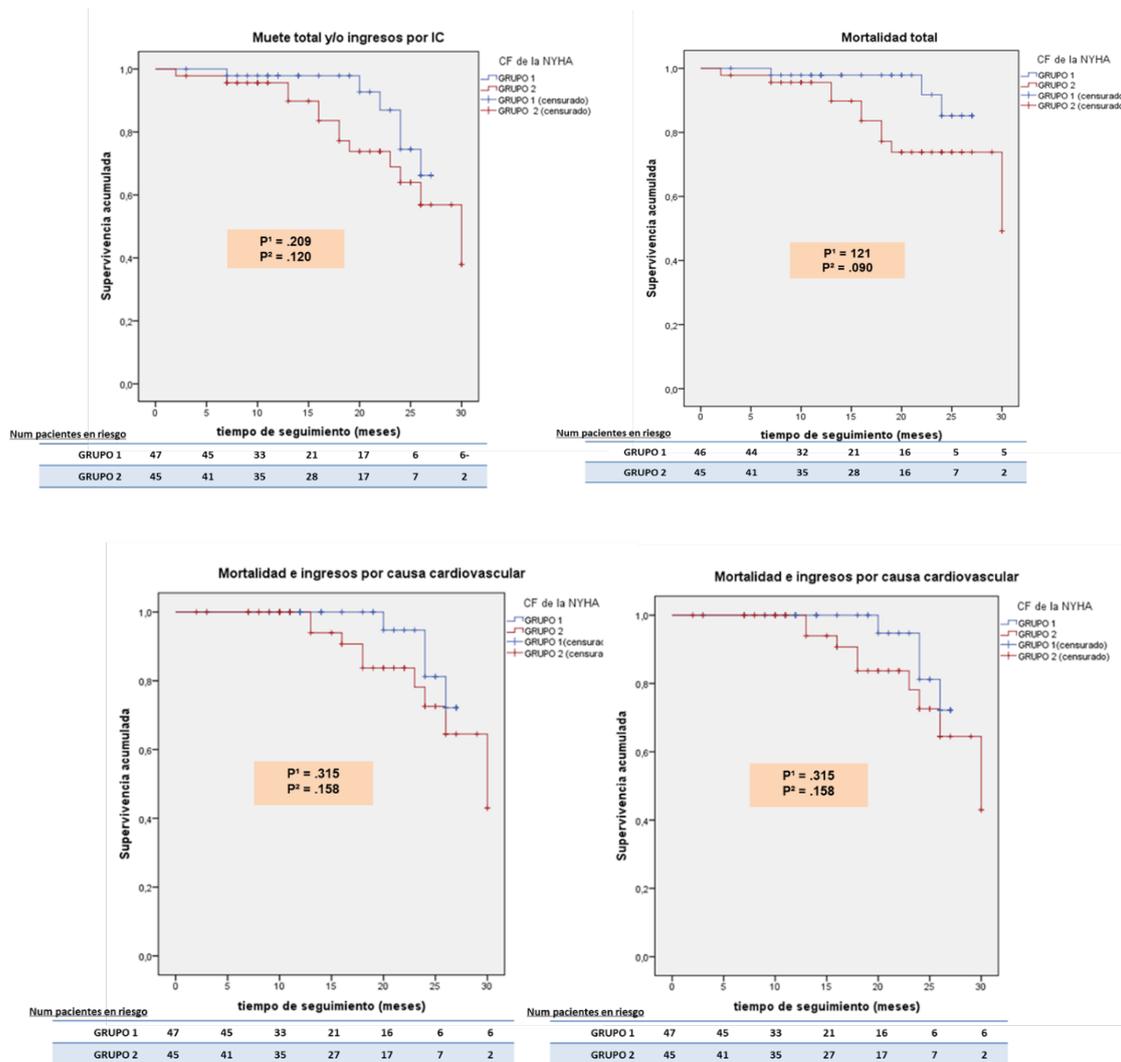
TABLA 19.

Eventos en los pacientes con TRC en ambos grupos

	TOTAL n = 98	Grupo 1 n = 49	Grupo 2 n = 49	p ¹	p ²
No disponible	2 (2)	-	2 (4,1)		
EVENTOS					
Muerte y/o IC	21 (11,6)	7 (7,7)	14 (20,4)	.209	.120
Mortalidad total	15 (8,3)	4 (4,4)	11 (16)	.121	.090
Mortalidad CV	9 (5)	2 (2,2)	7 (10,2)	.151	.083
Ingresos/ muerte CV	15 (8,3)	5 (5,5)	10 (14,6)	.315	.158

Tabla 19. Relación descriptiva del número de pacientes con eventos (muerte y/o IC, mortalidad total, mortalidad CV e ingresos/muerte de causa cardiovascular). Entre paréntesis se indica la tasa de incidencia (índices por 100 pacientes-año). No existe significación estadística según test log Rank (p¹) aunque existe tendencia a la significación estadística según otro test de comparación de curvas de supervivencia como el *Generalizado de Wilcoxon* (ó *Breslow*) (p²) por lo que se ha incluido en el análisis.

FIGURA 26.
Eventos adversos pronósticos entre la IC leve y avanzada



Figuras 26. Comparación de curvas de supervivencia entre los grupos 1 y 2 para el evento combinado: muerte total y/o ingreso por IC, así como la mortalidad total, cardiovascular y los ingresos por causa cardiovasculares con desenlace fatal o no fatal (ver texto) según los estadísticos de log Rank (p^1) y Generalizado de Wilcoxon (ó Breslow) (p^2), significación estadística $p < 0.05$. No existió significación estadística (ver texto). Grupo 1: IC leve; Grupo 2: IC avanzada. NYHA: New York Heart Association. TRC: terapia de resincronización cardíaca.

3.8.2. Análisis de los eventos durante el seguimiento

Se realizó un análisis de Cox, escogiendo las variables que, por plausibilidad biológica, repercusión clínica, estadística favorable (significación estadística o tendencia, p entre 0.05 y 0,20 en análisis de regresión bivariado) podrían resultar de interés y alterar el comportamiento de la muestra analizada: edad, sexo, anchura del QRS pre-implante, ser diabético, etiología isquémica de la IC y parámetros ecocardiográficos pre-implante (FE, DTDVI/DTSVI y grado de IMF) así como la IMF tras la TRC.

Tras el ajuste se observó que el grupo 2 tenía un riesgo 6 veces superior de presentar el evento combinado muerte y/o ingreso por IC respecto al grupo 1 (HR = 6,076, IC 95% 1,539 -23,897, $p = 0.010$). Además, los pacientes con IC avanzada presentaban un riesgo 5,6 veces mayor de cualquier evento de índole cardiovascular, independientemente del desenlace (HR = 5,581, IC 95% 1,148-27,124, $p = 0.033$).

3.8.3. Factores pronósticos.

Al analizar el modelo ajustado, se observó que, el ser diabético, independientemente de la clase funcional basal, incrementaba 4,5 veces el riesgo de muerte y/o ingreso por IC (coeficiente de regresión (B) = 1,507, HR = 4,512, IC 95% 1,506-13,520, $p = 0.007$) y casi 7 veces la ocurrencia de cualquier evento de índole cardiovascular (coeficiente de regresión (B) = 1,881, HR = 6,559, IC 95% 1,697-25,352, $p = 0.006$). Ver **Tabla 20 y anexos**.

Si además los pacientes pertenecían al grupo con CF de la NYHA III la probabilidad estimada de presentar el evento combinado era casi 27 veces mayor que en los pacientes no diabéticos con clase funcional de la NYHA II (función de supervivencia estimada $G(t) = 6,07 * 4,51$). Ver **Anexos**

En este mismo grupo, la disminución en ms del QRS tras la TRC resultó en una menor ocurrencia de eventos, considerándose, por tanto, un factor protector (B = - 0,43, HR = 0,958, IC 95% 0,920-0,998, p = 0.039). Ajustado para la CF basal, se observó que, el incremento en el DTSVI fue un factor predictor de muerte total (B = 0,081, HR = 1,085, IC 95% 1,003-1,172, p = 0.041)

TABLA 20.

Análisis de Regresión de Cox para los eventos adversos pronósticos entre IC leve vs severa (ajustados y sin ajustar)

	GRUPO 1 n = 49	GRUPO 2 n = 49	HR no ajustado	p	HR ajustado	p
Muerte y/o ingreso por IC	7 (14,3)	16 (32,7)	1,843 [0,691-4,917]	0.222	6,076 [1,539 -23,997]	0.010*
Mortalidad total	4 (8,2)	10 (20,4)	2,687 [0,726-9,944]	0.139	2,819 [0,524-15,149]	0.227
Mortalidad CV	2 (4,1)	6 (12,2)	4,212 [0,492-36,095]	0.190	3,618 [0,333-39,341]	0.291
Morbi-mortalidad CV	4 (10,2)	10 (20,4)	1,815 [0,546-6,034]	0.331	5,581 [1,148-27,124]	0.033*

TABLA 20. Modelo de regresión de Cox sin ajustar y ajustado para los eventos adversos pronósticos: muerte y/o ingreso por IC, mortalidad total, mortalidad cardiovascular, muerte y /o ingreso por causa cardiovascular, cualquiera que sea el desenlace final. *Significación estadística (p ≤ 0.05, IC HR 95%). NYHA: Clase funcional de la New York Heart Association; IC: insuficiencia cardíaca; CV: cardiovascular. HR: hazard ratio.

3.8.4. La Insuficiencia mitral como factor predictor de respuesta tras TRC.

(Ver **ANEXOS**)

Según se describió en el apartado de **MATERIAL Y METODOS**, la **respuesta ecocardiográfica positiva** era aquella en la cual o los 3 parámetros ecocardiográficos mejoraban, el DTDVI ó DTSVI disminuía ≥ 5 mm y la FE aumentaba ≥ 10%, aunque no mejorase la FE, el DTDVI o el DTSVI disminuían ≥ 5mm ó la FE aumentaba ≥10% sin incremento de las dimensiones ventriculares. Si ninguno de los tres parámetros mejoraban o los tres se mantenían igual, se consideró **respuesta ecocardiográfica negativa**.

Se analizó, en cada uno de los grupos, el papel de la insuficiencia mitral funcional antes y después del implante del dispositivo resincronizador como factor predictor de dicha respuesta, tanto en un modelo sin ajustar como ajustado para las variables que podrían influir en el resultado (edad, etiología de la IC, anchura del QRS, FE, DTDVI, DTSVI y tratamiento con diuréticos). No se encontraron resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, pese a no ser significativo, la IM moderada-severa podría estar relacionada con menor respuesta ecocardiográfica tras la TRC (B = - 1,068, HR = 0,344, IC 95% 0,103-1,141, p = 0.082).

Tras un estudio de regresión logística, aplicando un modelo ajustado y sin ajustar, ni la insuficiencia mitral pre ni la post-implante del dispositivo resultaron factores predictores de la respuesta funcional en nuestra muestra (**“respuesta funcional”**: SCORE FUNCIONAL = 1: Mejora (CF de la NYHA mejora +1, +2 puntos) tras el dispositivo. SCORE FUNCIONAL = 0: No mejora o se mantiene igual)

La insuficiencia mitral al menos moderada no se mostró como un factor predictor de eventos pronósticos adversos (mortalidad cardiovascular) en los pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente del grado funcional basal antes del dispositivo resincronizador (tendencia a la significación estadística: B = 1,324, HR = 3,757, IC 95% 0,687-20,546, p = 0.127).

5) DISCUSIÓN

3.9. CARACTERÍSTICAS BASALES

La TRC ha demostrado beneficios clínicos, ecocardiográficos y pronósticos en pacientes con IC avanzada (clase funcional de la NYHA III-IV), severa disfunción ventricular, QRS ancho y dimensiones ventriculares aumentadas. En los últimos años, avalada por grandes ensayos multicéntricos^{31-34,206}, la estimulación biventricular se utiliza para el tratamiento de la IC en las fases iniciales de la enfermedad (NYHA II), con trastorno de la conducción tipo BRI y FE deprimida de forma moderada-severa. Si bien en la IC leve los resultados indican que la terapia de resincronización ventricular ofrece ventajas significativas en comparación con el desfibrilador sin TRC, no existe evidencia concluyente, por el momento, de la superioridad de resincronizar precozmente respecto a hacerlo en fases avanzadas de la enfermedad.

En la población del estudio que presentamos predominaban los hombres (78,6%), con una media de edad de ≈ 70 años, hipertensos (86,7%) y con BRI (82,7).

La mitad de los pacientes presentaba MCD de causa isquémica. Los valores medios de FE y DTDVI/DTSI fueron de 25 % y 64/52 mm respectivamente.

El *grupo 1* (IC leve) tenía una edad media de 73 ± 15 años, el 83,7% eran varones y el porcentaje de HTA fue del 87,8. El BRI estuvo presente en casi un 78% con el 53% de MCD isquémica. La FE media osciló en $25,9 \pm 6,3$ %. En el *grupo 2* (IC avanzada) los pacientes eran de edad similar (73 ± 13 años), varones (73,5%) e hipertensos (85,7%). La causa de la IC era isquémica en el 49 % de los casos y hubo una prevalencia de BRI del 87,8 %. La FE media era ligeramente inferior $23,4 \pm 6,5$ %.

Si se analiza la subpoblación en CF NYHA II, portadores de DAI-TRC, de los estudios REVERSE³³, REVERSE cohorte europea³², MADIT-CRT¹⁶⁰ y RAFT³⁴ (ver **Tabla 21**) se observa que los pacientes eran un poco más jóvenes, mayoritariamente varones, menos hipertensos y que había un menor de casos con trastornos de la conducción tipo BRI.

La causa isquémica estuvo presente en más de la mitad de los casos. Tang et al³⁴ presentaron pacientes con FE media más baja que el resto, incluido nuestro estudio, y por el momento los autores no han comunicado análisis de dimensiones ventriculares ya que estimaron, principalmente, objetivos pronósticos clínicos.

Los diámetros telediastólico y telesistólico en el grupo con CF de la NYHA I-II del estudio REVERSE³³ fueron superiores a los nuestros y tanto el estudio MADIT-CRT¹⁶⁰ como la cohorte europea del REVERSE³² evaluaron volúmenes, por lo que no son directamente comparables.

La cohorte europea del REVERSE³² en general fue más joven, menos hipertensa, había un menor porcentaje de isquémicos y la FE media basal fue la mayor de todos los estudios. Este perfil de pacientes, menos grave, pudo haber influido en los resultados.

TABLA 21.

Características basales de los subgrupos con IC leve entre los estudios REVERSE³³ SE cohorte europea³², MADIT-CRT¹⁶⁰, RAFT³⁴ y nuestros resultados.

ESTUDIOS	REVERSE ³³	REVERSE Cohorte europea ³²	MADIT-CRT ¹⁶⁰	RAFT ³⁴	Nuestro estudio
CARACT. BASALES					
Edad (años)	62,9 ± 10,6	61,7 ± 10	65 ± 11	66,1 ± 9,3	73 ± 15
Sexo (♂)	78	79	74,7	84,8	83,7
Causa isquémica	56	44	55	68,7	53,1
HTA	ND	32	63,7	45	87,8
BRI	ND	ND	69,9	72,9	77,6
FE (%)	26,4 ± 7,1	28,1 ± 7,2	24 ± 5	22,6 ± 5,4	25,9 ± 6,3
DTDVI (mm)	69 ± 9	ND	ND	ND	62,6 ± 7,2
DTSVI (mm)	57 ± 1	ND	ND	ND	51,4 ± 8,2
VTDVI (ml)	ND	256 ± 91	245 ± 60	ND	ND
VTSVI (ml)	ND	186 ± 75	175 ± 48	ND	ND
Diureticos	81	84	75,7	84,7	87,8

Tabla 21. En la tabla se muestran las características basales diferenciales en los subgrupos NYHA I-II de los grandes estudios realizados^{32-34,160} que comparan el efecto de la TRC entre la IC leve y avanzada. En la última columna se muestran nuestros resultados. Los datos se expresan en porcentajes del total para cada subgrupo. ND: No disponible. FE: Fracción de eyección; DTDVI/DTSVI: diámetro telediastólico/telesistólico del VI; HTA: Hipertensión; BRI: Bloqueo de rama izquierda.

Cuando se analiza la escasa evidencia del grado de repercusión de la TRC en la IC leve respecto a la avanzada (Landolina et al³⁷, Bleeker et al³⁵, Bank et al³⁸) se puede comprobar que existen marcadas diferencias en las características basales de las poblaciones estudiadas (Ver **Tabla 22**).

Landolina et al³⁷ examinaron, de forma prospectiva a 952 pacientes consecutivos, comparando el efecto de la estimulación biventricular en pacientes con IC leve (n = 188) vs IC avanzada (n = 764). Los grupos estudiados eran muy diferentes, ya que los pacientes NYHA III-IV eran mayores, había una mayor proporción de pacientes isquémicos, con mayor prevalencia de FA crónica, la FE era más baja y había más pacientes con IM severa. Además éste subgrupo (IC avanzada) tenía mayor porcentaje de ingresos por insuficiencia cardíaca en el año previo al implante respecto a los pacientes con síntomas leve.

Bleeker et al³⁵ compararon los resultados del tratamiento con resincronización (M-TRC) en dos subgrupos de 50 pacientes cada uno (IC leve frente a avanzada) que presentaban IC con FE \leq 35% y QRS $>$ 120 ms. Tampoco las muestras resultaron homogéneas en su totalidad: el grupo con clínica avanzada tenía peores resultados en los test de clase funcional según el cuestionario de Minnesota para evaluar la calidad y el test de los 6 minutos, la FE era más baja y el porcentaje de pacientes con insuficiencia mitral severa era significativamente superior.

El último estudio publicado al respecto, el de Bank et al³⁸ englobó un total de 667 participantes a los que se les implanto un dispositivo resincronizador (con DAI-TRC o sin desfibrilador, M-TRC) y presentaban FE \leq 35% y QRS \geq 120ms. Del total, 155 estaban en fase inicial (NYHA I-II) y 512 más evolucionados. Basalmente también existían diferencias entre los grupos: los pacientes NYHA I-II eran más jóvenes, presentaban presiones diastólicas más altas (71.1 ± 11.3 vs 68.4 ± 11.4 mmHg; $p = 0.011$) y tenían niveles de creatinina más bajos (1.3 ± 0.81 vs 1.5 ± 0.86 mg/dl; $p = 0.026$). No existieron diferencias en las dimensiones ventriculares ni en el grado de insuficiencia mitral basal, pero la FE fue ligeramente superior para el grupo con IC leve.

La muestra estudiada en el presente trabajo resultó más homogénea en parámetros como la FE y la regurgitación mitral que se mantuvieron similares y sólo los diámetros fueron ligeramente superiores en el grupo con CF III de la NYHA. En este estadio un mayor porcentaje de pacientes estaba tomando diuréticos en el momento de la inclusión (98 % respecto 87,8%, $p = 0.05$).

TABLA 22.

Características basales diferenciales en los estudios que analizan la TRC entre la IC leve y avanzada comparados con nuestros resultados.

ESTUDIOS CARACT. BASEALES	Landolina et al ³⁷		Bleeker et al ³⁵		Bank et al ³⁸		Nuestro estudio	
	NYHA II n=188	NYHA III-IV n=764	NYHA II n=50	NYHA III-IV n=50	NYHA I-II n=155	NYHA III-IV n=512	NYHA II n=49	NYHA III n=49
Edad (años) *	64 ± 11	67 ± 10	65 ± 10	66 ± 11	68 ± 12	72 ± 11	73 ± 15	73 ± 13
Sexo ♂ (%)	84	81	94	82	74,2	70,1	83,7	73,5
CP isquémica (%) *	38	47	58	56	51,6	60,4	53,1	49
HTA (%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	87,8	85,7
BRI (%)	69	68	66	64	ND	ND	77,6	87,8
FE (%) * ¶	29 ± 7	27 ± 8	25 ± 7	20 ± 7	25,6 ± 5,8	24,5 ± 6	25,9 ± 6,3	23,4 ± 6,5
DTDVI (mm) §	69 ± 10	69 ± 9	ND	ND	62 ± 9,1	62 ± 9	62,6 ± 7,2	67 ± 7,5
DTSVI (mm) §	57 ± 12	59 ± 10	ND	ND	52 ± 4,6	53 ± 9,6	51,4 ± 8,2	55,5 ± 8,1
VTDVI (ml)	ND	ND	219 ± 63	243 ± 90	ND	ND	ND	ND
VTSVI (ml)	ND	ND	168 ± 55	195 ± 82	ND	ND	ND	ND
IM severa ¶	ND	ND	6	24	ND	ND	32,7	36,7
Grado IM *	1,9 ± 1	2,3 ± 1	ND	ND	2,1 ± 1,3	2,3 ± 1,4	ND	ND
Diureticos (%) §	87	87	76	86	ND	ND	87,8	98

Tabla 22. En la tabla se muestran las características basales diferenciales en los estudios que comparan el efecto de la TRC entre la IC leve y avanzada^{35,37,38}. En la última columna se muestran nuestros resultados. Los datos se expresan en porcentajes del total para cada subgrupo. ND: No disponible. Significación estadística ($p \leq 0,05$, IC al 95%) en la comparación entre los grupos IC leve vs avanzada en el estudio de *Landolina et al; ¶Bleeker et al; ||Bank et al. § nuestro estudio. FE: Fracción de eyección; DTDVI/DTSVI: diámetro telediastólico/telesistólico del VI; HTA: Hipertensión; BRI: Bloqueo de rama izquierda.

Si se contrasta “en bloque” cada subgrupo en todos estos estudios, se observa que, en general, las poblaciones son equiparables a la nuestra excepto en algunos datos: nuestros pacientes tienen edades más avanzadas y mayor proporción de trastornos de la conducción tipo BRI. La evaluación de la IMF fue diferente para los estudios de Landolina et al³⁷ y Bank et al³⁸.

Respecto a Bleeker³⁵, nuestra población presentó un mayor porcentaje de pacientes con IMF severa. La etiología isquémica no es tan frecuente en nuestro grupo con CF NYHA III en comparación con la fase avanzada del resto de investigadores. Por último, las mayores dimensiones ventriculares se evidenciaron en el estudio italiano³⁷.

3.10. VALORACION ECOCARDIOGRÁFICA TRAS LA TRC EN LA IC LEVE

3.10.1. *Remodelado estructural inverso*

Tanto en el Grupo 1 como en el grupo 2 la FE mejoró tras la TRC. Los diámetros ventriculares se redujeron de forma significativa después de la estimulación biventricular.

Nuestros resultados con la TRC en los pacientes que se encuentran en clase funcional de la NYHA II son similares a los de las cohortes de los grandes registros de los últimos 5 años³¹⁻³⁴, pese a las diferencias basales entre las poblaciones estudiadas: la FE aumenta y las dimensiones ventriculares (tanto si se evalúan volúmenes como diámetros) disminuyen tras la resincronización cardíaca.

El primer estudio que evaluó la respuesta ecocardiográfica en pacientes con IC leve y avanzada fue el de Bleeker et al³⁵ cuyos resultados fueron semejantes a los nuestros.

Otros autores, con un número de pacientes menor³⁶, demostraron los mismos resultados en subgrupos específicos de pacientes, concretamente aquellos con clase funcional de la NYHA II.

Landolina et al³⁷ y Bank et al³⁸ demuestran que el remodelado inverso está presente tanto en la IC leve como en la avanzada. Estos últimos no reflejan las dimensiones numéricas antes y después del resincronizador, sino una representación gráfica a escala.

En conclusión, pese a existir diferencias basales entre los grupos (para Bleeker³⁵ y Landolina³⁷ la FE en la IC leve era mayor) y respecto al tamaño ventricular (en nuestro estudio los pacientes con CF de la NYHA II presentaban ventrículos menos dilatados) el resincronizar en estadios iniciales de la enfermedad, consigue los mismos beneficios que en los pacientes NYHA III-IV. Todo lo expuesto, apoya que, el presentar síntomas leves de IC no debe ser una limitación para el implante de un dispositivo resincronizador en lo que a resultados ecocardiográficos se refiere.

Cuando comparamos la IC leve respecto a la avanzada, en el estudio que presentamos no existieron diferencias en el incremento de la FE ni en la reducción del DTDVI entre ambos grupos, sin embargo el DTSVI disminuyó en mayor medida en los pacientes con IC leve.

Bank et al³⁸ objetivaron un mayor grado de reducción en las dimensiones telediastólicas a favor del grupo con CF de la NYHA I-II ($-5,5 \pm 8,2$ mm vs $-3,6 \pm 7,9$ mm, $p = 0.031$) y una tendencia a un mayor incremento de la función ventricular ($8,1 \pm 9,5\%$ vs $6,4 \pm 9,2\%$, $p = 0.059$). Los autores observaron que la reducción del DTSVI ($-6,8 \pm 9,8$ mm vs $-4,8 \pm 9,4$ mm, $p = 0.056$) mostraba una tendencia significativa a favor de los pacientes con IC leve. Estos resultados fueron relevantes, sobre todo teniendo en cuenta que los autores realizaron un análisis de regresión para explicar si existía algún factor explicativo de la diferencia entre los grupos y no encontraron ninguno. Es muy posible que el tamaño de nuestra muestra no nos haya permitido extraer conclusiones significativas respecto a la FE y el DTDVI en los pacientes con CF de la NYHA II. Ni Landolina et al³⁷ ni Bleeker et al³⁵ encontraron diferencias en el grado de remodelado inverso conseguido entre los grupos NYHA I-II y NYHA III-IV.

3.10.2. Insuficiencia mitral funcional.

La IM funcional, es decir, aquella que aparece en una válvula mitral estructuralmente normal²⁰⁸ tal y como se ha expuesto en la introducción, está relacionada con la dilatación ventricular izquierda y con la depresión de la FEVI, tanto en pacientes con miocardiopatía isquémica como no isquémica. Además, cuanto mayor es el grado de IM el pronóstico es peor²⁰⁹ y un ORE (orificio regurgitante efectivo por el método PISA) mayor de > 20 cm² duplica el riesgo de mortalidad por cualquier causa e ingreso por IC¹⁷⁷.

En el grupo de pacientes con IC de nuestro estudio se observó una reducción del porcentaje de con IM severa tras la estimulación biventricular (32,7% pre-implante vs 8,2 % post-implante, p = 0.022) a diferencia de aquellos en fase evolucionada de la enfermedad, que no mostraron diferencias antes y después del dispositivo resincronizador (el 36,7 % de los pacientes presentaban IM severa antes y un 40,8% tras el DAI-TRC, p = 0,267). Además, el número de pacientes con IM severa tras la TRC fue significativamente menor en el grupo 1 respecto al grupo 2: 4 pacientes (8,2%) vs 20 pacientes (40,8%), p < 0.001.

Aunque existe evidencia de que la disfunción ventricular sistólica por sí sola no es causa de Insuficiencia mitral⁹⁹, se ha postulado que los cambios en la geometría ventricular, por sí mismos, pueden ocasionarla^{99,210}.

Es posible que existan grupos de IC en estadios clínicos diferentes, pero con volúmenes dilatados que modifiquen la estructura ventricular y valvular, y por ello capaces de generar un mismo grado de severidad en la IM funcional. La ventaja del presente estudio consiste en la homogeneidad de los dos grupos de estudio que facilita la comparación de los resultados obtenidos.

Tal como se ha comentado en la introducción, desde el punto de vista fisiopatológico la dinámica valvular depende del equilibrio entre las fuerzas de coaptación (o de cierre) y las de tensión (o estiramiento). Los músculos papilares actúan sobre estas últimas, evitando que las valvas mitrales protruyan más allá del plano valvular y las fuerzas de coaptación, que acercan las valvas, dependan de la presión intraventricular.

Como consecuencia del remodelado ventricular en los pacientes con insuficiencia cardiaca, el ventrículo disfuncionante presenta una orientación anómala de los músculos papilares y dilatación del anillo, lo cual contribuye a generar una estructura esférica. Si a la geometría alterada se le suma la reducción de la presión intraventricular durante la sístole, aparece la llamada insuficiencia mitral funcional.

Los primeros estudios^{13,14,19,20,22,28-30,159} que se llevaron a cabo con la terapia de resincronización, ya indicaban que, de alguna forma, la estimulación biventricular, mejoraba el grado de regurgitación mitral, pese a que ninguno enfocaba los resultados en el análisis del comportamiento de la IMF.

El mecanismo por el cual la resincronización mejora el grado de insuficiencia mitral funcional es un tema actualmente muy debatido^{112,113,116,161,186,187}. Por un lado se postula que la resincronización de los músculos papilares, podría ser la responsable de la reducción de la IMF en fases iniciales, mientras que el propio remodelado inverso estructural

(reducción de las dimensiones ventriculares y aumento de la FE), explicaría la disminución a largo plazo.

Son necesarios más estudios para evaluar la compleja patocronia de la regurgitación mitral y la respuesta a la TRC en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Por el momento todos los estudios que han considerado la importancia de analizar la reducción de la regurgitación mitral tras la resincronización incluyeron pacientes en estadios avanzados de la enfermedad^{14,28,105,162-164,167,211,212}

Así mismo, los grandes ensayos multicéntricos realizados con pacientes en CF de la NYHA I-II sometidos a terapia de resincronización respecto al DAI bicameral (REVERSE^{32,33}, MADIT-CRT¹⁶⁰, RAFT³⁴), no analizaron, de forma específica, el remodelado estructural teniendo en cuenta la IM funcional.

Existe un subestudio del MADIT-CRT²¹³ que examina los cambios estructurales tras la TRC y su relación con el pronóstico tras 12 meses de seguimiento. Entre otros parámetros ecocardiográficos, se consideró el grado de regurgitación mitral según diferentes criterios: sin IM / ligera / moderada / severa, método de cuantificación según el ORE por PISA y anchura del jet de regurgitación.

En comparación con los pacientes a los que se les implantó aisladamente un desfibrilador, los pacientes con resincronizador ventricular presentaban mayor mejoría en el grado de IM (15,3 % vs 8,3 %, $p = 0.02$) y más reducción en el área de regurgitación (disponible en una pequeña cohorte de pacientes): $-0,04 \pm 0,11$ vs $-0,02 \pm 0,13$, $p = 0.003$.

Existe muy poca evidencia científica que compare el grado de disminución de la IM tras la TRC en los pacientes con IC leve y la avanzada. Todos los estudios hasta la fecha^{35,37,38} establecieron el grado de regurgitación mitral como una variable cuantitativa. En el presente estudio se ha considerado que la insuficiencia mitral expresada en términos cuantitativos no es un valor práctico ni reproducible, y se ha preferido utilizar la clasificación

de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y realizar los análisis estadísticos siguiendo dicha definición²⁰⁷.

Nuestros resultados no son, por todo ello, “numéricamente” comparables, pero si se puede interpretar la magnitud del cambio tras la TRC.

En el artículo holandés³⁵, tanto los pacientes con IC leve como los de IC avanzada reflejan una reducción de la IM tras la resincronización (en el grupo de la CF NYHA II: de 1.2 ± 0.8 pasó a 1.0 ± 0.8 , $p = 0.01$; en el grupo de la CF NYHA III/IV: de 1.6 ± 0.9 a 1.2 ± 0.7 , $p < 0.001$) resultado que difiere el obtenido por los autores italianos³⁷ que objetivaron una disminución de la regurgitación mitral únicamente en el grupo con IC avanzada (pasó de $2,3 \pm 1,0$ a $1,9 \pm 0,9$, $p < 0.01$).

Bleeker et al³⁵ observaron que aquellos pacientes con clase funcional de la NYHA II mejoraban la IM funcional en mayor medida que los que estaban en NYHA III-IV. Es decir, que había menos cantidad de pacientes con IM severa tras la resincronización en la IC leve que en la IC avanzada.

Los resultados del presente estudio son similares, teniendo además presente que los grupos que se han comparado eran básicamente homogéneos y presentaban el mismo porcentaje de IM severa antes del dispositivo resincronizador (circunstancia que no se daba en el estudio de Bleeker et al³⁵). Estos datos apoyan la estimulación biventricular para el manejo precoz de la IC.

Pese a todo lo expuesto, se requieren estudios multicéntricos para sentar de forma definitiva el uso de la TRC en los pacientes con IC leve respecto a aquellos con IC avanzada. De hecho, algunos otros autores como Bank et al³⁸ no han demostrado que exista mayor magnitud de mejora en la regurgitación mitral en los pacientes con IC leve respecto a la IC avanzada tras la TRC (NHYA I/II: $0,41 \pm 1,5$ vs NYHA III/IV: $0,48 \pm 0,9$, $p = 0,999$), y

por otra parte se han de considerar otras variables en el análisis de los efectos beneficiosos de la TRC.

3.11. VALORACION FUNCIONAL TRAS LA TRC EN LA IC LEVE

3.11.1. Cambios en la clase funcional de la NYHA

Los primeros estudios aleatorizados que demostraron una mejoría clínica relevante de la CF de la NYHA, del test de los 6 minutos, la calidad de vida y el consumo máximo de oxígeno ($VO_{2máx}$) tras la estimulación biventricular en pacientes con IC avanzada fueron el PATH-CHF¹⁶ y el MUSTIC²⁵. Posteriormente, los ensayos MIRACLE¹⁴, MIRACLE ICD³⁰ y el estudio CONTAK CD²² confirmaron, en poblaciones más amplias, dichos efectos beneficiosos. Finalmente, dos ensayos clave, el COMPANION¹³ en 2004 y el CARE-HF²⁰ en 2005, así como el seguimiento a largo plazo de este último²¹⁴ y el metaanálisis de Rivero-Ayerza et al¹⁵⁷ establecieron además la importancia de esta terapia en la reducción de las hospitalizaciones y la mortalidad.

Toda esta evidencia se obtuvo en pacientes con IC avanzada, es decir, con clase funcional III o IV de la NYHA.

En los últimos años se han publicado varios estudios relevantes en los que se ha incluido a pacientes con menos sintomatología. El REVERSE^{32,33}, el MADIT-CRT¹⁶⁰ y el RAFT³⁴ establecieron como objetivo principal el análisis de la morbi-mortalidad. Ninguno de ellos estudió la mejora de la clase funcional tras la TRC de forma específica. No obstante, el REVERSE^{32,33} ya tuvo en cuenta la dificultad para demostrar mejoría clínica en pacientes con clase funcional de la NYHA I ó II, y definió el éxito del tratamiento basándolo en un “*end-point*” combinado complejo.

El abordaje descriptivo de la variación de la clase funcional tras la TRC fue uno de los objetivos del estudio que presentamos. El grupo de IC avanzada mejoró su clase funcional de la NYHA tras la estimulación biventricular: el 38,8% (19 pacientes) pasaron a CF de la NYHA II y el 28,6 % (14 pacientes) pasaron a CF de la NYHA I. El 22,4 % permaneció en CF de la NYHA III. Los resultados se asemejan al comportamiento de la cohorte de pacientes en estadios más avanzados de estudios similares, si tenemos en cuenta el porcentaje global de pacientes que mejoraron (en nuestro estudio un 67,4%; en el de Bank et al³⁸ un 73,3% y en el de Landolina et al³⁷, 69%) y el de aquellos que no cambiaron su clase funcional basal (en nuestro estudio, el 22,4%, el 21,3 % para el de Bank et al³⁸ y el 30% para Landolina et al³⁷). Ver **Tabla 23**.

En el grupo 1 del presente estudio, el 59,2 % (29 pacientes) mejoró su CF de la NYHA (+1 punto) y el 24,5% (12 pacientes) se mantuvo en CF de la NYHA II tras la terapia de resincronización.

Estos datos difieren de los de Landolina et al³⁷ y Bleeker et al³⁵ cuyos porcentajes de pacientes que mejoraron fueron inferiores al 40% (34 % y 36% respectivamente) a expensas de mantenerse en CF de la NYHA II (57 % y 56 % respectivamente).

La discrepancia en los resultados podría estar relacionada con la subjetividad para evaluar la clase funcional de la NYHA (intrínseca a su definición), así como a la dificultad de establecer criterios clínicos de mejora, principalmente en pacientes con poca sintomatología.

De hecho, Bank et al³⁸, estratificaron la mejora funcional en grado ligero (*mildly better*) o marcado (*markedly better*), pero no queda claro que

clínica o parámetros se englobarían como “*mildly o markedly better*” por lo que no es factible una comparativa directa con nuestro estudio.

Entre un 5 y 15 % de pacientes, en todos los estudios, incluido el nuestro, empeoran su clase funcional tanto en el grupo de IC leve como avanzada .Este resultado recuerda la necesidad de seguir investigando los parámetros implicados en el “no respondedor” a la resincronización cardíaca a largo plazo.

TABLA 23.

CF de la NYHA tras la TRC en los estudios que comparan la IC leve vs avanzada. Comparación con nuestros resultados.

ESTUDIOS	Landolina et al ³⁷		Bleeker et al ³⁵		Bank et al ³⁸		Nuestro estudio	
CF NYHA	NYHA II n=188	NYHA III-IV n=764	NYHA II n=50	NYHA III-IV n=50	NYHA I-II n=155	NYHA III-IV n=512	NYHA II n=49	NYHA III n=49
NYHA (Δpre-post)	ND	ND	0,3 ± 0,6	1 ± 0,8 ¶	ND	ND	ND	ND
MEJORIA	34	69	36	ND	35,9 (+) 38 (++)	41,8 (+) 31,5 (++)	- 59,2 (NYHA ₁)‡	38,8 28,6 (NYHA ₁)
Mejoría Total	34	69*	36	ND	73,9	73,3	59,2	67,4
Sin cambios	57	30	56	ND	21,9	21,3	24,5	22,4
Peor	9	2	8	ND	4,2	5,4	14,3	6,2
ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	87,8	85,7

Tabla 23. En la tabla se muestran los porcentajes de pacientes del total para cada subgrupo) que mejoran, se mantienen igual o empeoran su clase funcional de la NYHA tras la TRC. Se indican los datos de los tres estudios más relevantes que comparan los resultados con los nuestros (la última columna). ND: No disponible.

*Significación estadística para variables cualitativas según *el test chi cuadrado* ($p \leq 0.05$, IC al 95%) a favor del grupo de IC avanzada.

‡Significación estadística para variables cualitativas según *el test chi cuadrado* ($p \leq 0.05$, IC al 95%) a favor del grupo de IC leve.

¶Significación estadística para variables cuantitativas según *el test t de Student para datos independientes* ($p \leq 0.05$, IC al 95%) a favor del grupo de IC avanzada. NYHA: New York Heart Association. +:*mildly better*; ++:*markedly better* en el estudio de Bank et al³⁸. NYHA₂: pasa a NYHA II; NYHA₁: pasa a NYHA I, en nuestro estudio.

Tal y como se ha comentado anteriormente la comparación de la clase funcional entre ambos grupos de pacientes resulta compleja, ya que, la propia escala es subjetiva y una de las variables estudiadas es precisamente

el grado funcional de los sujetos incluidos. Por otro lado, un paciente en CF de la NYHA II “sin cambios” no es clínicamente similar a un paciente en CF de la NYHA III-IV que sigue en clase avanzada (“*sin cambios*”) tras el DAI-TRC.

De cualquier forma, pese a las consideraciones reseñadas, la categorización que se realizó (mejoría, sin cambios o empeoramiento) permite una valoración más objetiva y comparable de la mejora funcional tras la TRC.

Se observa que, al analizar el conjunto de pacientes que mejoran (englobando aquellos que aumentan +1 y los que aumentan +2 puntos su clase funcional) no existían diferencias entre los dos grupos estudiados. Bank et al³⁸, con las limitaciones expuestas previamente, también concluyeron que la mejora clínica era similar para ambos grupos

Landolina et al³⁷, por su parte, mostraron unos resultados diferentes ya que los pacientes que basalmente presentaban una IC leve mejoraban su CF en menor proporción que aquellos que estaban en un estadio más avanzado (34 % vs 69 %, $p < 0.001$). Los autores explicaron que era algo lógico, ya que el margen de mejora desde un estadio tan inicial de la enfermedad no es fácilmente demostrable, circunstancia que hemos mencionado previamente en nuestra discusión.

Por último, Bleeker et al³⁵, consideraron la clase funcional de la NYHA como una variable cuantitativa, llegando a la misma conclusión que los italianos³⁷: la magnitud de mejora en la capacidad funcional fue menor para el grupo NYHA I-II respecto al grupo III-IV ($0,3 \pm 0,6$ vs $1,0 \pm 0,8$, $p < 0.001$).

3.11.2. Cambios ecocardiográficos según la clase funcional de la NYHA tras el implante de un dispositivo resincronizador.

Al analizar los resultados ecocardiográficos según el comportamiento funcional, se observó que, tanto en la IC leve como en la avanzada, los pacientes que mejoraban su CF tras la TRC en +1, +2 puntos, mejoraban el remodelado inverso.

Estos resultados concuerdan con los de Bleeker et al³⁵. Estos autores, además, demostraron que los pacientes que persistían en la CF II de la NYHA, también mejoraban todos los parámetros ecocardiográficos tras la TRC. En el estudio que presentamos sólo se demostró un aumento de la FE en este subgrupo de pacientes.

Por último, al igual que los holandeses³⁵, aquellos pacientes de nuestra muestra que empeoraban su CF de la NYHA, independientemente del estadio de la enfermedad (leve o avanzado), no mejoraban ni la FE ni los diámetros ventriculares.

En contra de lo expuesto, Higgins et al²² demostraron que, tanto el grupo con CF de la NYHA I-II como el grupo con CF de la NYHA III-IV sometidos a TRC mejoraban los parámetros ecocardiográficos respecto al grupo placebo (sin TRC); sin embargo, sólo los pacientes con CF de la NYHA III-IV mostraron una mejoría clínica en términos de consumo de Oxígeno ($p = 0.003$), test de los 6 min ($p = 0.029$), test de calidad de vida "QOL" ($p = 0.017$) y clase funcional ($p = 0.006$).

Estos hallazgos resaltan la importancia de buscar la correlación causa-efecto entre los cambios ecocardiográficos y la clase funcional o el comportamiento clínico, dados que en la literatura existen resultados

contrapuestos. Lo que sí parece evidente es que los pacientes que empeoran su estatus funcional, no aumentan la FE ni reducen las dimensiones ventriculares.

3.12. EVOLUCIÓN PRONOSTICA DE LOS PACIENTES

3.12.1. *Análisis de los eventos durante el seguimiento en los grupos a estudio*

El seguimiento se realizó durante una media de 24 ± 5.1 meses. A lo largo de este tiempo 21 pacientes de la muestra del estudio que presentamos (21,4% del total de la población) presentaron el evento combinado mortalidad y/o ingreso por IC. El 15,3 % de éstos (15 pacientes) ingresaron en el hospital por causas cardiovasculares (insuficiencia cardíaca) y 9 de ellos (9,2 %) murieron por empeoramiento de su IC.

No existieron diferencias entre la IC leve y avanzada para el evento combinado principal (muerte y/o ingreso por IC) ni tampoco para el resto de eventos adversos (muerte total, muerte cardiovascular e ingreso por causa cardiovascular, cualquiera que fuese el desenlace final). Sin embargo, tras el ajuste de variables se observó que el grupo 2 tenía un riesgo 6 veces superior de sufrir una muerte y/o ingresar por IC respecto al grupo 1.

Además, los pacientes con IC avanzada tenían 5,5 veces más riesgo de tener cualquier evento de índole cardiovascular (morbi-mortalidad CV) respecto a aquellos pacientes con IC leve, independientemente del desenlace final.

Dos de los grandes estudios que han avalado el uso de la TRC en las fases iniciales de la enfermedad (el MADIT-TRC¹⁶⁰ y el RAFT³⁴) evaluaron la resincronización cardíaca (DAI-TRC) respecto al desfibrilador aislado, y

establecieron como objetivo primario el *endpoint* que se ha utilizado en el presente estudio (mortalidad y/o ingresos por IC).

Si se analizan las grandes cohortes de pacientes con CF de la NYHA I-II de estos registros multicentricos, observamos alguna similitud: la muerte por cualquier causa y/o el ingreso por IC estuvo presente en el 17,2% de pacientes para Moss et al¹⁶⁰ y en el 14,3 % de nuestro estudio. Por otro lado, hasta el 23,3% de los pacientes del estudio RAFT³⁴ presentaron el evento combinado y el subgrupo con CF de la NYHA III de este último estudio³⁴ también tuvo una mayor incidencia de muerte y/o ingreso por descompensación de la IC (55,9%) que nuestro grupo 2 (32,7%).

Es muy probable que la mayor prevalencia de eventos sea consecuencia de una población más enferma, dado que la muestra del estudio de Bank et al³⁴ tenía más antecedentes de cardiopatía isquémica, mayor remodelado y la FE era inferior.

El estudio REVERSE^{32,33}, estableció como objetivos de respuesta clínica una combinación de calidad de vida, clase funcional de la NYHA y muerte u hospitalización: un paciente se englobaría en la categoría de “empeoramiento” respecto a “mejora” si presentaba algún evento, no mejoraba en el test calidad de vida o su clase funcional de la NYHA se mantenía igual o empeoraba. Este “*endpoint*” hace del REVERSE^{32,33} un registro poco comparable con el resto, incluido el nuestro. Sin embargo, en conjunto, la proporción de pacientes que empeoraban era del 16% con una baja tasa de mortalidad (2%) y de ingresos por IC (3%; para el REVERSE³³ y 7% para la cohorte europea³², seguimiento 24 meses). Estos resultados se atribuyeron al hecho de que la población era más joven ($62,9 \pm 10,6$ años), con QRS más estrechos (153 ± 21 ms), con mayor “adherencia farmacológica” a las guías

vigentes y en fases muy incipientes de la enfermedad, algunos incluso prácticamente asintomáticos (NYHA I).

Landolina et al³⁷, consideraron MACE (o eventos cardiovasculares mayores) a la muerte por cualquier causa, la necesidad de trasplante cardiaco urgente y el ingreso por empeoramiento de la Insuficiencia cardíaca.

Demostraron que el grupo con IC leve presentaba menor tasa de incidencia de MACE (13 vs 23 por 100 pacientes-año, $p < 0.001$), menor tasa de muerte por cualquier causa y necesidad de trasplante cardíaco (5,1 vs 10,3 por 100 pacientes-año, $p = 0.004$) y menor incidencia del objetivo combinado: muerte por cualquier causa, trasplante cardiaco y descarga apropiada del desfibrilador (test del log-rank $p = 0.017$) que aquellos con IC avanzada.

Las diferencias entre nuestras curvas de supervivencia de Kaplan Meier no alcanzaron significación estadística para el evento pronóstico principal (muerte y/o ingresos por IC) según el test de Log Rank.

Los italianos³⁷ demostraron significación estadística a favor del grupo con CF de la NYHA II en otros objetivos secundarios: muerte cardíaca, mortalidad por empeoramiento de la IC, uno o más ingresos por descompensación de la IC y descargas apropiadas del desfibrilador. En el estudio que presentamos, la tasa de incidencia de la mortalidad cardiovascular (es decir, aquel paciente que ingresa por IC y fallece por empeoramiento de la misma) para el grupo 1 fue menor (2,2 por 100 pacientes-año) que para el grupo 2 (10,2 por 100 pacientes-año) según el test de Breslow, $p = 0,08$, tendencia a la significación estadística).

Por otro lado, Bank et al³⁸ demostraron, mediante las curvas de Kaplan-Meier a 5 años que los pacientes que basalmente se encontraban en CF de la NYHA I-II sobrevivían mucho más (79% vs 54%; $p < 0.0001$) e ingresaban mucho menos (48% vs 27%; $p < 0.0001$) que aquellos que presentaban síntomas avanzados de la enfermedad.

Hasta el momento, ninguno de los estudios que compara la TRC en la IC leve respecto a la avanzada ha analizado el pronóstico a través de modelos ajustados para variables que podrían estar influyendo en los resultados.

En el presente estudio se ha observado que el riesgo de morir o empeorar el grado de IC era muy superior en los pacientes con IC avanzada (HR = 6,076, $p = 0.010$, independientemente de marcadores de riesgo (sexo, edad), parámetros clínicos (DM, HTA), eléctricos (duración del QRS), ecocardiográficos (FE, dimensiones ventriculares, insuficiencia mitral) o terapéuticos (tratamiento con diuréticos).

En el modelo de Cox ajustado para todas las variables expuestas, el riesgo de presentar muerte de índole cardiovascular fue 5,5 veces superior si el paciente pertenecía al grupo con CF de la NYHA III (HR = 5,58, $p = 0.033$).

3.12.2. Factores pronósticos.

Se realizó un análisis de regresión de Cox para aquellos factores que podían estar influyendo en la aparición de eventos (o supusiesen una protección para la evolución de la enfermedad). Así, advertimos que ser diabético incrementaba en 4,5 veces el riesgo de muerte y/o ingreso en los pacientes con IC avanzada (HR = 4,512, $p = 0.007$) y de ingreso o muerte por causa cardiovascular en 6,5 veces (HR = 6,559, $p = 0.006$).

En este mismo grupo, la disminución en ms del QRS tras la TRC resultó en menor ocurrencia de eventos, considerándose, por tanto, un factor protector (HR = 0,958, $p = 0.039$). Independientemente de la clase funcional, se observó que, el incremento en el DTSVI era un factor predictor de muerte total (HR = 1,085, $p = 0.041$) y de muerte por causa cardiovascular (HR = 1,132, $p = 0.023$).

3.13. LA INSUFICIENCIA MITRAL COMO FACTOR PREDICTOR DE RESPUESTA TRAS LA TRC.

Al analizar el papel de la insuficiencia mitral en el remodelado, nosotros no llegamos a encontrar diferencias significativas que explicasen la reducción de los volúmenes ventriculares izquierdos y el incremento de la FE entre los grupos estudio. Sin embargo, el análisis de regresión logística dejó entrever que un grado moderado-severo de IMF podría predecir peor respuesta ecocardiográfica (ver **ANEXOS**).

Algunos autores han estudiado la importancia de la insuficiencia mitral basal previa al dispositivo y la respuesta a la TRC^{163,170}. Cabrera et al¹⁶⁷, demostraron en 20 pacientes afectados de MC dilatada idiopática, CF de la NYHA III y FE severamente deprimida que la IM severa pre-TRC era un factor de mala respuesta a la terapia. Además, definieron la presencia de un ORE por el método PISA de menos de 0,20 cm² como el umbral por debajo del cual mejoran los volúmenes ventriculares.

Otro grupo español¹⁷² asoció la ausencia de mejoría ecocardiográfica a medio plazo tras la resincronización con el origen isquémico de la miocardiopatía, la existencia de taquicardia ventricular monomorfa sostenida (TVMS) previa al implante y con la presencia de insuficiencia mitral al menos moderada (grado 2-4/4). Respecto al pronóstico, en el estudio que presentamos la IM no se relacionó con eventos clínicos a lo largo del seguimiento.

Muy recientemente, Boriani et al¹⁸¹ estudiaron el impacto de la regurgitación mitral en el pronóstico de 659 pacientes diagnosticados de IC y sometidos al implante de un DAI-TRC y no encontraron diferencias pronósticas significativas entre el subgrupo con IM moderada-severa (grados 2, 3 o 4) respecto a aquellos con IM ligera (grado 1 sobre 4).

En esta línea, Porciani et al¹⁶⁴, ya concluyeron que el grado de IM y la reducción en el VTSVI no estaba relacionada.

Por otro lado, Cleland et al realizaron un análisis post-hoc¹⁷¹ del CARE-HF²⁰ y concluyeron que la IM, junto con el NT-ProBNP tras 3 meses post-TRC eran factores independientes de mortalidad. Además, aquellos pacientes resincronizados (M-TRC) mejoraban el grado de regurgitación mitral en mayor medida que los no resincronizados. Se observó, sin embargo que, en los pacientes portadores de la TRC, sí persistía una IM al menos moderada-severa, había más eventos cardiovasculares. Ensayos posteriores confirman estos hallazgos^{162,176}.

Dados los resultados contradictorios, todavía no está claro el papel de la IM y su implicación clínica, ecocardiográfica y pronóstica tras la TRC.

3.14. LIMITACIONES

En el estudio que presentamos, la muestra es de un tamaño modesto, por lo que se escogió un objetivo combinado de muerte y/o ingreso por IC, pese a que este tipo combinación aumenta la incidencia del evento combinado²¹⁵ y dicho incremento no siempre se relaciona proporcionalmente con la severidad de la IC²¹⁵. Pese a ello, los objetivos combinados de morbimortalidad están, como sabemos, ampliamente utilizados en los grandes ensayos multicéntricos.

Se creyó oportuno buscar un objetivo combinado de muerte y/o ingreso por insuficiencia cardíaca, para poder comparar más fácilmente los resultados con los estudios existentes en la literatura.

Por otro lado, las curvas de Kaplan-Meier que se presentan mostraron una tendencia a la significación estadística. Es muy probable que el motivo de no hallar diferencias significativas sea por la menor potencia estadística y el tamaño muestra pequeño.

Futuros estudios randomizados y con mayor número de pacientes sentarán definitivamente las diferencias de la TRC entre la IC leve respecto a la avanzada,

6) CONCLUSIONES

1. Tanto en la insuficiencia cardiaca leve como en la IC avanzada la TRC consigue inducir remodelado inverso.
2. La magnitud del remodelado inverso es similar en ambos grupos excepto para el DTSVI que disminuye en mayor proporción en el grupo con IC leve
3. La insuficiencia mitral funcional mejora en un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de pacientes con CF de la NYHA II.
4. No existen diferencias significativas respecto a la mejora de la CF de la NYHA entre la IC leve y avanzada tras la TRC.
5. En los dos grupos a estudio los pacientes que mejoran su clase funcional tras la TRC presentan también una mejoría en los parámetros ecocardiográficos, indicadores de remodelado inverso.
6. En el modelo no ajustado no existen diferencias significativas en cuanto al evento combinado (muerte y/o ingresos por IC) entre los grupos, aunque existe una tendencia de las curvas a separarse con el tiempo a favor de los pacientes con CF de la NYHA II.
7. En el modelo ajustado, el grupo con CF de la NYHA III presenta un riesgo 6 veces superior de morir y/o ingresar por IC.
8. La diabetes incrementa el riesgo de muerte y/o ingreso por IC 4,5 veces y el riesgo de cualquier evento de índole cardiovascular en 7 veces. Si además el paciente pertenece al grupo con CF de la NYHA III la probabilidad de presentar muerte y/o ingreso por IC seria de casi 27 veces mayor que un paciente con CF de la NYHA II y no diabético.

9. La disminución de la anchura del QRS tras la TRC es un factor protector. Sin embargo, el incremento del DTSTVI es un factor predictor de muerte total por cualquier causa.
10. La presencia de IM antes o después del dispositivo no fueron predictores de respuesta clínica ni pronóstica en los pacientes de nuestra muestra
11. Nuestros resultados apoyan la realización de esfuerzos para la detección de los pacientes en estadios clínicos iniciales y la utilización, por tanto, de la TRC en fases precoces de la enfermedad.

7) ANEXOS

3.15. ANEXO I

METODOLOGIA DE LOS ANALISIS ESTADISTICOS

(Paquete estadístico *SPSS*)

3.15.1. TEST DE NORMALIDAD PARA LA DISTRIBUCION DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS.

Existen diversas modalidades estadísticas (test no paramétricos, gráficos, curtosis y asimetría) para determinar si una variable cuantitativa presenta una distribución normal o no. Algunos test (*Shapiro-Wilk W*, *Shapiro-Francia W*, *D'Agostino*, *Kolmogorov-smirnov*, *Lilliefors*) comprueban si los valores de una variables siguen o no una distribución normal. Si resultan significativos ($p < 0.05$) se rechaza la hipótesis nula de normalidad y se asume que la distribución es no gaussiana o no normal. Están influidos por el tamaño muestral. En caso de muestras grandes ($n > 60$) con frecuencia se puede asumir la normalidad, ya que los estimadores calculados en frecuencias grandes, según se deriva del teorema central del límite, tienden a aproximarse a la distribución normal.

Los datos en el total de la muestra presentaban una distribución normal, y por ello se aplicaron test paramétricos para los análisis estadísticos.

Si bien es cierto que la FE presentaba un test de normalidad significativo, lo cual indicaba que las varianzas no eran del todo similares, se adoptó una distribución paramétrica tras visualizar el histograma y el boxplot de dicha variable.

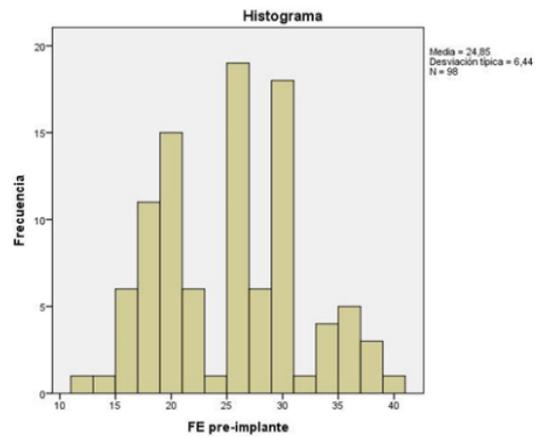
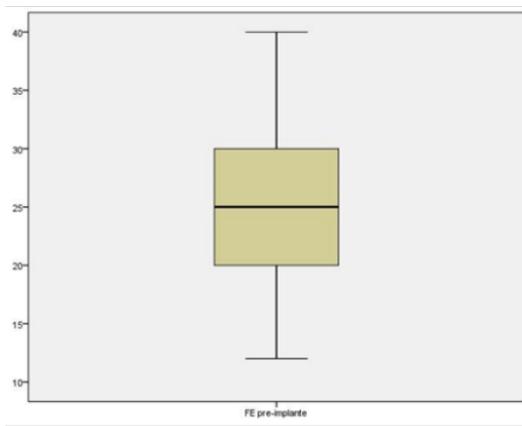
Dado que el tamaño muestral era < 60 , se utilizó el test de *Shapiro-Wilk W* (alternativa más potente que el *Kolmogorov-Smirnov*) y se consideraron los histogramas para decidir la presentación de las variables y los test que debíamos de aplicar.

En caso de que los test de normalidad fuesen *significativos estadísticamente*, se realizaba posteriormente el gráfico y con la información aportada por ambos, se decidía. **Tanto en el grupo 1 como en el 2 se adoptó una distribución normal para las variables FE, DTDVI y DTSVI.**

Las variables edad y duración del QRS pre-implante se dejaron como distribución no normal o no Gaussiana.

3.15.1.1. En el total de la muestra

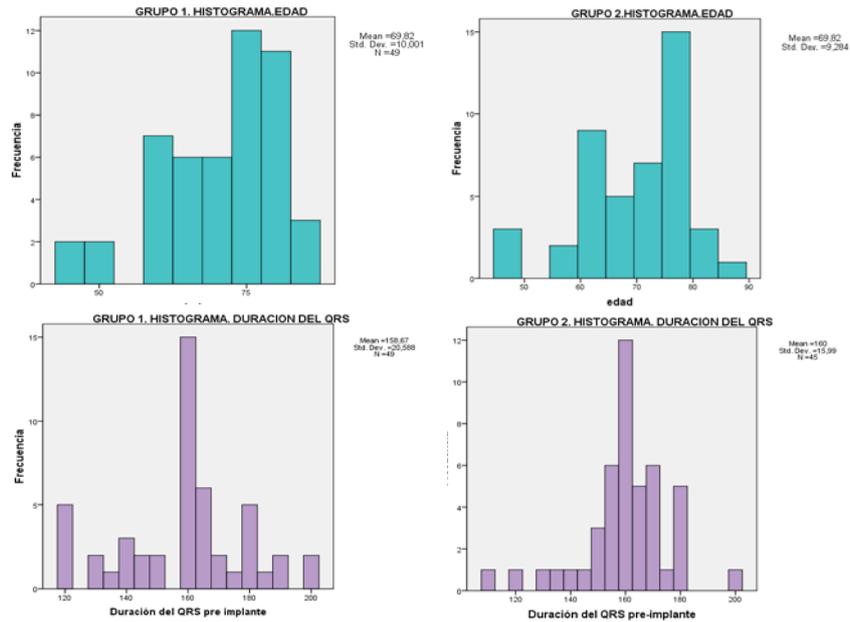
Pruebas de normalidad para el total de la muestra						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	tico	gl	Sig.
edad	,162	94	,000	,931	94	,000
QRS pre-TRC	,196	94	,000	,945	94	,001
FE pre-TRC	,129	94	,001	,968	94	,023
DTDVI pre-TRC	,083	94	,122	,985	94	,371
DTSVI pre-TRC	,108	94	,009	,982	94	,235



3.15.1.2. En los grupos 1 (NYHA II) y 2 (NYHA III)

TEST DE DISTRIBUCION NORMAL PARA LOS GRUPOS 1 Y 2				
	NYHA basal	Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
edad	GRUPO 1	0,929	49	0,006
	GRUPO 2	0,927	45	0,008
Duración QRS	GRUPO 1	0,943	49	0,02
	GRUPO 2	0,924	45	0,006
FE pre-implante	GRUPO 1	0,957	49	0,073
	GRUPO 2	0,96	45	0,118
DTDVI pre-implante	GRUPO 1	0,98	49	0,566
	GRUPO 2	0,974	45	0,408
DTSVI pre-implante	GRUPO 1	0,974	49	0,349
	GRUPO 2	0,968	45	0,245

Histogramas. Edad y la duración del QRS en los grupos 1 y 2



3.15.2. DESCRIPTIVOS CARACTERISTICAS BASALES.

Son la descripción de las variables tanto cualitativas (en términos de frecuencia absoluta y porcentajes) como cuantitativas (media \pm desviación típica o mediana \pm rango intercuartil, si la distribución es no gaussiana) de cualquier estudio realizado para cada uno de los grupos que se comparan.

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

3.15.2.1. Total de la muestra

Hipótesis A. Descriptivos									
		Estadístico	Error típ.						
edad	Media	69,82	,991	DTDVI pre-implante	Media	64,68	,787		
	IC para la media al 95%	Límite inferior	67,85			IC para la media al 95%	Límite inferior	63,12	
		Límite superior	71,79				Límite superior	66,24	
	Media recortada al 5%	70,33			Media recortada al 5%	64,57			
	Mediana	73,00			Mediana	64,00			
	Varianza	92,408			Varianza	58,220			
	Desv. típ.	9,613			Desv. típ.	7,630			
	Mínimo	45			Mínimo	49			
	Máximo	85			Máximo	85			
	Rango	40			Rango	36			
	Amplitud intercuartil	14			Amplitud intercuartil	11			
	Asimetría	-,796	,249		Asimetría	,302	,249		
	Curtosis	,058	,493		Curtosis	-,302	,493		
QRS duración preimplante	Media	159,31	1,902	DTSVI pre-implante	Media	53,22	,865		
	IC para la media al 95%	Límite inferior	155,53			IC para la media al 95%	Límite inferior	51,51	
		Límite superior	163,09				Límite superior	54,94	
	Media recortada al 5%	159,56			Media recortada al 5%	53,11			
	Mediana	160,00			Mediana	52,00			
	Varianza	340,173			Varianza	70,347			
	Desv. típ.	18,444			Desv. típ.	8,387			
	Mínimo	110			Mínimo	33			
	Máximo	200			Máximo	73			
	Rango	90			Rango	40			
	Amplitud intercuartil	20			Amplitud intercuartil	11			
	Asimetría	-,435	,249		Asimetría	,266	,249		
	Curtosis	,495	,493		Curtosis	-,153	,493		
FE pre-implante	Media	24,71	,666						
	IC para la media al 95%	Límite inferior	23,39						
		Límite superior	26,04						
	Media recortada al 5%	24,58							
	Mediana	25,00							
	Varianza	41,755							
	Desv. típ.	6,462							
	Mínimo	12							
	Máximo	40							
	Rango	28							
	Amplitud intercuartil	10							
	Asimetría	,223	,249						
	Curtosis	-,688	,493						

3.15.2.2. En el grupo 1 (NYHA II) y el grupo 2 (NYHA III)

Descriptivos				Estadístico	Error típ.	
CF NYHA dicotómica						
GRUPO 1 (NYHA II)	edad	Media		69,82	1,429	
		IC al 95%	Límite inferior	66,94		
			Límite superior	72,69		
		Mediana		73,00		
		Varianza		100,028		
		Desv. típ.		10,001		
		Mínimo		45		
		Máximo		85		
		Rango		40		
		Amplitud intercuartil		15		
		QRS duración preimplante	Media		158,67	2,941
			IC al 95%	Límite inferior	152,76	
				Límite superior	164,59	
	Mediana			160,00		
	Varianza			423,849		
	Desv. típ.			20,588		
	Mínimo			120		
	Máximo			200		
	Rango			80		
	Amplitud intercuartil			25		
	FE pre-implante		Media		25,90	,895
			IC al 95%	Límite inferior	24,10	
				Límite superior	27,70	
		Mediana		25,00		
		Varianza		39,260		
		Desv. típ.		6,266		
		Mínimo		15		
		Máximo		40		
		Rango		25		
		Amplitud intercuartil		10		
		DTDVI pre-implante	Media		62,57	1,029
			IC al 95%	Límite inferior	60,50	
				Límite superior	64,64	
	Mediana			62,00		
	Varianza			51,833		
	Desv. típ.			7,200		
	Mínimo			49		
	Máximo			80		
	Rango			31		
	Amplitud intercuartil			9		
	DTSVI pre-implante		Media		51,14	1,168
IC al 95%			Límite inferior	48,80		
			Límite superior	53,49		
Mediana			49,00			
Varianza			66,792			
Desv. típ.			8,173			
Mínimo			33			
Máximo			69			
Rango			36			
Amplitud intercuartil			10			

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Descriptivos						
CF NYHA dicotómica			Estadístico	Error típ.		
GRUPO 2 (NYHA III)	edad	Media		69,82	1,384	
		IC al 95%	Límite inferior	67,03		
			Límite superior	72,61		
		Mediana		73,00		
		Varianza		86,195		
		Desv. típ.		9,284		
		Mínimo		47		
		Máximo		85		
		Rango		38		
		Amplitud intercuartil		13		
		QRS duración preimplante	Media		160,00	2,384
			IC al 95%	Límite inferior	155,20	
				Límite superior	164,80	
			Mediana		160,00	
	Varianza			255,682		
	Desv. típ.			15,990		
	Mínimo			110		
	Máximo			200		
	Rango			90		
	Amplitud intercuartil			15		
	FE pre-implante		Media		23,42	,968
			IC al 95%	Límite inferior	21,47	
				Límite superior	25,37	
			Mediana		25,00	
		Varianza		42,159		
		Desv. típ.		6,493		
		Mínimo		12		
		Máximo		38		
		Rango		26		
		Amplitud intercuartil		9		
		DTDVI pre-implante	Media		66,98	1,117
			IC al 95%	Límite inferior	64,73	
				Límite superior	69,23	
			Mediana		67,00	
	Varianza			56,159		
	Desv. típ.			7,494		
	Mínimo			53		
	Máximo			85		
	Rango			32		
	Amplitud intercuartil			11		
	DTSVI pre-implante		Media		55,49	1,209
			IC al 95%	Límite inferior	53,05	
				Límite superior	57,93	
			Mediana		55,00	
		Varianza		65,756		
		Desv. típ.		8,109		
		Mínimo		41		
Máximo			73			
Rango			32			
Amplitud intercuartil			11			

3.15.3. DESCRIPTIVOS Y TEST ESTADÍSTICOS PARA LA VALORACION ECOCARDIOGRÁFICA (REMODELADO VENTRICULAR, FE, IMF)

3.15.3.1. Mejora del remodelado tras la TRC: diferencias a lo largo del seguimiento en los grupos 1 y 2 para las variables cuantitativas: FE, DTDVI y DTSVI.

Utilizaremos estadísticos para datos apareados, en este caso test paramétricos para las variables continuas, ya que según el test de normalidad utilizado (*Shapiro-Wilk W* (alternativa más potente que el *Kolmogorov-Smirnov*) indica que la distribución de estas variables es Gaussiana. Para variables cualitativas, datos apareados, el *test McNemar*.

Pruebas de normalidad									
CF basal		Shapiro-Wilk							
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.		
GRUPO 1	FE pre-TRC	,955	45	,078	GRUPO 2	FE pre-TRC	,966	43	,231
	DTDVI pre-TRC	,982	45	,682		DTDVI pre-TRC	,978	43	,575
	DTSVI pre-TRC	,980	45	,628		DTSVI pre-TRC	,971	43	,344
	FE post-TRC	,981	45	,673		FE post-TRC	,980	43	,665
	DTDVI post-TRC	,980	45	,626		DTDVI post-TRC	,975	43	,466
	DTSVI post-TRC	,977	45	,493		DTSVI post-TRC	,973	43	,391

Estadísticos de muestras relacionadas						
CF de la NYHA basal		Media	N	Desviación típ.	media	
GRUPO 1 (NYHA II)	Par 1	FE pre-implante	25,49	45	6,251	,932
		FE post-implante	35,93	45	7,829	1,167
	Par 2	DTDVI pre-implante	62,84	45	7,416	1,106
		DTDVI post-implante	59,04	45	7,989	1,191
	Par 3	DTSVI pre-implante	51,44	45	8,455	1,260
		DTSVI post-implante	44,96	45	8,028	1,197
GRUPO 2 (NYHA III-IV)	Par 1	FE pre-implante	23,07	43	6,033	,920
		FE post-implante	31,23	43	10,510	1,603
	Par 2	DTDVI pre-implante	66,98	43	7,334	1,118
		DTDVI post-implante	65,12	43	10,764	1,642
	Par 3	DTSVI pre-implante	55,56	43	8,093	1,234
		DTSVI post-implante	52,19	43	11,609	1,770

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Prueba de muestras relacionadas										
CF1 categorica dicotomica			Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
			Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
						Inferior	Superior			
GRUPO 1 (NYHA II)	Par 1	FE pre-post	-10,444	7,712	1,150	-12,761	-8,127	-9,085	44	,000
	Par 2	DTDVI pre-post	3,800	6,384	,952	1,882	5,718	3,993	44	,000
	Par 3	DTSVI pre-post	6,489	7,403	1,104	4,265	8,713	5,880	44	,000
GRUPO 2 (NYHA III-IV)	Par 1	FE pre-post	-8,163	9,629	1,468	-11,126	-5,200	-5,559	42	,000
	Par 2	DTDVI pre-post	1,860	6,724	1,025	-,209	3,930	1,814	42	,077
	Par 3	DTSVI pre-post	3,372	7,728	1,178	,994	5,750	2,861	42	,007

3.15.3.2. Mejora ecocardiográfica entre los grupos 1 y 2 para las variables cuantitativas: FE, DTDVI y DTSVI.

Se calculó una variable “diferencial” para cada parámetro ecocardiográfico: las diferencias pre-post para la FE (en puntos absolutos) y para los diámetros ventriculares DTDVI y DTSVI (diferencia en mm).

También se calculó la tasa de variación, ya que aporta ventajas estadísticas y permite medir las variaciones de forma más precisa, expresando, si es necesario dichas variaciones en términos relativos y, además es adimensional: $\frac{(X_{post} - X_{pre})}{X_{pre}} \times$

100

*En caso de que algún estudio compare sus variables mediante tasas de variación, remitiremos al lector a los presentes anexos.

Utilizamos, en general test estadísticos no paramétricos para datos independientes, ya que los test de normalidad en su mayoría fueron estadísticamente significativos, y suelen ser más precisos.

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Descriptivos						Descriptivos					
CF basal			Estadístico	Error típ.	CF basal			Estadístico	Error típ.		
GRUPO 1	FE pre-post	Media	-10,64	1,150	GRUPO 2	FE pre-post	Media	-8,16	1,468		
		IC 95%	Límite inferior	-12,76				IC 95%	Límite inferior	-11,13	
			Límite superior	-8,13					Límite superior	-5,20	
			Mediana	-9,00					Mediana	-7,00	
		Varianza	59,480				Varianza	92,711			
		Desv. típ.	7,712				Desv. típ.	9,629			
		Mínimo	-30				Mínimo	-36			
		Máximo	4				Máximo	15			
		Rango	34				Rango	51			
		Amplitud intercuartil	11				Amplitud intercuartil	13			
		DTDVI pre-post	Media	3,80			,952	DTDVI pre-post	Media	1,86	1,025
			IC 95%	Límite inferior			1,88			IC 95%	Límite inferior
	Límite superior			5,72		Límite superior	3,93				
	Mediana			3,00		Mediana	0,00				
	Varianza		40,755		Varianza	45,218					
	Desv. típ.		6,384		Desv. típ.	6,724					
	Mínimo		-6		Mínimo	-10					
	Máximo		27		Máximo	16					
	Rango		33		Rango	26					
	Amplitud intercuartil		5		Amplitud intercuartil	11					
	DTSVI pre-post		Media	6,49	1,104	DTSVI pre-post	Media		3,37	1,178	
			IC 95%	Límite inferior	4,26				IC 95%	Límite inferior	,99
		Límite superior		8,71			Límite superior	5,75			
		Mediana		6,00			Mediana	2,00			
		Varianza	54,801		Varianza		59,715				
		Desv. típ.	7,403		Desv. típ.		7,728				
		Mínimo	-6		Mínimo		-13				
Máximo		32		Máximo	25						
Rango		38		Rango	38						
Amplitud intercuartil		9		Amplitud intercuartil	10						

Descriptivos						Descriptivos					
CF basal			Estadístico	Error típ.	CF basal			Estadístico	Error típ.		
GRUPO 1	tasa variacion FE (FE2-FE1)/FE1x100	Media	47,23	6,494	GRUPO 2	tasa variacion FE (FE2-FE1)/FE1x100	Media	39,67	7,580		
		IC 95%	Límite inferior	34,14				IC 95%	Límite inferior	24,38	
			Límite superior	60,32					Límite superior	54,97	
			Mediana	33,33					Mediana	27,78	
		Varianza	1897,664				Varianza	2470,558			
		Desv. típ.	43,562				Desv. típ.	49,705			
		Mínimo	-12				Mínimo	-50			
		Máximo	200				Máximo	200			
		Rango	212				Rango	250			
		Amplitud intercuartil	51				Amplitud intercuartil	52			
		tasa variacion DTDVI (DTDVI2-DTDVI1)/DTDVI1x100	Media	-5,770			1,3627	tasa variacion DTDVI (DTDVI2-DTDVI1)/DTDVI1x100	Media	-2,982	1,5497
			IC 95%	Límite inferior			-8,516			IC 95%	Límite inferior
	Límite superior			-3,023		Límite superior	,145				
	Mediana			-4,615		Mediana	0,000				
	Varianza		83,568		Varianza	103,272					
	Desv. típ.		9,1415		Desv. típ.	10,1623					
	Mínimo		-37,0		Mínimo	-23,9					
	Máximo		10,2		Máximo	14,5					
	Rango		47,2		Rango	38,4					
	Amplitud intercuartil		9,2		Amplitud intercuartil	16,8					
	tasa variacion DTSVI (DTSI2-DTSVI1)/DTSVI1x100		Media	-11,822	1,9118	tasa variacion DTSVI (DTSI2-DTSVI1)/DTSVI1x100	Media		-6,277	2,1554	
			IC 95%	Límite inferior	-15,675				IC 95%	Límite inferior	-10,627
		Límite superior		-7,969			Límite superior	-1,927			
		Mediana		-11,765			Mediana	-3,333			
		Varianza	164,483		Varianza		199,776				
		Desv. típ.	12,8251		Desv. típ.		14,1342				
		Mínimo	-50,0		Mínimo		-45,5				
Máximo		14,7		Máximo	24,1						
Rango		64,7		Rango	69,5						
Amplitud intercuartil		21,6		Amplitud intercuartil	18,3						

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de diferencia absoluta FE pre-post es la misma entre las categorías de CF1 categorica dicotomica.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,147	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de diferencia absoluta DTDVI pre-post es la misma entre las categorías de CF1 categorica dicotomica.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,169	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de diferencia absoluta DTSVI pre-post es la misma entre las categorías de CF1 categorica dicotomica.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,047	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de tasa variacion FE (FE2-FE1)/FE1x100 es la misma entre las categorías de CF1 categorica dicotomica.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,302	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de tasa variacion DTDV (DTDV2-DTDV1) /DTDV1 x100 es la misma entre las categorías de CF1 categorica dicotomica.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,172	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de tasa variacion DTSVI (DTDSI2-DTSVI1) /DTSVI1 x100 es la misma entre las categorías de CF1 categorica dicotomica.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,036	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Diferencias absolutas pre-post en parametros ECO. Estadísticos de contraste ^a				Taasa de variacion pre.post. Estadísticos de contraste ^a			
	FE pre-post	DTDVI pre-post	DTSVI pre-post		FE (FE2- FE1)	DTDVI (DTDVI2-DTDVI1)	DTDSI2-DTSVI1
U de Mann-Whitney	794,000	803,000	729,500	U de Mann-Whitney	844,000	804,000	717,000
W de Wilcoxon	1829,000	1749,000	1675,500	W de Wilcoxon	1790,000	1839,000	1752,000
Z	-1,452	-1,376	-1,990	Z	-1,031	-1,365	-2,091
Sig. asintót. (bilateral)	,147	,169	,047	Sig. asintót. (bilateral)	,302	,172	,036

a. Variable de agrupación: CF1 categorica dicotomica

3.15.3.3. Mejora ecocardiográfica en los grupos 1 y 2 y entre ambos para la insuficiencia mitral funcional.

Los test estadísticos utilizados para la variable cualitativa IMF fueron el Mc Nemar test (IMF antes y después del dispositivo, datos apareados) y el Chi cuadrado, tablas de contingencia (IMF tras la TRC entre ambos grupos, datos independientes)

IM tras la TRC						
CF NYHA basal			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
GRUPO 1 (NYHA II)	Válidos	IM Ligera	41	83,7	91,1	91,1
		IM severa	4	8,2	8,9	100,0
		Total	45	91,8	100,0	
	Perdidos	no disponible	4	8,2		
Total			49	100,0		
GRUPO 2 (NYHA III)	Válidos	IM Ligera	23	46,9	53,5	53,5
		IM severa	20	40,8	46,5	100,0
		Total	43	87,8	100,0	
	Perdidos	no disponible	6	12,2		
Total			49	100,0		

Test McNemar para datos apareados

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de valores diferentes entre IM para test y IM2 post dicotómica ligera vs resto tienen las mismas probabilidades.	Prueba McNemar de muestras relacionadas	,022 ¹	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

¹Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

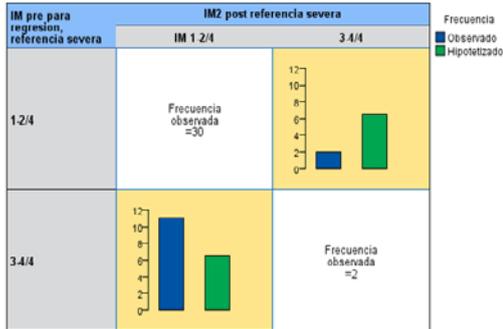
Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de valores diferentes entre IM para test y IM2 post dicotómica ligera vs resto tienen las mismas probabilidades.	Prueba McNemar de muestras relacionadas	,267 ¹	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

¹Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

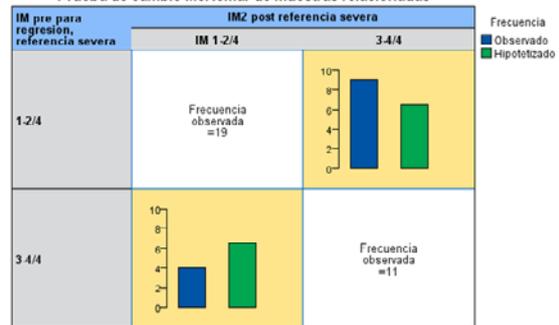
Prueba de cambio McNemar de muestras relacionadas



N total	45
Probar estadística	4,923
Grados de libertad	1
Sig. asintótica (prueba de dos caras)	,027
Sig. exacta (prueba de dos caras)	,022

¹ El valor p exacto se calcula en función de la distribución binomial porque hay 25 registros o menos.

Prueba de cambio McNemar de muestras relacionadas



N total	43
Probar estadística	1,231
Grados de libertad	1
Sig. asintótica (prueba de dos caras)	,267
Sig. exacta (prueba de dos caras)	,267

¹ El valor p exacto se calcula en función de la distribución binomial porque hay 25 registros o menos.

Test Chi cuadrado para datos independientes (IM post-TRC)

Tabla de contingencia IM2 post dicotomica ligera vs resto * CF1 categorica dicotomica						
Recuento						
		CF basal		Total		
		GRUPO 1 (NYHA II)	GRUPO 2 (NYHA III-IV)			
IM tras TRC	IM ligera	41	23	64		
	IM severa	4	20	24		
Total		45	43	88		
Pruebas de chi-cuadrado						
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	
Chi-cuadrado de	15,692 ^a	1	,000			
Corrección por	13,852	1	,000			
Razón de	16,730	1	,000			
Estadístico exacto de				,000	,000	
Asociación lineal por	15,514	1	,000			
N de casos válidos	88					
a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,73.						
b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.						

3.15.4. DESCRIPTIVOS Y TEST ESTADISTICOS PARA LA VALORACION FUNCIONAL

3.15.4.1. Evaluación de los cambios en la CF post-TRC (clase funcional de la NYHA y categórica no dicotómica (Ver material y métodos “parámetros analizados: análisis funcional”) en los grupos a estudio.

Se realiza un análisis descriptivo de la evolución funcional de los pacientes tras la TRC en función de tres variables:

- Cualitativa-nominal: NYHA I, II, III, IV.
- Categórica no dicotómica; esta es una variable definida como mejoría (+1,+2 puntos), sin cambios (mantiene la NYHA basal) y empeora (-1,-2 puntos)

Para comparar la variable CF de la NYHA post-TRC (tanto cualitativa-nominal como categórica no dicotómica) entre ambos grupos se utilizó el test chi cuadrado (entendiendo nuevamente que la forma de observar qué categorías difieren es a través de histogramas)

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

CF post-implante						
CF basal de la NYHA			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
GRUPO 1 (NYHA II)	Válidos	clase I NYHA	29	59,2	59,2	59,2
		clase II NYHA	12	24,5	24,5	83,7
		clase III NYHA	7	14,3	14,3	98,0
		clase IV NYHA	1	2,0	2,0	100,0
		Total	49	100,0	100,0	
GRUPO 2 (NYHA III-IV)	Válidos	clase I NYHA	14	28,6	29,8	29,8
		clase II NYHA	19	38,8	40,4	70,2
		clase III NYHA	11	22,4	23,4	93,6
		clase IV NYHA	3	6,1	6,4	100,0
		Total	47	95,9	100,0	
	Perdidos	no disponible	2	4,1		
Total		49	100,0			

CF mejor, idem, peor						
CF basal de la NYHA			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
GRUPO 1 (NYHA II)	Válidos	mejora	29	59,2	59,2	59,2
		idem	12	24,5	24,5	83,7
		empeora	8	16,3	16,3	100,0
		Total	49	100,0	100,0	
		GRUPO 2 (NYHA III-IV)	Válidos	mejora	33	67,3
idem	11			22,4	23,4	93,6
empeora	3			6,1	6,4	100,0
Total	47			95,9	100,0	
Perdidos	no disponible			2	4,1	
Total			49	100,0		

Pruebas de chi-cuadrado. CF basal*CF post-TRC				Pruebas de chi-cuadrado. CF basal*CF categorica no dicotomica			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,664 ^a	3	,034	Chi-cuadrado de Pearson	2,534 ^a	2	,282
Razón de verosimilitudes	8,840	3	,031	Razón de verosimilitudes	2,618	2	,270
Asociación lineal por lineal	6,862	1	,009	Asociación lineal por lineal	2,184	1	,139
N de casos válidos	96			N de casos válidos	96		
a. 2 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a				a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia			

3.15.4.2. Evaluación de la variación ecocardiográfica antes y después de la TRC según la mejora funcional (Ver material y métodos “parámetros analizados: análisis funcional”)

Se seleccionan los casos en función de la variable “clase funcional” categórica no dicotómica y con la base de datos seccionada se calculan los descriptivos. De esta forma obtenemos los resultados de las variables ecocardiográficas (cuantitativas): FE, DTDVI y DTSVI en cada una de las categorías funcionales seleccionadas. La comparación para los grupos 1 y 2 antes y después del dispositivo entre las categorías se realiza a través del t de Student para datos apareados.

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Estadísticos descriptivos. En Grupo 1, Variables ecocardiográficas según grado funcional categorico no dicotomico							
CF mejor, idem,peor		N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	
mejora	FE pre-TRC	29	15	35	24,48	5,938	
	DTDVI pre-TRC	29	49	80	63,55	7,795	
	DTSVI pre-TRC	29	33	69	52,17	8,868	
	FE post-TRC	29	20	53	37,00	8,337	
	DTDVI post-TRC	29	45	78	58,72	8,185	
	DTSVI post-TRC	29	31	64	44,28	7,977	
	N válido	29					
idem	FE pre-TRC	12	17	35	26,08	6,142	
	DTDVI pre-TRC	12	54	74	61,42	5,977	
	DTSVI pre-TRC	12	42	64	51,25	6,384	
	FE post-TRC	10	22	40	32,20	6,250	
	DTDVI post-TRC	10	50	75	58,90	7,738	
	DTSVI post-TRC	10	38	65	47,50	9,204	
	N válido (según lista)	10					
empeora	FE pre-TRC	8	25	40	30,75	5,800	
	DTDVI pre-TRC	8	49	67	60,75	6,798	
	DTSVI pre-TRC	8	34	57	47,25	7,592	
	FE post-TRC	6	30	47	37,00	6,633	
	DTDVI post-TRC	6	51	72	60,83	8,612	
	DTSVI post-TRC	6	37	53	44,00	6,450	
	N válido	6					

Estadísticos descriptivos. En Grupo 2, Variables ecocardiográficas según grado funcional categorico no dicotomico							
CF mejor, idem,peor		N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	
mejora	FE pre-implante	33	12	38	24,03	6,247	
	DTDVI pre-implante	33	53	85	64,73	7,010	
	DTSVI pre-implante	33	41	72	53,00	7,314	
	FE post-implante	30	20	56	34,27	10,116	
	DTDVI post-implante	30	46	85	61,10	9,711	
	DTSVI post-implante	30	30	70	47,90	10,267	
	N válido	30					
idem	FE pre-implante	11	13	34	22,64	6,712	
	DTDVI pre-implante	11	63	79	72,55	4,987	
	DTSVI pre-implante	11	48	73	61,18	7,026	
	FE post-implante	10	15	35	24,70	7,499	
	DTDVI post-implante	10	66	87	74,60	6,293	
	DTSVI post-implante	10	53	78	62,10	8,319	
	N válido	10					
empeora	FE pre-implante	3	15	27	20,33	6,110	
	DTDVI pre-implante	3	57	79	68,67	11,060	
	DTSVI pre-implante	3	51	68	60,33	8,622	
	FE post-implante	2	10	30	20,00	14,142	
	DTDVI post-implante	2	66	84	75,00	12,728	
	DTSVI post-implante	2	52	69	60,50	12,021	
	N válido (según lista)	2					
no disponible	FE pre-implante	2	25	38	31,50	9,192	
	DTDVI pre-implante	2	62	70	66,00	5,657	
	DTSVI pre-implante	2	47	65	56,00	12,728	
	FE post-implante	1	28	28	28,00		
	DTDVI post-implante	1	71	71	71,00		
	DTSVI post-implante	1	65	65	65,00		
	N válido	1					

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Grupo 1, valoración de las variables ecocardiográficas-post TRC según la clase funcional post categorica no dicotomica. Prueba de muestras relacionadas ^a										
CF mejor, idem,peor			Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
			Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
						Inferior	Superior			
mejora	Par 1	FE pre-post	-12,517	8,227	1,528	-15,647	-9,388	-8,193	28	,000
	Par 2	DTDVI pre-post	4,828	6,487	1,205	2,360	7,295	4,008	28	,000
	Par 3	DTSVI pre-post	7,897	7,494	1,392	5,046	10,747	5,674	28	,000
idem	Par 1	FE pre-post	-6,900	4,954	1,567	-10,444	-3,356	-4,404	9	,002
	Par 2	DTDVI pre-post	3,200	6,391	2,021	-1,372	7,772	1,583	9	,148
	Par 3	DTSVI pre-post	4,200	7,899	2,498	-1,451	9,851	1,681	9	,127
empeora	Par 1	FE pre-post	-6,333	5,465	2,231	-12,069	-,598	-2,839	5	,064
	Par 2	DTDVI pre-post	-,167	4,875	1,990	-5,283	4,949	-,084	5	,937
	Par 3	DTSVI pre-post	3,500	4,764	1,945	-1,500	8,500	1,799	5	,132

Grupo 2, valoración de las variables ecocardiográficas-post TRC según la clase funcional post categorica no dicotomica. Prueba de muestras relacionadas ^a										
CF mejor, idem,peor			Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
			Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
						Inferior	Superior			
mejora	Par 1	FE pre-post	-10,333	9,215	1,682	-13,774	-6,892	-6,142	29	,000
	Par 2	DTDVI pre-post	3,233	7,128	1,301	,572	5,895	2,485	29	,019
	Par 3	DTSVI pre-post	4,633	8,356	1,526	1,513	7,754	3,037	29	,005
idem	Par 1	FE pre-post	-3,200	8,664	2,740	-9,398	2,998	-1,168	9	,273
	Par 2	DTDVI pre-post	-1,500	4,673	1,478	-4,843	1,843	-1,015	9	,337
	Par 3	DTSVI pre-post	-,300	5,012	1,585	-3,886	3,286	-,189	9	,854
empeora	Par 1	FE pre-post	-3,000	16,971	12,000	-155,474	149,474	-,250	1	,844
	Par 2	DTDVI pre-post	-,500	6,364	4,500	-57,678	56,678	-,111	1	,930
	Par 3	DTSVI pre-post	4,500	7,778	5,500	-65,384	74,384	,818	1	,563

a. No se han calculado los estadísticos para uno o más de los archivos segmentados.

3.15.5. VALORACION PRONÓSTICA

3.15.5.1. Tablas de frecuencia

3.15.5.1.1. En el total de la muestra

Se realizan las tablas de frecuencia analizando el total de la muestra y se indica el porcentaje de eventos y la frecuencia absoluta. Se ha calculado también la densidad de incidencia por cien pacientes año para los todos los objetivos de nuestra tesis. La tasa de eventos por 100 pacientes-año es la densidad de incidencia o tasa de incidencia, calculada según la fórmula: número de casos/eventos durante un periodo de seguimiento dividido entre la suma de los tiempos individuales de observación.

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

muerte y/o ingresos por IC (objetivo 1º)				muerte total			
		Frecuencia	Porcentaje			Frecuencia	Porcentaje
Válidos	resto	75	76,5	Válidos	vivo	81	82,7
	muerte o ingresos por IC	21	21,4		exitus	15	15,3
	Total	96	98,0		Total	96	98,0
Perdidos	no disponible	2	2,0	Perdidos	no disponible	2	2,0
Total		98	100,0	Total		98	100,0

eventos de cualquier índole				ingresos			
		Frecuencia	Porcentaje			Frecuencia	Porcentaje
Válidos	vivo, no ingresos CV	75	76,5	Válidos	no	74	75,5
	vivo ingresos CV	6	6,1		si, CV	15	15,3
	muerto CV	9	9,2		si, No CV	7	7,1
	muerto no CV	6	6,1		Total	96	98,0
	Total	96	98,0	Perdidos	no disponible	2	2,0
Perdidos	no disponible	2	2,0	Total		98	100,0
Total		98	100,0				

3.15.5.1.2. En la IC leve y avanzada

Se secciona la base de datos entre los subgrupos 1 y 2 y se realiza el mismo paso que en el subpartado anterior. Nuevamente damos los datos en número de pacientes, frecuencias absolutas y las tablas en densidad de incidencia

muerte y/o ingresos por IC en cada uno de los GRUPOS-A1:J24					muerte total en cada uno de los GRUPOS				
CF de la NYHA basal		Frecuencia	Porcentaje	CF de la NYHA basal			Frecuencia	Porcentaje	
GRUPO 1 (NYHA II)	Válidos	resto	42	85,7	GRUPO 1 (NYHA II)	Válidos	vivo	45	91,8
		objetivo 1º	7	14,3		exitus	4	8,2	
		Total	49	100,0		Total	49	100,0	
GRUPO 2 (NYHA III-IV)	Válidos	resto	33	67,3	GRUPO 2 (NYHA III-IV)	Válidos	vivo	36	73,5
		objetivo 1º	14	28,6		exitus	11	22,4	
		Total	47	95,9		Total	47	95,9	
	Perdidos	no disponible	2	4,1		Perdidos	no disponible	2	4,1
	Total		49	100,0	Total		49	100,0	

eventos de cualquier índole en cada uno de los GRUPOS					ingresos hasta seguimiento en cada uno de los GRUPOS				
CF de la NYHA basal		Frecuencia	Porcentaje	CF de la NYHA basal			Frecuencia	Porcentaje	
GRUPO 1 (NYHA II)	Válidos	vivo, no ingresos CV	42	85,7	GRUPO 1 (NYHA II)	Válidos	no	42	85,7
		vivo ingresos CV	3	6,1			si, CV	5	10,2
		muerto CV	2	4,1			si, No CV	2	4,1
		muerto no CV	2	4,1			Total	49	100,0
	Total	49	100,0	GRUPO 2 (NYHA III-IV)		Válidos	no	32	65,3
GRUPO 2 (NYHA III-IV)	Válidos	vivo, no ingresos CV	33		67,3		si, CV	10	20,4
		vivo ingresos CV	3		6,1		si, No CV	5	10,2
		muerto CV	7		14,3		Total	47	95,9
		muerto no CV	4		8,2	Perdidos	no disponible	2	4,1
	Total	47	95,9	Total		49	100,0		
Perdidos	no disponible	2	4,1						
Total		49	100,0						

3.15.5.2. Curvas de supervivencia

Para estimar la probabilidad de supervivencia individual acumulada a lo largo del tiempo suele utilizarse el *método Kaplan-Meier* (BLAND y ALTMAN, 1998). Es un método no paramétrico y no asume que los datos tengan una distribución particular.

El único supuesto importante es que la *censura no sea informativa*, es decir, que los sujetos censurados se habrían comportado del mismo modo que los que han sido seguidos hasta el evento. De esta forma se admite que no son sujetos peculiares y por tanto igualmente representativos de la muestra escogida.

En la representación gráfica de las curvas de supervivencia, cuando el más largo de los tiempos corresponde a alguien que seguía vivo al final del período de seguimiento, el gráfico deja una línea horizontal. Cuando el paciente que ha tenido el tiempo de observación más prolongado haya muerto al final de este tiempo la gráfica acabará verticalmente cortando el eje de abscisas (supervivencia final = 0)

Se introducen, naturalmente los pacientes “censurados”: son casos que no experimentan el desenlace durante el tiempo de estudio. El tiempo de supervivencia para estos casos es desconocido, porque no se sabe con exactitud cuándo experimentarían el evento terminal.

Para comparar dos o más curvas de supervivencia se usan diversas pruebas estadísticas de contraste de hipótesis. La más empleada es el *test de log-Rank*, que tiene en cuenta las diferencias de supervivencia entre grupos en todos los puntos del tiempo que dura el seguimiento. Hemos incluido también el *test Generalizado de Wilcoxon (de Breslow)* para asumir que pudiesen existir resultados divergentes y además, en el caso de las curvas se crucen, es decir, que al principio hay mejor supervivencia en un grupo y luego en el otro, (circunstancia que acontece en determinados objetivos secundarios pronósticos de nuestra tesis), es el más adecuado.

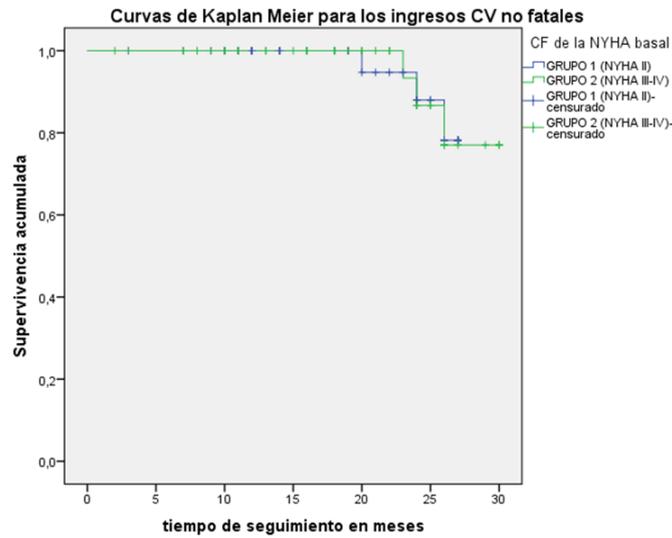
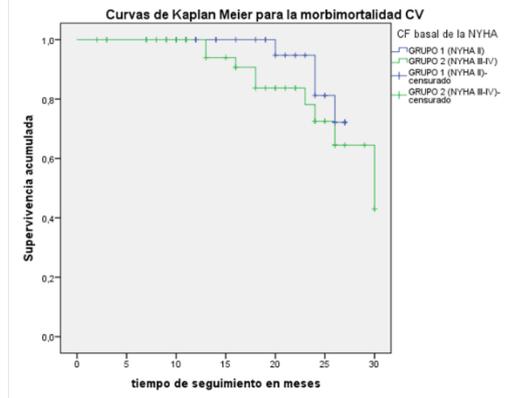
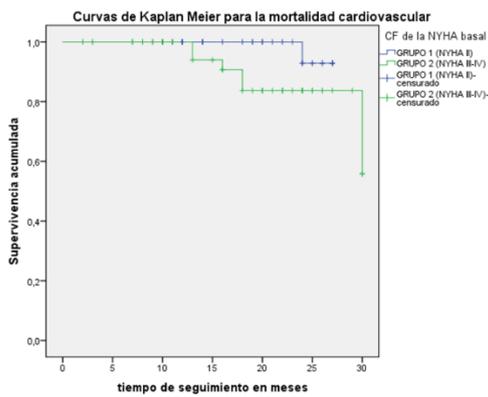
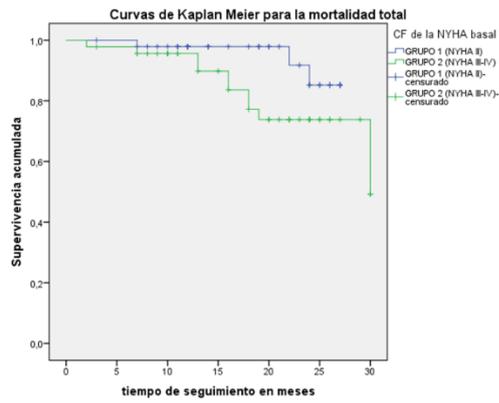
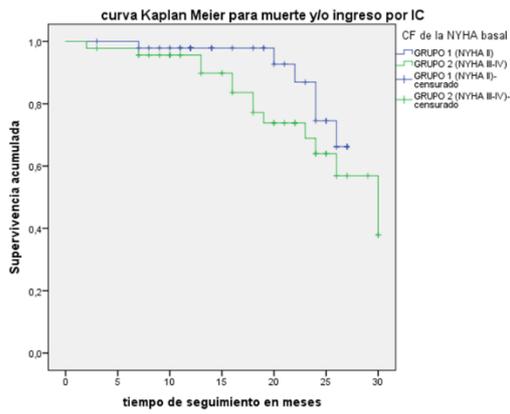
Por último realizamos tablas de supervivencia para los intervalos de tiempo 0, 5, 10, 15, 20, 25 y 30 meses para la obtención de los pacientes a riesgo en cada uno de dichos intervalos e introducirlos al pie de la figura, para cada objetivo, tanto primario como los secundarios. (Se adopta el criterio de número entero, sin ajuste de decimales, entendido como persona-caso)

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

CF basal		Número que entra en el intervalo	Número que sale en el intervalo	Número expuesto a riesgo	CF basal		Número que entra en el intervalo	Número que sale en el intervalo	Número expuesto a riesgo
GRUPO 1	0	48	1	47,500	GRUPO 1	0	48	1	47,500
	5	47	3	45,500		5	47	3	45,500
	10	43	20	33,000		10	43	20	33,000
	15	23	4	21,000		15	23	4	21,000
	20	19	4	17,000		20	19	6	16,000
	25	11	10	6,000		25	11	11	5,500
GRUPO 2	0	46	1	45,500	GRUPO 2	0	46	1	45,500
	5	44	5	41,500		5	44	5	41,500
	10	38	6	35,000		10	38	6	35,000
	15	30	3	28,500		15	30	3	28,500
	20	22	9	17,500		20	22	11	16,500
	25	11	9	6,500		25	11	10	6,000
Mortalidad cardiovascular.Tabla de mortalidad ^{a,b}					Ingresos CV (muerte o IC con desenlace no fatal.Tabla de mortalidad ^{a,b}				
CF basal		Número que entra en el intervalo	Número que sale en el intervalo	Número expuesto a riesgo	CF basal		Número que entra en el intervalo	Número que sale en el intervalo	Número expuesto a riesgo
GRUPO 1	0	48	1	47,500	GRUPO 1	0	48	1	47,500
	5	47	4	45,000		5	47	4	45,000
	10	43	20	33,000		10	43	20	33,000
	15	23	4	21,000		15	23	4	21,000
	20	19	7	15,500		20	19	5	16,500
	25	11	11	5,500		25	11	10	6,000
GRUPO 2	0	46	2	45,000	GRUPO 2	0	46	2	45,000
	5	44	6	41,000		5	44	6	41,000
	10	38	6	35,000		10	38	6	35,000
	15	30	5	27,500		15	30	5	27,500
	20	22	11	16,500		20	22	9	17,500
	25	11	10	6,000		25	11	9	6,500

Objetivo primario. Curvas supervivencia				mortalidad total. Curvas supervivencia			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.		Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,580	1	,209	Log Rank (Mantel-Cox)	2,403	1	,121
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,415	1	,120	Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,875	1	,090
mortalidad CV. Curvas supervivencia				ingresos CV (muerte o IC no fatal). Curvas supervivencia			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.		Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,064	1	,151	Log Rank (Mantel-Cox)	1,008	1	,315
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,005	1	,083	Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,995	1	,158

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.



3.15.5.3. Análisis de riesgos proporcionales de COX. Preparación del modelo más plausible.

Sabemos que la regresión de Cox es un método para identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la tasa de ocurrencia del sujeto de interés. En nuestro trabajo, establecimos diversos criterios para la elección de las variables más significativas del comportamiento de nuestra muestra:

- Análisis bivariados con variables clínicas, demográficas y ecocardiográficas, posibles modificadoras del efecto.
- Plausibilidad biológica (basada en los estudios previos y la literatura consultada) (Ver “Resumen plausibilidad biológica a continuación”*)

****Resumen plausibilidad biológica**** para las variables incluidas en el modelo final: edad, sexo, etiología de la IC, diabetes mellitus, clase funcional de la NYHA, FE, diámetros telediastólico y telesistólico, insuficiencia mitral funcional y tratamiento con diuréticos.

Existen diversos factores clínicos, estructurales, funcionales y evolutivos implicados en el pronóstico de la IC. Aquí exponemos aquellos que hemos considerado de interés para justificar su inclusión en el modelo.

1. Edad. La edad es un factor muy importante en el pronóstico de la IC. Múltiples estudios lo han puesto de manifiesto^{41,216,217}. En el estudio Framingham⁴¹ y en un estudio en hospitales franceses²¹⁷ la edad promedio de iniciación de la enfermedad fue 70 ±10,8 años y en el SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) 62 ±12 años (el 60% de los pacientes fue mayor de 60 años). En el estudio Framingham se observó un aumento progresivo de la IC acompañando al envejecimiento, duplicándose la incidencia de la enfermedad por cada década transcurrida; entre los ancianos el riesgo de IC estuvo asociado a antecedentes de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Pulignano y col²¹⁸, en el estudio IN-CHF (Italian Network-Cardiac Heart Failure Registry) señalan que los pacientes ancianos presentan estadios más avanzados de IC, muestran con más frecuencia función sistólica (FS) preservada y tienen peor pronóstico. La edad, por tanto es un factor independiente de mortalidad en la IC²¹⁹

2. Sexo. Existen múltiples estudios que determinan que la IC es más frecuente en el hombre que en la mujer²²⁰⁻²²³. Adams y col²²² señalan que las mujeres con IC de origen no isquémico tienen mejor supervivencia que los hombres con IC de etiología isquémica o no isquémica. En el estudio Framingham⁴¹ la supervivencia fue mayor en la mujer que en el hombre, aún después de ajustar los datos según la edad.

En un metanálisis²²⁴ de 5 grandes ensayos MERIT-HF, PRAISE, PRAISE-2, PROMISE y VEST que incluyen pacientes con IC crónica y disfunción ventricular sistólica se concluyó que: a) las mujeres sobreviven más que los hombres; b) los ingresos están más relacionados con la etiología de la IC que con el sexo; c) es más frecuente la etiología no isquémica en las mujeres; d) éstas presentan, en caso de descompensación, sintomatología más severa, presiones arteriales más altas y mayor incidencia de DM. De cualquier forma, otros Registros muestran una prevalencia de insuficiencia cardiaca similar en varones y mujeres²²⁵⁻²²⁷.

Parece que hay características diferenciales según el sexo respecto al modo de presentación de la insuficiencia cardiaca, su etiología, el perfil clínico y el manejo diagnóstico y terapéutico^{10,228,229}. De cualquier forma, es más difícil el conocimiento del perfil pronóstico de la mujer en la IC, dado la menor inclusión de las mujeres en los ensayos clínicos.

3. Etiología isquémica de la IC: Las causas más frecuentes de IC son la enfermedad coronaria (EC) y la HTA. Hay diferencias entre los sexos: en general la combinación de EC con HTA constituye la etiología de la IC en el 40% de los casos tanto en la mujer como en el hombre; la HTA aislada el 30% en el hombre y el 37% en la mujer; la EC aislada el 19% en el hombre y el 7% en la mujer⁴¹. En general, se asume que el paciente con antecedentes de IAM presenta mayor riesgo de morbimortalidad en pacientes con IC^{230,231}, sobre todo asociado a disfunción ventricular izquierda^{75,76} y en una subpoblación específica, como son los diabéticos²³² (ver más adelante).

Además, los pacientes con IC de etiología hipertensiva muestran mejor evolución funcional comparados con aquellos de etiología isquémica²³³. Existen, no obstante, estudios discrepantes^{221,223,234}.

4. Diabetes mellitus: DM e IC guardan una estrecha relación por diversos motivos^{235,236}. Los factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca (hipertensión, hipertrofia ventricular) son más frecuentes en los diabéticos, los diabéticos tienen mayor incidencia y prevalencia de enfermedad coronaria. diabetes e insuficiencia cardíaca comparten procesos fisiopatológicos comunes, incluidos la activación neurohormonal, la disfunción endotelial y el aumento del estrés oxidativo, la diabetes es capaz de generar una cardiopatía específica independiente de la presencia de la enfermedad coronaria y, como ya sabemos, a peor control metabólico, mayor insuficiencia cardíaca²³⁷.

La prevalencia de la DM en pacientes con IC es muy superior a otras entidades y se sabe que por cada incremento del 1% en la hemoglobina glicosilada la incidencia de insuficiencia cardíaca puede aumentar el 8% a 16%²³⁸. Por otro lado, los pacientes diabéticos tienen más riesgo de coronariopatía, principal causa de IC. Con todo lo expuesto, el peso pronóstico de la DM sobre la IC se da tanto en pacientes ambulatorios²³⁹ como ingresados²⁴⁰.

5. Clase funcional de la NYHA: La Clase funcional (NYHA) tiene un importante valor pronóstico: Los pacientes con IC presentan disnea a esfuerzos menores (Clase III) y aún en reposo (Clase IV) presentando ortopnea. Los síntomas de clase IV indican mal pronóstico, con una supervivencia al año de aproximadamente el 50%. La diferencia entre las Clases III y IV de capacidad funcional estriba fundamentalmente en la presencia de signos de congestión circulatoria en la clase IV, que se correlacionan con elevadas presiones de llenado. En una serie de Stevenson (*Candidates for heart transplantation: Selection and Management. In Heart Failure. New York, 1997*) el 60% de los enfermos de clase IV, con signos persistentes de congestión circulatoria, requirieron trasplante o fallecieron al cabo de 2 años. Lucas y col²⁴¹, señalaron que los enfermos de clase IV que se mantienen libres de congestión tienen mejor pronóstico. La clase III tiene una mortalidad a 1-2 años del 20-30%.

Existen pocos estudios que aisladamente, sin tener en cuenta otros FR, estudien como influye en el pronóstico de la IC el estar en clase NYHA I, II, III o IV. La FE es un valioso indicador para el pronóstico en poblaciones como los isquémicos, pero es menos útil cuando la IC ha llegado a clases III o IV.

En estos grupos, aquellos con FE > 30% tienen mayor supervivencia, pero hay menos información respecto a las FE < 30% (*Candidates for heart transplantation: Selection and Management. In Heart Failure. New York, 1997*).

Por otro lado, la clasificación de la NYHA, además de ser una escala subjetiva, pierde sensibilidad para detectar pequeños cambios clínicos²⁴², por lo que su valor predictivo pronóstico se limita, en los estudios, a fases avanzadas de la enfermedad (NYHA III y IV)²⁴². No obstante, algunos estudios se aventuraron a realizar la valoración pronóstica, resaltando que la clase de la NYHA era un factor predictor de mortalidad en aquellos pacientes menos sintomáticos^{243,244}

6. Tamaño del VI: En la IC avanzada el tamaño de la cavidad ventricular es un indicador pronóstico. En un estudio de Lee y col²⁴⁵ 183 pacientes con dilatación masiva de VI con un índice de volumen > 4cm/m² presentaron la misma gravedad de trastornos hemodinámicos que la que mostraron 199 pacientes que tenían una dilatación moderada (< 4cm/m²). Sin embargo, la supervivencia a 2 años de los primeros, sin trasplante, fue mucho menor (49 vs 75%; p = 0,004).

El índice de volumen ventricular predice mortalidad total y súbita, independientemente de la etiología de la IC, de la FE y de otros indicadores de gravedad. La determinación del diámetro diastólico ventricular por ecocardiograma muestra que cuando es mayor de 72 mm la supervivencia a 2 años es del 36%, mientras que si es menor de 72 mm, la supervivencia es del 58%.

7. FE (Fracción de eyección): En el caso de la IC avanzada, la FE ≤ 30% presenta mayor riesgo de mortalidad^{246,247}, particularmente cuando la FE es < 20%. Este parámetro ecocardiográfico es especialmente importante en la población que ha presentado un IAM previo, pero, sobre todo si estos pacientes se encuentran en clase funcional III/IV de la NYHA. Hay series que señalan que los pacientes con FE ≤ 10-15% tiene una especial mala evolución, pero las mediciones a ese nivel tienen gran dificultad y podrían no ser completamente exactas. (*Candidates for heart transplantation: Selection and Management. In Heart Failure. New York, 1997*).

Considerada aisladamente, la FE es de relativo valor como único método de evaluación global del paciente pre-trasplante, sobre todo en presencia de IM, alteraciones de la contractilidad o dilataciones ventriculares importantes.

Considerando los parámetros hemodinámicos, Cohn et al²⁴⁸ mostraron que la disminución de los índices de trabajo sistólico, de la FE y el aumento de las dimensiones ventriculares se correlacionan directamente con mayor mortalidad en los pacientes con IC.

El aumento de la resistencia vascular sistémica y el aumento de la presión de enclavamiento y las resistencias vasculares sistémicas, así como la mayor FC o el consumo pico máximo de O₂ (VO₂) también son indicadores de mayor mortalidad

8. Insuficiencia mitral funcional: Como ya comentamos extensamente en la introducción del presente trabajo, la presencia de una IMF significativa, tanto basal, como tras la TRC (residual post implante del dispositivo resincronizador) tiene implicaciones clínicas, ecocardiográficas y pronósticas. Se asocia menos remodelado inverso y a una alta tasa de mortalidad en los pacientes con IC, cualquiera que sea su etiología, especialmente en la clase funcional avanzada, disfunción VI y dilatación de cavidades ventriculares.^{89,91-93,128-132}

Cuando la IM es severa en reposo (orificio regurgitante efectivo >20 mm²) o cuando se produce con ejercicio un aumento significativo de la regurgitación, el riesgo de mortalidad es todavía mayor. Se asocia con síntomas más severos, con hipertensión pulmonar, aumento de las presiones de llenado de VI, sobrecarga de volumen y remodelo ventricular²⁰⁹.

En la versión electrónica de las últimas guías sobre IC²⁰⁰ se muestra una tabla con los factores pronósticos de la IC identificados hasta el momento:

www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/acute-chronic-heart-failure.aspx.

Ver los **ANEXOS II, III y IV** de los análisis de regresión bivariados y multivariados para la elección del modelo más plausible, tanto análisis de riesgos proporcionales de Cox como regresión logística.

3.16. ANEXO II

ANÁLISIS BIVARIADOS (REGRESIÓN SIMPLE) CON LA CONSTANTE A ESTUDIO (NYHA II VS NYHA III) PARA VER FACTORES PREDICTORES DE EVENTOS

Se incluyen todas aquellas variables que podían estar influyendo en el pronóstico y por ello susceptibles de modificarlo (p entre 0.05-0,20)

(Paquete estadístico SPSS)

Tabla 1. Grupo 1 vs Grupo 2
Análisis univariado por el método de Cox para el endpoint primario (mortalidad por cualquier causa y/o ingreso por IC cualquiera que sea el desenlace)

<i>Endpoint primario</i>			<i>IC al 95%</i>		
<i>Variables a estudio</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>
Edad	,074	,029	1,077	1,008	1,151
Sexo	,880	,247	2,411	,544	10,677
QRS	-,027	,095	,973	,943	1,005
Etiología isquémica	,926	,076	2,524	,906	7,030
Diabetes mellitus	,857	,065	2,357	,947	5,864
FE cuantitativa	-,028	,471	,972	,900	1,050
DTDVI preimplante	,015	,629	1,016	,954	1,081
DTSVI preimplante	,0273	,360	1,028	,969	1,090
IM preimplante 3-4/4	,539	,248	1,714	,687	4,279
IM postimplante 3-4/4	,330	,573	1,391	,442	4,377

Tabla 2. Grupo 1 vs Grupo 2
Análisis univariado por el método de Cox para la mortalidad total

<i>Mortalidad total</i>			<i>IC al 95%</i>		
<i>Variables a estudio</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>
Edad	,076	,063	1,079	,996	1,170
Sexo	,485	,535	1,624	,350	7,528
QRS	-,016	,397	,984	,948	1,021
Etiología isquémica	,756	,211	2,130	,652	6,953
Diabetes mellitus	1,217	,034	3,377	1,099	10,377
FE cuantitativa	-,073	,145	,929	,842	1,026
DTDVI preimplante	,060	,116	1,062	,985	1,144
DTSVI preimplante	,070	,052	1,073	,999	1,151
IM preimplante 3-4/4	,548	,334	1,729	,569	5,257
IM postimplante 3-4/4	,174	,793	1,191	,323	4,392

Tabla 3. Grupo 1 vs Grupo 2
Análisis univariado por el método de Cox para la mortalidad CV

<i>Mortalidad Cardiovascular</i>			IC al 95%		
<i>Variables a estudio</i>	B	p	HR	Inferior	Superior
Edad	,053	,286	1,055	,956	1,163
Sexo	,528	,632	1,696	,195	14,741
QRS	-,007	,822	,993	,937	1,013
Etiología isquémica	,779	,354	2,178	,419	11,318
Diabetes mellitus	2,603	,016	13,506	1,616	112,865
FE cuantitativa	-,151	,061	,860	,734	1,007
DTDVI preimplante	,135	,028	1,145	1,015	1,292
DTSVI preimplante	,127	,024	1,135	1,017	1,266
IM preimplante 3-4/4	1,616	,058	5,034	,949	26,715
IM postimplante 3-4/4	,056	,945	1,058	,213	5,255

Tabla 4. Grupo 1 vs Grupo 2
Análisis univariado por el método de Cox para la morbimortalidad CV

<i>Morbimortalidad CV</i>			IC al 95%		
<i>Variables a estudio</i>	B	p	HR	Inferior	Superior
Edad	,060	,114	1,062	,986	1,144
Sexo	1,178	,265	3,248	,410	25,749
QRS	-,030	,167	,970	,929	1,013
Etiología isquémica	1,033	,117	2,809	,771	10,325
Diabetes mellitus	1,261	,030	3,529	1133	10,991
FE cuantitativa	-,042	,394	,959	,872	1,055
DTDVI preimplante	,030	,325	1,039	,963	1,121
DTSVI preimplante	,034	,286	1,040	,968	1,118
IM preimplante 3-4/4	1,076	,063	2,932	,941	9,129
IM postimplante 3-4/4	,227	,737	1,254	,334	4,709

Tabla 5. Grupo 1 vs Grupo 2
Análisis univariado por el método de Cox para los ingresos CV con desenlace no fatal

<i>Ingresos CV no fatales</i>			IC al 95%		
<i>Variables a estudio</i>	B	p	HR	Inferior	Superior
Edad	,069	,247	1,071	,954	1,203
Sexo	1,178	,265	3,248	,410	25,749
QRS	-,086	,068	,918	,837	1,006
Etiología isquémica	1,438	,190	4,213	,028	2,035
Diabetes mellitus	-,090	,920	,914	,157	5,311
FE cuantitativa	-,077	,291	1,080	,937	1,245
DTDVI preimplante	-,124	,077	,883	,760	1,014
DTSVI preimplante	-,106	,121	,899	,786	1,029

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

IM preimplante 3-4/4	,592	,471	1,808	,361	9,060
IM postimplante 3-4/4	-,817	,509	,442	,039	4,991

3.17. ANEXO III

ANALISIS DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX SIN AJUSTE DE VARIABLES PARA LOS OBJETIVOS PRIMARIO Y SECUNDARIOS

(Paquete estadístico SPSS)

Objetivo primario (muerte y/o ingreso por IC). NYHA II referencia								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
CF1test	,611	,501	1,491	1	,222	1,843	,691	4,917
Mortalidad total. NYHA II referencia								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
CF1test	,989	,668	2,193	1	,139	2,687	,726	9,944
Mortalidad cardiovascular. NYHA II referencia								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
CF1test	1,438	1,096	1,721	1	,190	4,212	,492	36,095
Ingresos por causa CV (muerte o IC con desenlace no fatal). NYHA II referencia								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
CF1test	,596	,613	,944	1	,331	1,815	,546	6,034
Ingresos de causa CV vivos (desenlace no fatal)								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
CF1test	-,024	,817	,001	1	,976	,976	,197	4,838

3.18. ANEXO IV

ANALISIS MULTIVARIADO (REGRESION COX) PARA ENCONTRAR EL MODELO EXPLICATIVO DEL COMPORTAMIENTO MÁS PLAUSIBLE DE NUESTRA MUESTRA ENTRE LOS GRUPOS 1 Y 2).

FACTORES PREDICTORES DE EVENTOS

Se incluyen todas aquellas variables que en los análisis bivariados podían estar influyendo en el pronóstico y por ello susceptibles de modificarlo

(p entre 0.05-0,20)

Método de regresión hacia atrás: *wald test*

(Grupo 2 es la referencia en la comparación)

(Paquete estadístico SPSS)

Ejemplo de interpretación del Cox. La variable CF1test es 1= NYHA II (IC insuficiencia cardíaca leve) y 2 = NYHA III (IC avanzada) y la variable DM es 1 = no diagnosticado de DM y 2 = diagnosticado de DM. Tanto CF1test como DM son variables significativas (p<0,05). Para la variable CF1test, 6,07 es el HR asociado al hecho de tener IC avanzada (respecto a IC leve), manteniendo el resto de variables constantes (es decir, sin variar). En el caso de estar diagnosticado de DM, también supone un mayor riesgo de fallecer con un HR de 4,51 (manteniendo el resto de variables constantes). La función de supervivencia estimada quedaría de la siguiente manera: $G(t) = 6,07CF1test \cdot 4,51DM$

Por ejemplo, un paciente tiene IC avanzada (DF1test=2) y está diagnosticado de DM (DM=2), por tanto su probabilidad estimada de fallecer en un pequeño intervalo de tiempo sería 27,38. Pero en

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for	
							Exp(B)	
							Lower	Upper
CF1test	1,803	,701	6,620	1	0,010	6,071	1,537	23,982
DM	1,506	,560	7,235	1	0,007	4,510	1,505	13,514
QRS	,043	,021	4,272	1	0,039	,958	,920	,998

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

otro paciente con IC avanzada y sin DM, la probabilidad sería de 6,07. Por tanto, la probabilidad estimada de fallecer en un pequeño intervalo de tiempo en los pacientes con IC avanzada es 4,5 veces menor (27,38/6,07) en aquellos sin DM.

A partir de aquí, hacemos el análisis de Cox e interpretaremos los resultados en la discusión.

Análisis de Cox ajustado para el endpoint primario									
		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	CF1test	1,984	,853	5,407	1	,020	7,273	1,366	38,731
	edad	,061	,044	1,971	1	,160	1,063	,976	1,159
	sexo	1,146	1,137	1,017	1	,313	3,146	,339	29,194
	isquemcateg	-,036	,734	,002	1	,961	,965	,229	4,068
	DM	1,340	,682	3,863	1	,049	3,817	1,004	14,517
	QRS	-,053	,027	3,831	1	,050	,948	,899	1,000
	FE1cuant	,040	,073	,295	1	,587	1,040	,902	1,200
	DTDVI1	-,036	,121	,086	1	,769	,965	,761	1,224
	DTSVI1	,072	,113	,408	1	,523	1,075	,861	1,342
	IMcateg	,242	,778	,097	1	,756	1,274	,277	5,849
IM2testdicot	-,318	,730	,189	1	,663	,728	,174	3,044	
Paso 2	CF1test	1,971	,810	5,915	1	,015	7,179	1,466	35,148
	edad	,061	,043	2,052	1	,152	1,063	,978	1,155
	sexo	1,136	1,120	1,030	1	,310	3,116	,347	27,965
	DM	1,333	,668	3,985	1	,046	3,792	1,025	14,034
	QRS	-,053	,027	3,886	1	,049	,948	,900	1,000
	FE1cuant	,040	,072	,312	1	,577	1,041	,904	1,199
	DTDVI1	-,037	,120	,093	1	,760	,964	,762	1,219
	DTSVI1	,074	,109	,462	1	,497	1,077	,870	1,332
	IMcateg	,248	,769	,104	1	,747	1,282	,284	5,788
	IM2testdicot	-,307	,698	,194	1	,660	,735	,187	2,889
Paso 3	CF1test	1,939	,810	5,737	1	,017	6,951	1,422	33,972
	edad	,059	,042	1,993	1	,158	1,061	,977	1,152
	sexo	1,078	1,105	,952	1	,329	2,938	,337	25,603
	DM	1,332	,674	3,910	1	,048	3,790	1,012	14,195
	QRS	-,055	,026	4,421	1	,035	,947	,900	,996
	FE1cuant	,038	,071	,282	1	,595	1,038	,904	1,193
	DTSVI1	,045	,051	,766	1	,382	1,046	,946	1,155
	IMcateg	,143	,696	,042	1	,837	1,154	,295	4,513
	IM2testdicot	-,307	,699	,193	1	,661	,736	,187	2,895

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Paso 4	CF1test	1,922	,803	5,723	1	,017	6,835	1,415	33,014
	edad	,060	,042	2,032	1	,154	1,062	,978	1,153
	sexo	1,072	1,106	,938	1	,333	2,920	,334	25,527
	DM	1,385	,623	4,940	1	,026	3,997	1,178	13,562
	QRS	-,054	,025	4,470	1	,034	,948	,902	,996
	FE1cuant	,036	,071	,260	1	,610	1,037	,903	1,191
	DTSV1	,043	,051	,725	1	,395	1,044	,946	1,153
	IM2testdicot	-,241	,621	,151	1	,698	,786	,233	2,653
Paso 5	CF1test	1,833	,779	5,536	1	,019	6,250	1,358	28,766
	edad	,060	,042	2,087	1	,149	1,062	,979	1,152
	sexo	1,065	1,096	,943	1	,332	2,900	,338	24,864
	DM	1,368	,625	4,783	1	,029	3,926	1,153	13,375
	QRS	-,054	,025	4,541	1	,033	,947	,901	,996
	FE1cuant	,043	,069	,389	1	,533	1,044	,912	1,194
	DTSV1	,048	,048	,972	1	,324	1,049	,954	1,153
	CF1test	1,740	,763	5,196	1	,023	5,695	1,276	25,415
Paso 6	edad	,051	,038	1,801	1	,180	1,052	,977	1,134
	sexo	1,047	1,100	,906	1	,341	2,848	,330	24,582
	DM	1,255	,590	4,528	1	,033	3,508	1,104	11,147
	QRS	-,053	,025	4,323	1	,038	,949	,903	,997
	DTSV1	,026	,032	,644	1	,422	1,026	,963	1,093
	CF1test	1,824	,747	5,955	1	,015	6,194	1,432	26,798
	edad	,048	,037	1,643	1	,200	1,049	,975	1,129
	sexo	1,173	1,088	1,163	1	,281	3,233	,383	27,264
Paso 7	DM	1,349	,569	5,621	1	,018	3,854	1,263	11,759
	QRS	-,050	,025	4,146	1	,042	,951	,907	,998
	CF1test	1,611	,692	5,415	1	,020	5,006	1,289	19,440
	edad	,055	,039	1,993	1	,158	1,056	,979	1,140
	DM	1,412	,562	6,317	1	,012	4,102	1,365	12,333
	QRS	-,042	,022	3,657	1	,056	,959	,918	1,001
	CF1test	1,804	,701	6,630	1	,010	6,076	1,539	23,997
	DM	1,507	,560	7,242	1	,007	4,512	1,506	13,520
Paso 9	QRS	-,043	,021	4,278	1	,039	,958	,920	,998

Análisis de Cox ajustado para la mortalidad total

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)		
							Inferior	Superior	
Paso 1	CF1test	-1,297	1,027	1,594	1	,207	,273	,037	2,047
	edad	,059	,053	1,244	1	,265	1,061	,956	1,177
	sexo	,217	1,210	,032	1	,857	1,243	,116	13,311
	isquemcateg	,328	,849	,150	1	,699	1,389	,263	7,336
	DM	1,205	,818	2,173	1	,140	3,337	,672	16,567
	QRS	-,034	,031	1,227	1	,268	,966	,909	1,027
	FE1cuant	,012	,089	,018	1	,893	1,012	,851	1,204
	DTDV1	-,015	,159	,009	1	,924	,985	,721	1,346
	DTSV1	,078	,143	,295	1	,587	1,081	,817	1,430
	IMcateg	,358	,933	,147	1	,701	1,431	,230	8,917
	IM2testdicot	-,214	,900	,057	1	,812	,807	,138	4,709
Paso 2	CF1test	-1,293	1,028	1,581	1	,209	,275	,037	2,059
	edad	,059	,053	1,244	1	,265	1,061	,956	1,177
	sexo	,206	1,205	,029	1	,864	1,228	,116	13,039
	isquemcateg	,313	,834	,141	1	,707	1,368	,267	7,017
	DM	1,208	,817	2,185	1	,139	3,348	,675	16,616
	QRS	-,035	,029	1,455	1	,228	,965	,911	1,022
	FE1cuant	,011	,088	,017	1	,897	1,011	,851	1,202
	DTSV1	,065	,062	1,127	1	,289	1,068	,946	1,205
	IMcateg	,312	,795	,154	1	,695	1,366	,287	6,494
	IM2testdicot	-,229	,889	,066	1	,797	,796	,139	4,548

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Paso 3	CF1test	-1,285	1,030	1,555	1	,212	,277	,037	2,084
	edad	,058	,052	1,252	1	,263	1,059	,958	1,172
	sexo	,210	1,210	,030	1	,862	1,233	,115	13,206
	isquemcateg	,296	,826	,128	1	,720	1,344	,266	6,782
	DM	1,199	,813	2,176	1	,140	3,316	,674	16,308
	QRS	-,035	,029	1,441	1	,230	,966	,912	1,022
	DTSV1	,059	,040	2,189	1	,139	1,061	,981	1,148
	IMcateg	,303	,790	,147	1	,701	1,355	,288	6,375
Paso 4	IM2testdicot	-,241	,884	,075	1	,785	,786	,139	4,440
	CF1test	-1,231	,981	1,575	1	,210	,292	,043	1,997
	edad	,059	,052	1,292	1	,256	1,060	,958	1,174
	isquemcateg	,336	,802	,175	1	,676	1,399	,291	6,735
	DM	1,221	,797	2,344	1	,126	3,390	,710	16,174
	QRS	-,034	,028	1,452	1	,228	,967	,915	1,021
	DTSV1	,061	,039	2,530	1	,112	1,063	,986	1,147
	IMcateg	,291	,787	,137	1	,712	1,337	,286	6,249
Paso 5	IM2testdicot	-,228	,889	,066	1	,798	,796	,139	4,552
	CF1test	-1,129	,903	1,562	1	,211	,323	,055	1,899
	edad	,057	,051	1,268	1	,260	1,059	,959	1,170
	isquemcateg	,410	,744	,304	1	,581	1,508	,351	6,481
	DM	1,238	,795	2,428	1	,119	3,449	,727	16,371
	QRS	-,033	,028	1,413	1	,235	,967	,916	1,022
	DTSV1	,061	,038	2,553	1	,110	1,063	,986	1,147
	IMcateg	,185	,672	,076	1	,783	1,204	,322	4,494
Paso 6	CF1test	-1,149	,901	1,629	1	,202	,317	,054	1,851
	edad	,059	,051	1,349	1	,245	1,060	,960	1,171
	isquemcateg	,376	,734	,263	1	,608	1,456	,346	6,132
	DM	1,318	,741	3,162	1	,075	3,735	,874	15,965
	QRS	-,032	,028	1,344	1	,246	,968	,917	1,022
	DTSV1	,060	,038	2,510	1	,113	1,062	,986	1,144
Paso 7	CF1test	-1,231	,883	1,943	1	,163	,292	,052	1,649
	edad	,064	,049	1,722	1	,189	1,067	,969	1,174
	DM	1,387	,732	3,593	1	,058	4,004	,954	16,803
	QRS	-,034	,027	1,576	1	,209	,966	,916	1,019
	DTSV1	,056	,037	2,247	1	,134	1,058	,983	1,138
Paso 8	CF1test	-1,036	,858	1,459	1	,227	,355	,066	1,907
	edad	,073	,051	2,027	1	,154	1,076	,973	1,189
	DM	1,369	,729	3,526	1	,060	3,931	,942	16,408
	DTSV1	,054	,039	1,946	1	,163	1,056	,978	1,140
Paso 9	CF1test	-1,036	,858	1,459	1	,227	,355	,066	1,907
	edad	,077	,049	2,533	1	,111	1,080	,982	1,188
	DM	1,170	,718	2,658	1	,103	3,222	,789	13,155
Paso 9	DTSV1	,076	,038	4,148	1	,042	1,079	1,003	1,162
	CF1test	-1,186	,707	2,817	1	,093	3,275	,819	13,085
Paso 10	edad	,081	,040	4,162	1	,041	1,085	1,003	1,172
	DTSV1	,081	,040	4,162	1	,041	1,085	1,003	1,172

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Análisis de Cox ajustado para la mortalidad cardiovascular									
		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	CF1test	-,895	1,582	,320	1	,571	,408	,018	9,070
	edad	,117	,147	,629	1	,428	1,124	,842	1,499
	sexo	-1,869	2,168	,743	1	,389	,154	,002	10,815
	isquemcateg	1,056	1,473	,514	1	,474	2,875	,160	51,630
	DM	3,768	2,754	1,872	1	,171	43,285	,196	9556,480
	QRS	,073	,098	,563	1	,453	1,076	,888	1,303
	FE1cuant	-,035	,149	,055	1	,815	,966	,721	1,293
	DTDVI1	-,593	,434	1,864	1	,172	,553	,236	1,295
	DTSVI1	,563	,348	2,622	1	,105	1,756	,888	3,470
	IMcateg	3,309	2,213	2,236	1	,135	27,361	,358	2092,659
	IM2testdicot	,043	1,671	,001	1	,979	1,044	,039	27,637
Paso 2	CF1test	-,922	1,190	,601	1	,438	,398	,039	4,097
	edad	,117	,146	,646	1	,422	1,124	,845	1,497
	sexo	-1,856	2,107	,776	1	,378	,156	,003	9,709
	isquemcateg	1,043	1,390	,563	1	,453	2,838	,186	43,299
	DM	3,751	2,676	1,966	1	,161	42,576	,225	8066,705
	QRS	,073	,096	,576	1	,448	1,076	,891	1,298
	FE1cuant	-,034	,143	,056	1	,813	,967	,731	1,278
	DTDVI1	-,592	,433	1,871	1	,171	,553	,237	1,292
	DTSVI1	,562	,348	2,618	1	,106	1,755	,888	3,468
	IMcateg	3,330	2,070	2,587	1	,108	27,936	,483	1615,839
Paso 3	CF1test	-,935	1,204	,603	1	,438	,393	,037	4,161
	edad	,119	,145	,671	1	,413	1,127	,847	1,498
	sexo	-1,788	2,028	,778	1	,378	,167	,003	8,903
	isquemcateg	1,124	1,353	,690	1	,406	3,076	,217	43,603
	DM	3,539	2,405	2,165	1	,141	34,426	,309	3839,160
	QRS	,067	,092	,536	1	,464	1,070	,893	1,281
	DTDVI1	-,555	,396	1,966	1	,161	,574	,265	1,247
	DTSVI1	,548	,337	2,647	1	,104	1,731	,894	3,351
	IMcateg	3,206	1,978	2,626	1	,105	24,672	,511	1191,117
	Paso 4	CF1test	-1,009	1,224	,680	1	,410	,365	,033
edad		,049	,081	,366	1	,545	1,050	,896	1,232
sexo		-1,502	1,599	,882	1	,348	,223	,010	5,114
isquemcateg		,824	1,148	,516	1	,473	2,280	,241	21,619
DM		2,820	1,767	2,548	1	,110	16,778	,526	535,184
DTDVI1		-,356	,258	1,898	1	,168	,700	,422	1,162
DTSVI1		,389	,232	2,806	1	,094	1,475	,936	2,324
IMcateg		2,575	1,534	2,816	1	,093	13,133	,649	265,791
Paso 5	CF1test	-1,069	1,187	,812	1	,368	,343	,034	3,512
	sexo	-1,554	1,567	,983	1	,322	,211	,010	4,563
	isquemcateg	,832	1,140	,532	1	,466	2,298	,246	21,474
	DM	2,936	1,801	2,659	1	,103	18,840	,553	642,339
	DTDVI1	-,337	,243	1,914	1	,167	,714	,443	1,151
	DTSVI1	,379	,223	2,885	1	,089	1,460	,943	2,261
	IMcateg	2,542	1,489	2,915	1	,088	12,700	,686	234,981
Paso 6	CF1test	-1,171	1,193	,964	1	,326	,310	,030	3,212
	sexo	-1,470	1,565	,882	1	,348	,230	,011	4,938
	DM	3,356	1,734	3,747	1	,053	28,666	,959	856,941
	DTDVI1	-,301	,239	1,591	1	,207	,740	,464	1,181
	DTSVI1	,336	,215	2,450	1	,118	1,399	,919	2,131
	IMcateg	2,188	1,343	2,654	1	,103	8,916	,641	123,957
	Paso 7	CF1test	-1,286	1,218	1,116	1	,291	,276	,025
DM		2,536	1,381	3,372	1	,066	12,633	,843	189,343
DTDVI1		-,268	,212	1,599	1	,206	,765	,505	1,158
DTSVI1		,300	,189	2,531	1	,112	1,350	,933	1,954
IMcateg		2,009	1,195	2,829	1	,093	7,457	,717	77,516
Paso 8	DM	2,280	1,318	2,989	1	,084	9,773	,737	129,504
	DTDVI1	-,240	,223	1,156	1	,282	,787	,508	1,218
	DTSVI1	,305	,202	2,291	1	,130	1,357	,914	2,015
	IMcateg	2,183	1,208	3,266	1	,071	8,871	,832	94,624
Paso 9	DM	1,685	1,110	2,306	1	,129	5,394	,613	47,474
	DTSVI1	,100	,054	3,454	1	,063	1,105	,995	1,180
	IMcateg	1,324	,867	2,332	1	,127	3,757	,687	20,546
Paso 10	DTSVI1	,124	,054	5,195	1	,023	1,132	1,018	1,259
	IMcateg	1,436	,857	2,809	1	,094	4,203	,784	22,529

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Análisis de Cox ajustado para la morbilidad CV									
		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	CF1test	2,454	1,179	4,334	1	,037	11,632	1,155	117,201
	edad	,068	,056	1,447	1	,229	1,070	,958	1,195
	sexo	,918	1,220	,566	1	,452	2,504	,229	27,370
	isquemcateg	-,112	1,005	,012	1	,912	,894	,125	6,412
	DM	1,760	,880	4,001	1	,045	5,810	1,036	32,577
	QRS	-,049	,038	1,674	1	,196	,952	,884	1,026
	FE1cuant	,103	,095	1,178	1	,278	1,108	,921	1,334
	DTDV1	-,120	,148	,653	1	,419	,887	,663	1,186
	DTSV1	,168	,141	1,412	1	,235	1,183	,897	1,560
	IMcateg	1,273	1,026	1,540	1	,215	3,571	,478	26,659
IM2testdicot	-,696	1,048	,441	1	,507	,499	,064	3,888	
Paso 2	CF1test	2,405	1,094	4,837	1	,028	11,081	1,299	94,496
	edad	,066	,055	1,441	1	,230	1,069	,959	1,191
	sexo	,890	1,194	,555	1	,456	2,435	,234	25,284
	DM	1,724	,820	4,419	1	,036	5,610	1,124	28,004
	QRS	-,049	,038	1,668	1	,197	,953	,885	1,025
	FE1cuant	,104	,094	1,242	1	,265	1,110	,924	1,334
	DTDV1	-,123	,147	,700	1	,403	,885	,664	1,179
	DTSV1	,173	,134	1,656	1	,198	1,189	,914	1,547
	IMcateg	1,285	1,027	1,564	1	,211	3,615	,483	27,084
	IM2testdicot	-,644	,931	,478	1	,489	,525	,085	3,260
Paso 3	CF1test	2,061	,937	4,834	1	,028	7,851	1,251	49,288
	edad	,062	,053	1,350	1	,245	1,064	,958	1,181
	sexo	,809	1,173	,476	1	,490	2,247	,226	22,378
	DM	1,839	,820	5,025	1	,025	6,288	1,260	31,386
	QRS	-,044	,035	1,578	1	,209	,957	,892	1,025
	FE1cuant	,105	,092	1,299	1	,254	1,111	,927	1,330
	DTDV1	-,103	,145	,502	1	,478	,902	,680	1,199
	DTSV1	,158	,131	1,465	1	,226	1,171	,907	1,513
	IMcateg	,848	,772	1,207	1	,272	2,336	,514	10,613
	Paso 4	CF1test	1,874	,893	4,403	1	,036	6,513	1,131
edad		,060	,054	1,224	1	,269	1,062	,955	1,180
DM		1,892	,788	5,764	1	,016	6,631	1,415	31,069
QRS		-,041	,034	1,465	1	,226	,960	,898	1,026
FE1cuant		,090	,091	,991	1	,319	1,095	,916	1,308
DTDV1		-,080	,146	,303	1	,582	,923	,693	1,229
DTSV1		,138	,129	1,141	1	,285	1,148	,891	1,479
IMcateg		,738	,761	,940	1	,332	2,092	,471	9,300
Paso 5	CF1test	1,839	,907	4,112	1	,043	6,291	1,063	37,214
	edad	,055	,052	1,091	1	,296	1,056	,953	1,171
	DM	1,820	,784	5,389	1	,020	6,172	1,328	28,696
	QRS	-,046	,031	2,144	1	,143	,955	,899	1,016
	FE1cuant	,094	,087	1,163	1	,281	1,099	,926	1,303
	DTSV1	,075	,059	1,590	1	,207	1,078	,959	1,210
	IMcateg	,548	,697	,618	1	,432	1,729	,441	6,776
Paso 6	CF1test	1,900	,894	4,511	1	,034	6,684	1,158	38,578
	edad	,055	,052	1,117	1	,291	1,057	,954	1,171
	DM	1,960	,762	6,615	1	,010	7,102	1,594	31,636
	QRS	-,039	,029	1,798	1	,180	,962	,908	1,018
	FE1cuant	,080	,085	,884	1	,347	1,084	,917	1,281
	DTSV1	,067	,060	1,254	1	,263	1,069	,951	1,203
	Paso 7	CF1test	1,701	,863	3,887	1	,049	5,481	1,010
edad		,037	,045	,657	1	,418	1,037	,949	1,134
DM		1,752	,708	6,124	1	,013	5,766	1,440	23,094
QRS		-,036	,028	1,591	1	,207	,965	,913	1,020
DTSV1		,025	,038	,443	1	,505	1,025	,952	1,104
Paso 8		CF1test	1,700	,839	4,106	1	,043	5,472	1,057
	edad	,035	,045	,588	1	,443	1,035	,948	1,131
	DM	1,817	,695	6,833	1	,009	6,153	1,576	24,031
	QRS	-,033	,027	1,458	1	,227	,968	,918	1,021
	Paso 9	CF1test	1,889	,834	5,124	1	,024	6,612	1,288
DM		1,901	,692	7,546	1	,006	6,691	1,724	25,181
QRS		-,035	,026	1,799	1	,180	,966	,918	1,016
Paso 10	CF1test	1,719	,807	4,544	1	,033	5,581	1,148	27,124
	DM	1,881	,690	7,435	1	,006	6,559	1,697	25,352

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Análisis de Cox ajustado para los ingresos por causa CV con desenlace no fatal										
		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)		
								Inferior	Superior	
Paso 1	CF1test	24,730	25,542	,937	1	,333	54981265783,410	,000	303183537148925000000000000000000,000	
	edad	-,125	1,456	,007	1	,932	,883	,051	15,314	
	sexo	27,038	46,880	,333	1	,564	552834794689,193	,000	443771319474336000000000000000000000000000000000,000	
	isquemcateg	-18,740	35,895	,273	1	,602	,000	,000	26014398289335100000000,000	
	DM	11,509	26,839	,184	1	,668	99608,860	,000	69824344854632700000000000000,000	
	QRS	-,766	,943	,661	1	,416	,465	,073	2,948	
	FE1cuant	-1,466	3,497	,176	1	,675	,231	,000	218,930	
	DTDV1	-,917	1,508	,370	1	,543	,400	,021	7,678	
	DTSV1	-1,702	2,801	,369	1	,543	,182	,001	44,127	
	IMcateg	-6,699	13,056	,263	1	,608	,001	,000	159989034,027	
	IM2testdicot	-15,594	30,942	,254	1	,614	,000	,000	36787008801168800000,000	

3.19. ANEXO V

ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA EVALUAR PREDICTORES CLÍNICO-ECOCARDIOGRÁFICO-FUNCIONALES DE LA RESPUESTA ECOCARDIOGRÁFICA Y FUNCIONAL ENTRE LOS GRUPOS 1 Y 2).

(* Para los factores predictores de eventos ver ANEXO IV)

Se incluyen todas aquellas variables que en los análisis bivariados podían estar influyendo en el pronóstico y por ello susceptibles de modificarlo

(p entre 0.05-0,20)

Método de regresión hacia atrás: wald test

(Grupo 2 es la referencia en la comparación)

(Paquete estadístico SPSS)

Insuficiencia mitral (basal y tras el dispositivo resincronizador) como factor predictor de respuesta ecocardiográfica, funcional y pronóstica

Se utiliza el análisis de regresión logística para predecir el resultado de una variable categórica, en nuestro caso, variable respuesta ecocardiográfica (positiva vs negativa) y variable funcional (SCORE = 1 o SCORE = 0) (ver objetivos y definiciones), en función de variables independientes o predictoras (la insuficiencia mitral funcional basal y la insuficiencia mitral funcional tras el dispositivo resincronizador) entre los grupos 1 y 2.

En el caso de los eventos, es preferible el método de regresión de Cox (bivariado y multivariado) que incluye variables independientes (IMF basal y tras la TRC) como predictoras del nuestro objetivo primario (muerte y/o ingreso por IC) y secundarios. (Ver **ANEXOS II, III y IV**).

10.5.1. Respuesta ecocardiográfica

Modelo no ajustado

IM basal (IM severa como referencia) como Factor predictor de Respuesta ecocardiográfica entre los grupos 1 y 2									
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1ª	CF basal	,660	,434	2,309	1	,129	1,935	,826	4,535
	IM basal	-,184	,466	,155	1	,693	,832	,334	2,073
	Constante	,013	,669	,000	1	,984	1,013		
Paso 2ª	CF basal	,648	,433	2,242	1	,134	1,912	,819	4,465
	Constante	-,223	,300	,553	1	,457	,800		
Paso 3ª	Constante	,091	,213	,182	1	,670	1,095		
IM post-TRC (IM severa como referencia) como Factor predictor de Respuesta ecocardiográfica entre los grupos 1 y 2									
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1ª	CF basal	,323	,477	,458	1	,499	1,381	,542	3,517
	IM post-TRC	,926	,559	2,749	1	,097	2,525	,845	7,547
	Constante	-,305	,306	,993	1	,319	,737		
Paso 2ª	IM post-TRC	1,075	,515	4,368	1	,037	2,931	1,069	8,035
	Constante	-,188	,251	,561	1	,454	,829		

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Modelo ajustado

Modelo ajustado de regresión logística para la Respuesta ecocardiográfica entre los grupos 1 y 2								
		B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a	CF basal	,685	,596	1,320	,251	1,984	,617	6,384
	IM post-TRC	,945	,736	1,651	,199	2,574	,609	10,887
	edad	-,033	,029	1,256	,262	,968	,914	1,025
	sexo	1,166	,822	2,012	,156	3,208	,641	16,058
	Etiol isquemica	,683	,608	1,263	,261	1,981	,601	6,524
	DM	,993	,588	2,848	,092	2,698	,852	8,547
	QRS	-,038	,017	4,949	,026	,963	,931	,995
	FE basal	-,144	,068	4,553	,033	,866	,758	,988
	DTDVI basal	,157	,109	2,083	,149	1,171	,945	1,450
	DTSVI basal	-,232	,112	4,281	,039	,793	,636	,988
	IM basal	-,296	,643	,212	,646	,744	,211	2,624
Constante	11,971	5,357	4,993	,025	158112,589			
Paso 2 ^a	CF basal	,711	,592	1,446	,229	2,037	,639	6,492
	IM post-TRC	,847	,698	1,473	,225	2,333	,594	9,163
	edad	-,034	,029	1,408	,235	,966	,913	1,023
	sexo	1,178	,815	2,090	,148	3,247	,658	16,037
	Etiol isquemica	,742	,595	1,557	,212	2,100	,655	6,733
	DM	,974	,587	2,760	,097	2,649	,839	8,363
	QRS	-,037	,017	4,839	,028	,963	,932	,996
	FE basal	-,145	,068	4,577	,032	,865	,757	,988
	DTDVI basal	,153	,108	1,987	,159	1,165	,942	1,441
	DTSVI basal	-,230	,112	4,205	,040	,795	,638	,990
	Constante	12,061	5,372	5,040	,025	172923,126		
Paso 3 ^a	CF basal	,661	,590	1,256	,262	1,936	,610	6,152
	IM post-TRC	,941	,688	1,872	,171	2,562	,666	9,857
	sexo	1,290	,786	2,694	,101	3,634	,778	16,961
	Etiol isquemica	,685	,587	1,362	,243	1,984	,628	6,267
	DM	,926	,582	2,532	,112	2,524	,807	7,897
	QRS	-,035	,016	4,636	,031	,966	,935	,997
	FE basal	-,141	,066	4,559	,033	,868	,763	,988
	DTDVI basal	,126	,104	1,474	,225	1,134	,926	1,390
	DTSVI basal	-,200	,107	3,511	,061	,818	,664	1,009
	Constante	9,348	4,651	4,039	,044	11477,076		

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Paso 4 ^a	IM post-TRC	1,170	,650	3,244	,072	3,223	,902	11,514
	sexo	1,168	,759	2,367	,124	3,214	,726	14,224
	Etiol isquemica	,740	,582	1,616	,204	2,096	,670	6,557
	DM	,852	,572	2,222	,136	2,344	,765	7,186
	QRS	-,033	,016	4,215	,040	,968	,938	,999
	FE basal	-,146	,066	4,849	,028	,864	,759	,984
	DTDVI basal	,139	,102	1,831	,176	1,149	,940	1,404
	DTSVI basal	-,204	,106	3,681	,055	,815	,662	1,004
	Constante	8,895	4,593	3,750	,053	7295,262		
Paso 5 ^a	IM post-TRC	1,133	,637	3,159	,075	3,105	,890	10,830
	sexo	1,438	,729	3,891	,049	4,213	1,009	17,585
	DM	,865	,565	2,343	,126	2,376	,784	7,197
	QRS	-,037	,016	5,491	,019	,963	,934	,994
	FE basal	-,143	,065	4,838	,028	,867	,763	,985
	DTDVI	,170	,099	2,975	,085	1,185	,977	1,438
	DTSVI	-,238	,102	5,440	,020	,788	,645	,963
	Constante	9,471	4,548	4,337	,037	12977,162		
	Paso 6 ^a	IM post-TRC	1,068	,614	3,026	,082	2,909	,873
sexo		1,637	,712	5,283	,022	5,141	1,273	20,768
QRS		-,040	,016	6,664	,010	,961	,932	,990
FE basal		-,135	,062	4,693	,030	,874	,774	,987
DTDVI basal		,169	,098	2,969	,085	1,184	,977	1,434
DTSVI basal		-,222	,099	5,014	,025	,801	,660	,973
Constante		9,073	4,329	4,392	,036	8717,102		

10.5.2. Respuesta funcional

Modelo no ajustado

IM basal (IM severa como referencia) como Factor predictor de Respuesta funcional entre los grupos 1 y 2										
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)		
								Inferior	Superior	
Paso 1 ^a	CF basal	,349	,421	,687	1	,407	1,418	,621	3,239	
	IM basal	,080	,444	,033	1	,857	1,083	,454	2,587	
	Constante	,346	,324	1,136	1	,287	1,413			
Paso 2 ^a	CF basal	,352	,421	,700	1	,403	1,422	,623	3,247	
	Constante	,372	,291	1,634	1	,201	1,450			
Paso 3 ^a	Constante	,544	,210	6,731	1	,009	1,722			
IM pot TRC (IM severa como referencia) como Factor predictor de Respuesta funcional entre los grupos 1 y 2										
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)		
								Inferior	Superior	
Paso 1 ^a	CF basal	,185	,501	,136	1	,712	1,203	,451	3,213	
	IM post-TRC	,153	,573	,071	1	,790	1,165	,379	3,583	
	Constante	,581	,315	3,401	1	,065	1,789			
Paso 2 ^a	CF basal	,242	,455	,282	1	,596	1,273	,522	3,107	
	Constante	,595	,311	3,647	1	,056	1,812			
Paso 3 ^a	Constante	,710	,227	9,808	1	,002	2,034			

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Modelo ajustado

Modelo ajustado de regresión logística para la Respuesta funcional entre los grupos 1 y 2								
		B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a	CF basal	,639	,665	,923	,337	1,895	,515	6,977
	IM basal	1,148	,725	2,508	,113	3,153	,761	13,060
	edad	-,080	,034	5,605	,018	,923	,865	,986
	sexo	-1,796	1,168	2,364	,124	,166	,017	1,638
	Etiolo isquem	-,530	,652	,663	,416	,588	,164	2,110
	DM	-,782	,598	1,710	,191	,457	,142	1,477
	QRS	,007	,017	,152	,696	1,007	,973	1,042
	FE basal	-,056	,067	,702	,402	,945	,829	1,078
	DTDVI basal	,052	,110	,224	,636	1,053	,849	1,307
	DTSVI basal	-,173	,111	2,429	,119	,841	,677	1,045
	IM post-TRC	,447	,783	,326	,568	1,564	,337	7,255
Constante	13,971	5,843	5,716	,017	1168067,428			
Paso 2 ^a	CF basal	,678	,662	1,047	,306	1,969	,538	7,207
	IM basal	1,140	,727	2,462	,117	3,127	,753	12,991
	edad	-,081	,033	5,914	,015	,922	,864	,984
	sexo	-1,817	1,178	2,381	,123	,163	,016	1,634
	Etiolo isquem	-,577	,642	,806	,369	,562	,159	1,979
	DM	-,818	,590	1,927	,165	,441	,139	1,401
	FE basal	-,057	,067	,731	,393	,944	,828	1,077
	DTDVI basal	,062	,108	,333	,564	1,064	,861	1,315
	DTSVI basal	-,180	,110	2,698	,100	,835	,673	1,035
	IM post-TRC	,409	,780	,275	,600	1,505	,326	6,944
	Constante	14,985	5,254	8,135	,004	3220247,988		
Paso 3 ^a	CF basal	,798	,625	1,633	,201	2,222	,653	7,557
	IM basal	1,196	,717	2,783	,095	3,307	,811	13,483
	edad	-,083	,033	6,271	,012	,921	,863	,982
	sexo	-1,811	1,181	2,353	,125	,163	,016	1,654
	Etiolo isquem	-,574	,643	,795	,373	,563	,160	1,988
	DM	-,798	,587	1,850	,174	,450	,143	1,422
	FE basal	-,059	,067	,775	,379	,943	,827	1,075
	DTDVI basal	,066	,106	,390	,532	1,069	,868	1,316
	DTSVI basal	-,182	,109	2,806	,094	,834	,674	1,031
	Constante	14,948	5,217	8,211	,004	3104688,541		
	Paso 4 ^a	CF basal	,859	,614	1,960	,161	2,361	,709
IM basal		1,281	,707	3,279	,070	3,600	,900	14,405
edad		-,080	,033	6,085	,014	,923	,866	,984
sexo		-1,735	1,172	2,191	,139	,176	,018	1,755
Etiolo isquem		-,492	,630	,610	,435	,611	,178	2,103
DM		-,818	,587	1,947	,163	,441	,140	1,393
FE basal		-,051	,066	,609	,435	,950	,836	1,080
DTSVI basal		-,124	,054	5,216	,022	,884	,795	,983
Constante		15,674	5,101	9,441	,002	6412151,056		

TRC EN LA IC LEVE RESPECTO A LA AVANZADA.

Paso 5 ^a	CF basal	,866	,610	2,014	,156	2,377	,719	7,860
	IM basal	1,271	,703	3,269	,071	3,565	,899	14,145
	edad	-,079	,032	6,018	,014	,924	,867	,984
	sexo	-1,925	1,160	2,755	,097	,146	,015	1,416
	Etiolo isquem	-,470	,629	,558	,455	,625	,182	2,145
	DM	-,807	,584	1,908	,167	,446	,142	1,402
	DTSVI basal	-,098	,041	5,603	,018	,907	,837	,983
	Constante	13,088	3,720	12,378	,000	483066,702		
Paso 6 ^a	CF basal	,787	,598	1,736	,188	2,198	,681	7,092
	IM basal	1,302	,697	3,492	,062	3,676	,938	14,399
	edad	-,083	,032	6,832	,009	,920	,865	,979
	sexo	-2,155	1,121	3,695	,055	,116	,013	1,043
	DM	-,818	,582	1,973	,160	,441	,141	1,382
	DTSVI basal	-,089	,039	5,195	,023	,914	,847	,988
	Constante	12,877	3,671	12,303	,000	391109,786		
	Paso 7 ^a	IM basal	1,265	,691	3,355	,067	3,543	,915
edad		-,079	,032	6,267	,012	,924	,868	,983
sexo		-2,110	1,106	3,643	,056	,121	,014	1,058
DM		-,897	,571	2,469	,116	,408	,133	1,248
DTSVI basal		-,071	,036	3,855	,050	,931	,867	1,000
Constante		12,013	3,563	11,366	,001	164959,083		
Paso 8 ^a	IM basal	1,073	,646	2,760	,097	2,923	,825	10,362
	edad	-,082	,031	6,796	,009	,921	,866	,980
	sexo	-2,463	1,089	5,115	,024	,085	,010	,720
	DTSVI basal	-,079	,036	5,004	,025	,924	,862	,990
	Constante	12,626	3,584	12,411	,000	304445,744		

10.5.3. Respuesta pronóstica. Ver ANEXOS II, III y IV

8) BIBLIOGRAFIA

1. Mosterd A HA. Clinical Epidemiology of heart failure. *heart*. 2007; 93:1137-1146.
2. American Academy of Family P, American Academy of H, Palliative M, et al. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 performance measures for adults with heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association-Physician Consortium for Performance Improvement. *Journal of the American College of Cardiology*. May 15 2012;59(20):1812-1832.
3. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *European heart journal*. Apr 2001;22(8):623-626.
4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European journal of heart failure*. Oct 2008;10(10):933-989.
5. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *European heart journal*. Nov 2010;31(21):2677-2687.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. Sep 20 2005;112(12):e154-235.
7. Koelling TM, Chen RS, Lubwama RN, L'Italien GJ, Eagle KA. The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in women. *American heart journal*. Jan 2004;147(1):74-78.
8. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. Aug 2012;14(8):803-869.

9. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. May 2000;83(5):596-602.
10. Rodriguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillon P. [Epidemiology of heart failure]. *Revista espanola de cardiologia*. Feb 2004;57(2):163-170.
11. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart*. Jan 2003;89(1):49-53.
12. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *European heart journal*. Sep 2007;28(18):2256-2295.
13. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. May 20 2004;350(21):2140-2150.
14. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. Jun 13 2002;346(24):1845-1853.
15. Auricchio A, Kloss M, Trautmann SI, Rodner S, Klein H. Exercise performance following cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *The American journal of cardiology*. Jan 15 2002;89(2):198-203.
16. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *Journal of the American College of Cardiology*. Jun 19 2002;39(12):2026-2033.
17. Birnie D, Soucie LP, Smith S, Tang AS. Effects of cardiac resynchronisation on maximal and submaximal exercise performance in advanced heart failure patients with conduction abnormality. *Heart*. Dec 2001;86(6):703-704.
18. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. Feb 12 2003;289(6):730-740.
19. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. Mar 22 2001;344(12):873-880.

20. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. Apr 14 2005;352(15):1539-1549.
21. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *European journal of heart failure*. Jun 2002;4(3):311-320.
22. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. Oct 15 2003;42(8):1454-1459.
23. Krahn AD, Snell L, Yee R, Finan J, Skanes AC, Klein GJ. Biventricular pacing improves quality of life and exercise tolerance in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *The Canadian journal of cardiology*. Apr 2002;18(4):380-387.
24. Leclercq C, Victor F, Alonso C, et al. Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. May 1 2000;85(9):1154-1156, A1159.
25. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *Journal of the American College of Cardiology*. Jul 3 2002;40(1):111-118.
26. Lunati M, Paolucci M, Oliva F, et al. Patient selection for biventricular pacing. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. Jan 2002;13(1 Suppl):S63-67.
27. Martinelli Filho M, Pedrosa AA, Costa R, et al. Biventricular pacing improves clinical behavior and reduces prevalence of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. Jan 2002;78(1):110-113.
28. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, et al. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation*. Mar 19 2002;105(11):1304-1310.
29. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. Apr 22 2003;107(15):1985-1990.
30. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *Jama*. May 28 2003;289(20):2685-2694.

31. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *The New England journal of medicine*. Oct 1 2009;361(14):1329-1338.
32. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. Nov 10 2009;54(20):1837-1846.
33. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *Journal of the American College of Cardiology*. Dec 2 2008;52(23):1834-1843.
34. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. Dec 16 2010;363(25):2385-2395.
35. Bleeker GB, Schalij MJ, Holman ER, Steendijk P, van der Wall EE, Bax JJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with systolic left ventricular dysfunction and symptoms of mild heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. Jul 15 2006;98(2):230-235.
36. Ng K, Kedia N, Martin D, et al. The benefits of biventricular pacing in heart failure patients with narrow QRS, NYHA class II and right ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. Feb 2007;30(2):193-198.
37. Landolina M, Lunati M, Gasparini M, et al. Comparison of the effects of cardiac resynchronization therapy in patients with class II versus class III and IV heart failure (from the InSync/InSync ICD Italian Registry). *The American journal of cardiology*. Sep 15 2007;100(6):1007-1012.
38. Bank AJ, Rischall A, Gage RM, Burns KV, Kubo SH. Comparison of cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with New York Heart Association functional class I/II versus III/IV heart failure. *J Card Fail*. May 2012;18(5):373-378.
39. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *The New England journal of medicine*. Oct 31 2002;347(18):1397-1402.
40. Sayago-Silva I, Garcia-Lopez F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Revista espanola de cardiologia*. Aug 2013;66(8):649-656.

41. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*. Oct 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
42. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *European heart journal*. Sep 2004;25(18):1614-1619.
43. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *European heart journal*. Mar 1999;20(6):421-428.
44. Anguita Sanchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galvan E, et al. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Revista espanola de cardiologia*. Oct 2008;61(10):1041-1049.
45. Gonzalez-Juanatey JR, Alegria Ezquerro E, Bertomeu Martinez V, Conthe Gutierrez P, de Santiago Nocito A, Zsolt Fradera I. [Heart failure in outpatients: comorbidities and management by different specialists. The EPISERVE Study]. *Revista espanola de cardiologia*. Jun 2008;61(6):611-619.
46. Cortina A, Reguero J, Segovia E, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *The American journal of cardiology*. Jun 15 2001;87(12):1417-1419.
47. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. Sep 5 2000;102(10):1126-1131.
48. Anguita Sanchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galvan E, et al. Prevalence of Heart Failure in the Spanish General Population Aged Over 45 Years. The PRICE Study. *Revista espanola de cardiologia*. 2008;61(10):1041-1049.
49. Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas Banegas JR, del Rey Calero J. [Geographic variation in hospitalizations and mortality related to congestive heart failure in Spain, 1980-1993]. *Revista espanola de cardiologia*. Jun 2000;53(6):776-782.
50. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. Jan 2 1999;353(9146):9-13.
51. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. Jun 12 1999;353(9169):2001-2007.

52. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial I. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* May 31 2001;344(22):1659-1667.
53. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European heart journal.* Feb 2005;26(3):215-225.
54. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *Jama.* Mar 8 2000;283(10):1295-1302.
55. Keating GM, Jarvis B. Carvedilol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs.* 2003;63(16):1697-1741.
56. McGavin JK, Keating GM. Bisoprolol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs.* 2002;62(18):2677-2696.
57. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* May 31 2001;344(22):1651-1658.
58. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* Oct 22 2002;106(17):2194-2199.
59. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* Jul 5 2003;362(9377):7-13.
60. Prakash A, Markham A. Metoprolol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs.* Sep 2000;60(3):647-678.
61. Tepper D. Frontiers in congestive heart failure: Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Congestive heart failure.* Jul-Aug 1999;5(4):184-185.

62. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* Aug 2005;7(5):710-721.
63. Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol.* Jul 11 1988;62(2):60A-66A.
64. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* Aug 1 1991;325(5):293-302.
65. Sigurdsson A, Amtorp O, Gundersen T, Nilsson B, Remes J, Swedberg K. Neurohormonal activation in patients with mild or moderately severe congestive heart failure and effects of ramipril. The Ramipril Trial Study Group. *Br Heart J.* Nov 1994;72(5):422-427.
66. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* Aug 18 2004;44(4):810-819.
67. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation.* Dec 7 1999;100(23):2312-2318.
68. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* Nov 13 2003;349(20):1893-1906.
69. Dickstein K, Kjeksus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet.* Sep 7 2002;360(9335):752-760.
70. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* Dec 6 2001;345(23):1667-1675.
71. Latini R, Masson S, Staszewsky L, Maggioni AP. Valsartan for the treatment of heart failure. *Expert Opin Pharmacother.* Jan 2004;5(1):181-193.
72. Carson P, Tognoni G, Cohn JN. Effect of Valsartan on hospitalization: results from Val-HeFT. *J Card Fail.* Jun 2003;9(3):164-171.

73. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. Sep 6 2003;362(9386):767-771.
74. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. Sep 6 2003;362(9386):772-776.
75. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. Sep 2 1999;341(10):709-717.
76. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. Apr 3 2003;348(14):1309-1321.
77. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. Aug 5 2004;351(6):543-551.
78. Rossignol P, Menard J, Fay R, Gustafsson F, Pitt B, Zannad F. Eplerenone survival benefits in heart failure patients post-myocardial infarction are independent from its diuretic and potassium-sparing effects. Insights from an EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) substudy. *J Am Coll Cardiol*. Nov 1 2011;58(19):1958-1966.
79. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. Jan 2001;15(1):79-87.
80. Keating GM, Plosker GL. Eplerenone : a review of its use in left ventricular systolic dysfunction and heart failure after acute myocardial infarction. *Drugs*. 2004;64(23):2689-2707.
81. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. Jan 6 2011;364(1):11-21.
82. de Teresa E, Alzueta J, Jimenez-Navarro M. Profiling risk from arrhythmic or hemodynamic death. *Am J Cardiol*. Nov 2 2000;86(9A):126K-132K.
83. Cleland JG, Massie BM, Packer M. Sudden death in heart failure: vascular or electrical? *Eur J Heart Fail*. Mar 1999;1(1):41-45.

84. Goldman S, Johnson G, Cohn JN, Cintron G, Smith R, Francis G. Mechanism of death in heart failure. The Vasodilator-Heart Failure Trials. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. Jun 1993;87(6 Suppl):VI24-31.
85. Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, et al. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Mar 1980;79(3):338-348.
86. Comin J, Manito N, Roca J, Castells E, Esplugas E. [Functional mitral regurgitation. Physiopathology and impact of medical therapy and surgical techniques for left ventricle reduction]. *Rev Esp Cardiol*. Jul 1999;52(7):512-520.
87. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. Oct 2012;33(19):2451-2496.
88. Adler DS, Goldman L, O'Neil A, et al. Long-term survival of more than 2,000 patients after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. Aug 1 1986;58(3):195-202.
89. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation*. Aug 5 1997;96(3):827-833.
90. Lehmann KG, Francis CK, Dodge HT. Mitral regurgitation in early myocardial infarction. Incidence, clinical detection, and prognostic implications. TIMI Study Group. *Ann Intern Med*. Jul 1 1992;117(1):10-17.
91. Blondheim DS, Jacobs LE, Kotler MN, Costacurta GA, Parry WR. Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. *Am Heart J*. Sep 1991;122(3 Pt 1):763-771.
92. Robbins JD, Maniar PB, Cotts W, Parker MA, Bonow RO, Gheorghiade M. Prevalence and severity of mitral regurgitation in chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol*. Feb 1 2003;91(3):360-362.
93. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol*. Mar 1 2003;91(5):538-543.
94. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation*. Aug 1972;46(2):227-239.
95. Burch GE, DePasquale NP, Phillips JH. The syndrome of papillary muscle dysfunction. *Am Heart J*. Mar 1968;75(3):399-415.

96. Sabbah HN, Kono T, Rosman H, Jafri S, Stein PD, Goldstein S. Left ventricular shape: a factor in the etiology of functional mitral regurgitation in heart failure. *Am Heart J.* Apr 1992;123(4 Pt 1):961-966.
97. Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Pfeffer MA. Effects of left ventricular shape and captopril therapy on exercise capacity after anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* May 15 1989;63(17):1167-1173.
98. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation.* Sep 16 1997;96(6):1826-1834.
99. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, et al. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation.* Sep 16 1997;96(6):1999-2008.
100. Douglas PS, Morrow R, Ioli A, Reichek N. Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* Feb 1989;13(2):311-315.
101. Schwammenthal E, Chen C, Benning F, Block M, Breithardt G, Levine RA. Dynamics of mitral regurgitant flow and orifice area. Physiologic application of the proximal flow convergence method: clinical data and experimental testing. *Circulation.* Jul 1994;90(1):307-322.
102. Hopmeyer J, Fontaine AA, Yang S, Levine RA, Yoganathan AP. The effect of aortic outflow on the quantification of mitral regurgitation by the flow convergence method. *J Am Soc Echocardiogr.* Jan-Feb 1996;9(1):44-57.
103. Hung J, Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, Levine RA. Mechanism of dynamic regurgitant orifice area variation in functional mitral regurgitation: physiologic insights from the proximal flow convergence technique. *J Am Coll Cardiol.* Feb 1999;33(2):538-545.
104. Guler A, Dundar C, Tigen K. Functional mitral regurgitation and papillary muscle dyssynchrony in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology.* Aug 2011;11(5):450-455.
105. Liang YJ, Zhang Q, Fung JW, et al. Impact of reduction in early- and late-systolic functional mitral regurgitation on reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy. *European heart journal.* Oct 2010;31(19):2359-2368.

106. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, et al. Quantitation of mitral valve tenting in ischemic mitral regurgitation by transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. Mar 1 2005;45(5):763-769.
107. Kaul S, Spotnitz WD, Glasheen WP, Touchstone DA. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. An experimental evaluation. *Circulation*. Nov 1991;84(5):2167-2180.
108. Tibayan FA, Rodriguez F, Zasio MK, et al. Geometric distortions of the mitral valvular-ventricular complex in chronic ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. Sep 9 2003;108 Suppl 1:II116-121.
109. Lai DT, Tibayan FA, Myrmel T, et al. Mechanistic insights into posterior mitral leaflet inter-scallop malcoaptation during acute ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. Sep 24 2002;106(12 Suppl 1):I40-I45.
110. Porciani MC, Dondina C, Macioce R, et al. Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. May 1 2005;95(9):1108-1110.
111. Erlebacher JA, Barbarash S. Intraventricular conduction delay and functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. Jul 1 2001;88(1):A7, 83-86.
112. Soyama A, Kono T, Mishima T, et al. Intraventricular dyssynchrony may play a role in the development of mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. Oct 2005;11(8):631-637.
113. Agricola E, Oppizzi M, Galderisi M, et al. Role of regional mechanical dyssynchrony as a determinant of functional mitral regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart*. Oct 2006;92(10):1390-1395.
114. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. Oct 2004;17(10):1021-1029.
115. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. Mar 2007;20(3):234-243.
116. Tigen K, Karaahmet T, Dundar C, et al. The importance of papillary muscle dyssynchrony in predicting the severity of functional mitral regurgitation in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. Sep 2010;11(8):671-676.

117. Parthenakis FI, Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, et al. Left ventricular diastolic filling pattern predicts cardiopulmonary determinants of functional capacity in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* Aug 2000;140(2):338-344.
118. Pierard L, Lancellotti P. [Management of functional mitral regurgitation]. *Rev Med Liege.* 2007;62 Spec No:79-82.
119. Smart N, Haluska B, Leano R, Case C, Mottram PM, Marwick TH. Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: role of filling pressure and systolic and diastolic function. *Am Heart J.* Jan 2005;149(1):152-158.
120. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol.* Jan 1981;47(1):33-39.
121. Lancellotti P, Marwick T, Pierard LA. How to manage ischaemic mitral regurgitation. *Heart.* Nov 2008;94(11):1497-1502.
122. Lancellotti P, Gerard PL, Pierard LA. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J.* Aug 2005;26(15):1528-1532.
123. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* May 2010;11(4):307-332.
124. Tumminello G, Lancellotti P, Lempereur M, D'Orio V, Pierard LA. Determinants of pulmonary artery hypertension at rest and during exercise in patients with heart failure. *Eur Heart J.* Mar 2007;28(5):569-574.
125. Lancellotti P, Cosyns B, Pierard LA. Dynamic left ventricular dyssynchrony contributes to B-type natriuretic peptide release during exercise in patients with systolic heart failure. *Europace.* Apr 2008;10(4):496-501.
126. Trivi M, Thierer J, Kuschnir P, et al. [Echocardiographic predictors of exercise capacity in patients with heart failure and systolic dysfunction: role of mitral regurgitation]. *Rev Esp Cardiol.* Dec 2011;64(12):1096-1099.
127. O'Connor K, Magne J, Rosca M, Pierard LA, Lancellotti P. Left atrial function and remodelling in aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr.* Apr 2011;12(4):299-305.
128. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation.* Apr 3 2001;103(13):1759-1764.

129. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation*. Jan 25 2005;111(3):295-301.
130. Junker A, Thayssen P, Nielsen B, Andersen PE. The hemodynamic and prognostic significance of echo-Doppler-proven mitral regurgitation in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiology*. 1993;83(1-2):14-20.
131. Peteiro J, Bendayan I, Marinas J, Campos R, Bouzas B, Castro-Beiras A. Prognostic value of mitral regurgitation assessment during exercise echocardiography in patients with left ventricular dysfunction: a follow-up study of 1.7 +/- 1.5 years. *Eur J Echocardiogr*. Jan 2008;9(1):18-25.
132. Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, et al. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Am Coll Cardiol*. Apr 5 2005;45(7):1064-1071.
133. Castillo JG, Solis J, Gonzalez-Pinto A, Adams DH. [Surgical echocardiography of the mitral valve]. *Rev Esp Cardiol*. Dec 2011;64(12):1169-1181.
134. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. Nov 1994;17(11 Pt 2):1974-1979.
135. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. Nov 1996;19(11 Pt 2):1748-1757.
136. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation*. Nov 18 1997;96(10):3273-3277.
137. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol*. Dec 1998;32(7):1825-1831.
138. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*. Jun 15 1999;99(23):2993-3001.
139. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *Journal of the American College of Cardiology*. Apr 2000;35(5):1221-1227.

140. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, et al. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Jan 1998;9(1):13-21.
141. Grigioni F, Carinci V, Boriani G, et al. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant.* Aug 2002;21(8):899-902.
142. Baldasseroni S, Gentile A, Gorini M, et al. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Ital Heart J.* Sep 2003;4(9):607-613.
143. El-Menyar AA, Abdou SM. Impact of left bundle branch block and activation pattern on the heart. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* Jul 2008;6(6):843-857.
144. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* Jun 2002;143(6):1085-1091.
145. Sandhu R, Bahler RC. Prevalence of QRS prolongation in a community hospital cohort of patients with heart failure and its relation to left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* Jan 15 2004;93(2):244-246.
146. Kalra PR, Sharma R, Shamim W, et al. Clinical characteristics and survival of patients with chronic heart failure and prolonged QRS duration. *Int J Cardiol.* Dec 2002;86(2-3):225-231.
147. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* Jul 31 1999;70(2):171-178.
148. Zhang Q, Fung JW, Auricchio A, et al. Differential change in left ventricular mass and regional wall thickness after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Eur Heart J.* Jun 2006;27(12):1423-1430.
149. Chakir K, Daya SK, Tunin RS, et al. Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization. *Circulation.* Mar 18 2008;117(11):1369-1377.
150. Vanderheyden M, Mullens W, Delrue L, et al. Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy responders versus nonresponders. *J Am Coll Cardiol.* Jan 15 2008;51(2):129-136.

151. Iyengar S, Haas G, Lamba S, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on myocardial gene expression in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* May 2007;13(4):304-311.
152. Spragg DD, Akar FG, Helm RH, Tunin RS, Tomaselli GF, Kass DA. Abnormal conduction and repolarization in late-activated myocardium of dyssynchronously contracting hearts. *Cardiovasc Res.* Jul 1 2005;67(1):77-86.
153. Jeyaraj D, Wilson LD, Zhong J, et al. Mechanoelectrical feedback as novel mechanism of cardiac electrical remodeling. *Circulation.* Jun 26 2007;115(25):3145-3155.
154. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA.* Jun 13 2007;297(22):2502-2514.
155. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* Mar 1 2000;35(3):569-582.
156. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation.* Jan 29 2002;105(4):438-445.
157. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European heart journal.* Nov 2006;27(22):2682-2688.
158. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J.* Nov 2002;23(22):1780-1787.
159. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation.* Nov 2 2004;110(18):2864-2868.
160. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* Oct 1 2009;361(14):1329-1338.

161. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, et al. Acute effects of initiation and withdrawal of cardiac resynchronization therapy on papillary muscle dyssynchrony and mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. Nov 20 2007;50(21):2071-2077.
162. Cabrera-Bueno F, Molina-Mora MJ, Alzueta J, et al. Persistence of secondary mitral regurgitation and response to cardiac resynchronization therapy. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. Mar 2010;11(2):131-137.
163. Sitges M, Vidal B, Delgado V, et al. Long-term effect of cardiac resynchronization therapy on functional mitral valve regurgitation. *The American journal of cardiology*. Aug 1 2009;104(3):383-388.
164. Porciani MC, Macioce R, Demarchi G, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on the mechanisms underlying functional mitral regurgitation in congestive heart failure. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. Jan 2006;7(1):31-39.
165. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, et al. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *European heart journal*. Mar 2008;29(6):757-765.
166. Macioce R, Cappelli F, Demarchi G, et al. Resynchronization of mitral valve annular segments reduces functional mitral regurgitation in cardiac resynchronization therapy. *Minerva Cardioangiol*. Aug 2005;53(4):329-333.
167. Cabrera-Bueno F, Garcia-Pinilla JM, Pena-Hernandez J, et al. Repercussion of functional mitral regurgitation on reverse remodelling in cardiac resynchronization therapy. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. Sep 2007;9(9):757-761.
168. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. Jun 2011;13(6):829-838.
169. Verhaert D, Popovic ZB, De S, et al. Impact of mitral regurgitation on reverse remodeling and outcome in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation. Cardiovascular imaging*. Jan 2012;5(1):21-26.

170. Cappola TP, Harsch MR, Jessup M, et al. Predictors of remodeling in the CRT era: influence of mitral regurgitation, BNP, and gender. *J Card Fail.* Apr 2006;12(3):182-188.
171. Cleland J, Freemantle N, Ghio S, et al. Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial. *Journal of the American College of Cardiology.* Aug 5 2008;52(6):438-445.
172. Diaz-Infante E, Mont L, Leal J, et al. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *The American journal of cardiology.* Jun 15 2005;95(12):1436-1440.
173. Madaric J, Vanderheyden M, Van Laethem C, et al. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on exercise-induced mitral regurgitation: relationship with left ventricular dyssynchrony, remodelling and cardiopulmonary performance. *Eur Heart J.* Sep 2007;28(17):2134-2141.
174. Okura H, Takada Y, Kubo T, et al. Functional mitral regurgitation predicts prognosis independent of left ventricular systolic and diastolic indices in patients with ischemic heart disease. *J Am Soc Echocardiogr.* Apr 2008;21(4):355-360.
175. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol.* Feb 1 2002;89(3):346-350.
176. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, et al. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *European heart journal.* Aug 2007;28(15):1827-1834.
177. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* Oct 2011;97(20):1675-1680.
178. Vidal B, Sitges M, Marigliano A, et al. Relation of response to cardiac resynchronization therapy to left ventricular reverse remodeling. *Am J Cardiol.* Mar 15 2006;97(6):876-881.
179. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* Sep 13 2005;112(11):1580-1586.

180. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. Feb 10 2009;53(6):483-490.
181. Boriani G, Gasparini M, Landolina M, et al. Impact of mitral regurgitation on the outcome of patients treated with CRT-D: data from the InSync ICD Italian Registry. *Pacing Clin Electrophysiol*. Feb 2012;35(2):146-154.
182. Uretsky BF, Thygesen K, Daubert JC, et al. Predictors of mortality from pump failure and sudden cardiac death in patients with systolic heart failure and left ventricular dyssynchrony: results of the CARE-HF trial. *J Card Fail*. Oct 2008;14(8):670-675.
183. Cabrera-Bueno F, Molina-Mora MJ, Alzueta-Rodriguez FJ. Mitral regurgitation and cardiac resynchronization therapy: how long and what should we expect? *Europace*. Dec 2011;13(12):1801-1802.
184. van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation*. Aug 23 2011;124(8):912-919.
185. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation*. Mar 30 1999;99(12):1567-1573.
186. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. Mar 5 2003;41(5):765-770.
187. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorcsan J, 3rd. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping. *Journal of the American College of Cardiology*. Oct 19 2004;44(8):1619-1625.
188. Merkely B, Roka A, Kutlyifa V, et al. Tracing the European course of cardiac resynchronization therapy from 2006 to 2008. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. May 2010;12(5):692-701.
189. Peinado R, Torrecilla EG, Ormaetxe J, et al. Spanish implantable cardioverter-defibrillator registry. 5th official report of the spanish society of cardiology working group on implantable cardioverter-defibrillators (2008). *Revista espanola de cardiologia*. Dec 2009;62(12):1435-1449.

190. Samartin RC, Ferrer JM, de Carranza MJ, Mateas FR, Gonzalez JL. Spanish pacemaker registry. 6th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Pacing (2008). *Revista espanola de cardiologia*. Dec 2009;62(12):1450-1463.
191. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *The American journal of cardiology*. May 1 2007;99(9):1252-1257.
192. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. Feb 21 2012;59(8):719-726.
193. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. Aug 15 2006;48(4):734-743.
194. Gasparini M, Steinberg JS, Arshad A, et al. Resumption of sinus rhythm in patients with heart failure and permanent atrial fibrillation undergoing cardiac resynchronization therapy: a longitudinal observational study. *European heart journal*. Apr 2010;31(8):976-983.
195. Khadjooi K, Foley PW, Chalil S, et al. Long-term effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart*. Jul 2008;94(7):879-883.
196. Tolosana JM, Arnau AM, Madrid AH, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation. Is it mandatory to ablate the atrioventricular junction to obtain a good response? *European journal of heart failure*. Jun 2012;14(6):635-641.
197. Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J, et al. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *The American journal of cardiology*. Aug 15 2008;102(4):444-449.
198. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. Jul 2011;8(7):1088-1094.

199. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of the American College of Cardiology*. Oct 7 2008;52(15):1239-1246.
200. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. Aug 2012;14(8):803-869.
201. de Cock CC, van Campen LM, Kamp O, Visser CA. Pacing-induced left ventricular dysfunction. Relationship with coronary perfusion. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. Apr 1999;1(2):146-148.
202. Nielsen JC, Andersen HR, Thomsen PE, et al. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular pacing. *Circulation*. Mar 17 1998;97(10):987-995.
203. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. [Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: executive summary (update 2005)]. *Revista española de cardiología*. Sep 2005;58(9):1062-1092.
204. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. Mar 21 2002;346(12):877-883.
205. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. Jan 20 2005;352(3):225-237.
206. Linde C. Cardiac resynchronization therapy in mild heart failure. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. Nov 2009;11 Suppl 5:v72-76.
207. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation*. Mar 18 1997;95(6):1686-1744.

208. de Marchena E, Badiye A, Robalino G, et al. Respective prevalence of the different carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *Journal of cardiac surgery*. Jul 2011;26(4):385-392.
209. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation*. Oct 7 2003;108(14):1713-1717.
210. Sabbah HN, Rosman H, Kono T, Alam M, Khaja F, Goldstein S. On the mechanism of functional mitral regurgitation. *The American journal of cardiology*. Nov 1 1993;72(14):1074-1076.
211. Ozabalova E, Novak M, Krejci J, et al. Does the resynchronization therapy lead to reduction of symptoms and to improvement of left ventricular functions in patients with chronic heart failure? *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. Mar 2010;154(1):31-37.
212. Solis J, McCarty D, Levine RA, et al. Mechanism of decrease in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: optimization of the force-balance relationship. *Circulation. Cardiovascular imaging*. Nov 2009;2(6):444-450.
213. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. Sep 7 2010;122(10):985-992.
214. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *European heart journal*. Aug 2006;27(16):1928-1932.
215. Skali H, Pfeffer MA, Lubsen J, Solomon SD. Variable impact of combining fatal and nonfatal end points in heart failure trials. *Circulation*. Nov 21 2006;114(21):2298-2303.
216. Sharpe N, Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet*. Aug 1998;352 Suppl 1:S13-7.
217. Cohen-Solal A, Desnos M, Delahaye F, Emeriau JP, Hanania G. A national survey of heart failure in French hospitals. The Myocardiopathy and Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology, the National College of General Hospital Cardiologists and the French Geriatrics Society. *Eur Heart J*. May 2000;21(9):763-769.

218. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, et al. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J*. Jan 2002;143(1):45-55.
219. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. Nov 24 1998;98(21):2282-2289.
220. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. Sep 3 1992;327(10):669-677.
221. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. Oct 1993;22(4 Suppl A):14A-19A.
222. Adams KF, Jr., Dunlap SH, Sueta CA, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. Dec 1996;28(7):1781-1788.
223. Vaccarino V, Chen YT, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Sex differences in the clinical care and outcomes of congestive heart failure in the elderly. *Am Heart J*. Nov 1999;138(5 Pt 1):835-842.
224. Frazier CG, Alexander KP, Newby LK, et al. Associations of gender and etiology with outcomes in heart failure with systolic dysfunction: a pooled analysis of 5 randomized control trials. *J Am Coll Cardiol*. Apr 3 2007;49(13):1450-1458.
225. Fonarow GC. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4 Suppl 7:S21-30.
226. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. Feb 2005;149(2):209-216.
227. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. Mar 2003;24(5):442-463.

228. Petrie MC, Dawson NF, Murdoch DR, Davie AP, McMurray JJ. Failure of women's hearts. *Circulation*. May 4 1999;99(17):2334-2341.
229. Wenger NK. Women, heart failure, and heart failure therapies. *Circulation*. Apr 2 2002;105(13):1526-1528.
230. Follath F, Cleland JG, Klein W, Murphy R. Etiology and response to drug treatment in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. Nov 1998;32(5):1167-1172.
231. Follath F. Nonischemic heart failure: epidemiology, pathophysiology, and progression of disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. Jun 1999;33 Suppl 3:S31-35.
232. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*. Sep 3 2003;42(5):914-922.
233. Sam F, Halickman I, Vita JA, et al. Predictors of improved left ventricular systolic function in an urban cardiomyopathy program. *Am J Cardiol*. Dec 15 2006;98(12):1622-1626.
234. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. Aug 2001;38(2):421-428.
235. Fonarow GC. An approach to heart failure and diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. Aug 22 2005;96(4A):47E-52E.
236. Sander GE, Giles TD. Diabetes mellitus and heart failure. *Am Heart Hosp J*. Fall 2003;1(4):273-280.
237. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. Jun 5 2001;103(22):2668-2673.
238. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. Aug 12 2000;321(7258):405-412.
239. Croft JB, Giles WH, Pollard RA, Keenan NL, Casper ML, Anda RF. Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. *Arch Intern Med*. Mar 8 1999;159(5):505-510.
240. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. Mar 3 2004;43(5):771-777.

241. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J*. Dec 2000;140(6):840-847.
242. Franciosa JA. Why patients with heart failure die: hemodynamic and functional determinants of survival. *Circulation*. May 1987;75(5 Pt 2):IV20-27.
243. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol*. Sep 1989;14(3):564-570; discussion 571-562.
244. van den Broek SA, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA, Landsman ML, Hillege H, Lie KI. Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. Aug 1 1992;70(3):359-363.
245. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. Sep 15 1993;72(9):672-676.
246. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. Nov 21 1991;325(21):1468-1475.
247. Adams KF, Jr., Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J*. Jun 1998;135(6 Pt 2 Su):S204-215.
248. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. Jun 1993;87(6 Suppl):VI5-16.