



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Tesis Doctoral

**OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES
CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA SEVERA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN
UNA UNIDAD DE INSUFICIENCIA CARDIACA: IMPLICACIONES EN LA
INDICACIÓN DE UN DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE EN
PREVENCIÓN PRIMARIA Y FACTORES PREDICTORES DE AUSENCIA DE
REMODELADO REVERSO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO**

Doctorando: Jordi Pérez Rodon

Directores: Dr. Enrique Galve Basilio

Dr. Àngel Moya Mitjans

Dr. David García-Dorado García

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, noviembre del 2015

A la meva dona Neus i a la meva filla Berta

Als meus pares Josep i Anna

Als meus germans Laura i Adrià

A la meva tia Montse

A la Nieves, al Jose i al Sergio

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer de forma muy especial al Dr. Enrique Galve, al Dr. Àngel Moya y al Dr. David García-Dorado su inestimable ayuda en la dirección de este trabajo. A pesar de la importante carga de trabajo siempre han encontrado ratos de su tiempo para aportar sus sugerencias, que han sido muy valiosas y enriquecedoras.

El modelo de estrecha relación existente en nuestro Servicio entre la Unidad de Arritmias y la Unidad de Insuficiencia Cardíaca ha contribuido a la realización de esta tesis.

Esta tesis doctoral ha sido posible gracias al esfuerzo diario de todos los integrantes de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Vall d'Hebrón en su dedicación constante para tratar de una manera excelente a los pacientes con insuficiencia cardíaca. Quisiera resaltar el trabajo crucial de enfermería en la optimización del tratamiento farmacológico y la educación sanitaria de los pacientes y también en la recogida de muestras sanguíneas. Me gustaría destacar la ayuda prestada por la enfermera Mila Alzola y Carme Profitós por la efectividad en su trabajo de coordinación. Quisiera agradecer al Dr. Enrique Galve haberme transmitido sus conocimientos en Insuficiencia Cardíaca, campo en el que no tenía experiencia 5 años atrás.

Al Dr. Ignacio Ferreira, a Josep Ramon Marsal y a la Dra. Aida Ribera, de la Unidad de Epidemiología Cardiovascular, por su importante contribución en la parte de Metodología y Estadística del trabajo.

Al Dr. Arturo Evangelista y su equipo por su ayuda en la parte de Imagen Cardíaca de la investigación

A la Dra. Luz María Cruz, de Laboratorios Clínicos, por su ayuda en la parte del trabajo correspondiente a los biomarcadores cardíacos.

A los pacientes, que desinteresadamente participaron en el estudio.

Fuera del ámbito de este trabajo, quisiera agradecer a mis compañeros del Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta la formación y todos los conocimientos que me transmitieron durante mis cinco años de residencia. Al Dr. Julio Martí y al Dr. Víctor Bazán por haberme introducido en el campo de la investigación años atrás, a parte de la excelente formación que recibí de ellos dos como electrofisiólogo. A los Dres. Christian Wolpert, Rainer Schimpf y Jürgen Kuschyk por haberme transmitido sus enormes conocimientos en el campo de las arritmias durante mi fellowship en Mannheim. También a los Dres. Roger Villuendas y Damià Pereferrer, porque buena parte de mi aprendizaje en estimulación cardíaca se lo debo a ellos.

A mis compañeros de la Unidad de Arritmias, muy especialmente al Dr. Àngel Moya, por su apoyo incondicional en el día a día, por transmitirme su experiencia, sabiduría y su enorme capacidad de trabajo.

A mis padres Josep y Anna por los valores transmitidos de sacrificio y responsabilidad.

Por último, quisiera dar las gracias a mi mujer Neus por su ayuda, apoyo y comprensión al haber dedicado parte de mi tiempo libre a la realización de este trabajo. Ella, junto a nuestra hija Berta, me han dado toda la ilusión y han sido fuente de inspiración para completar este trabajo.

ÍNDICE

Listado de abreviaturas.....	11
RESUMEN.....	13
INTRODUCCIÓN.....	17
1. Definición, epidemiología y etiología de la insuficiencia cardiaca.....	19
2. Remodelado ventricular izquierdo.....	22
3. Remodelado reverso.....	24
4. Terapias clínicas que producen remodelado reverso del ventrículo izquierdo.....	25
4.1. Terapias farmacológicas.....	26
4.1.1. Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina.....	28
4.1.2. Antagonistas de los receptores AT ₁ de angiotensina II.....	28
4.1.3. Betabloqueantes.....	29
4.1.4. Antagonistas de la aldosterona.....	30
4.1.5. Ivabradina.....	31
4.1.6. Combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida.....	32
4.2. Dispositivos.....	33
4.2.1. Terapia de resincronización cardiaca.....	33
4.2.2. Dispositivos de asistencia ventricular izquierda.....	34
4.2.3. Dispositivos de contención diastólica.....	35
4.2.4. Otros dispositivos.....	36
4.3. Intervenciones.....	37
4.3.1. Intervenciones coronarias.....	37
4.3.2. Intervenciones valvulares.....	37
4.3.3. Terapia celular.....	38
4.3.4. Reconstrucción ventricular.....	39
5. Papel del desfibrilador automático implantable en pacientes con disfunción ventricular izquierda.....	40
6. Justificación y pertinencia del estudio.....	41
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	47
METODOLOGÍA.....	51
1. Definiciones.....	53
2. Diseño del estudio.....	54

3. Población del estudio.....	54
4. Clasificación de la miocardiopatía.....	55
5. Protocolo del estudio.....	55
5.1. Características de la Unidad de Insuficiencia Cardiaca.....	55
5.2. Visita basal.....	56
5.3. Optimización del tratamiento farmacológico.....	57
5.4. Seguimiento.....	60
6. Cuestionario de calidad de vida.....	61
7. Ecocardiografía.....	61
8. Marcadores biológicos cardiacos.....	63
9. Análisis estadístico.....	64
10. Consideraciones éticas.....	66
RESULTADOS.....	69
1. Características basales de los pacientes.....	71
2. Variaciones en el tratamiento farmacológico para la insuficiencia cardiaca tras su optimización.....	75
3. Efectos de la optimización del tratamiento farmacológico.....	80
3.1. Efectos de la optimización del tratamiento farmacológico sobre el remodelado ventricular izquierdo.....	80
3.2. Efectos de la optimización del tratamiento farmacológico sobre las variables clínicas.....	85
3.3. Efectos de la optimización del tratamiento farmacológico sobre datos analíticos.....	87
3.3.1. Marcadores biológicos cardiacos.....	87
3.3.2. Función renal e ionograma.....	88
3.4. Efectos de la optimización del tratamiento farmacológico en las indicaciones de desfibrilador automático implantable.....	89
4. Predictores univariados de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo.....	92
4.1. Demográficos y clínicos.....	92
4.2. Farmacológicos.....	97
4.3. Analíticos.....	101
4.4. Ecocardiográficos.....	102
5. Predictores univariados de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico.....	104
5.1. Demográficos y clínicos.....	105
5.2. Farmacológicos.....	109
5.3. Analíticos.....	114

5.4. Ecocardiográficos.....	115
6. Predictores independientes de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo.....	117
7. Predictores independientes de ausencia respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico.....	118
8. Puntuación de riesgo de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo.....	119
9. Puntuación de riesgo de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico.....	127
10. Mortalidad durante la optimización del tratamiento farmacológico.....	134
 DISCUSIÓN.....	 137
1. Hallazgos principales del estudio.....	139
2. Magnitud de la optimización del tratamiento farmacológico.....	139
3. Impacto de la optimización del tratamiento farmacológico sobre el remodelado y la función ventricular izquierda.....	142
4. Efecto de la optimización del tratamiento farmacológico a nivel clínico y en los marcadores biológicos cardiacos.....	144
5. Impacto de la optimización del tratamiento farmacológico en las indicaciones de desfibrilador automático implantable.....	146
6. Factores predictores de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo y de ausencia de respuesta al tratamiento farmacológico.....	147
7. El desfibrilador externo tipo chaleco como puente a la mejoría de la función ventricular o al desfibrilador automático implantable.....	150
8. Limitaciones del estudio.....	155
 RESUMEN DE LOS RESULTADOS.....	 157
 CONCLUSIONES.....	 161
 BIBLIOGRAFÍA.....	 165

LISTADO DE ABREVIATURAS

AA	Antagonistas de la aldosterona
AD	Aurícula derecha
ARA-II	Antagonistas de los receptores AT ₁ de angiotensina II
AUC	Área bajo la curva
BAV	Bloqueo auriculoventricular
BB	Betabloqueante
BNP	Péptido cerebral natriurético
BRD	Bloqueo de rama derecha
BRI	Bloqueo de rama izquierda
CK-MB	Creatin cinasa masa
cm	Centímetro
DAI	Desfibrilador automático implantable
DAV	Dispositivo de asistencia ventricular
DAVI	Dispositivo de asistencia ventricular izquierda
DE	Desviación estándar
DTDVI	Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
DTSVI	Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo
ECG	Electrocardiograma
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FA	Fibrilación auricular
FC	Frecuencia cardiaca
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FG	Filtrado glomerular
FLA	Flúter auricular
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
FV	Fibrilación ventricular
HTA	Hipertensión arterial
HTP	Hipertensión pulmonar
IAM	Infarto agudo de miocardio
IAMEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IC	Insuficiencia cardiaca
IECA	Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina
IM	Insuficiencia mitral
IMC	Índice de masa corporal
IT	Insuficiencia tricuspidea
iv	Intravenoso/a
Kgr	Kilogramo

lpm	Latidos por minuto
m ²	Metro cuadrado
MLWHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercurio
NA	No aplicable
NT-pro-BNP	Fracción terminal del péptido cerebral natriurético
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
OTF	Optimización del tratamiento farmacológico
PA	Presión arterial
Pr	Probabilidad
PSAP	Presión sistólica de arteria pulmonar
PSVD	Presión sistólica de ventrículo derecho
Rpm	Revoluciones por minuto
RR	Remodelado reverso
RRVI	Remodelado reverso del ventrículo izquierdo
RVI	Remodelado ventricular izquierdo
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TAPSE	Desplazamiento sistólico del anillo tricuspideo
TCIV	Trastorno de conducción intraventricular
TICIV	Trastorno inespecífico de conducción intraventricular
TF	Tratamiento farmacológico
TFO	Tratamiento farmacológico óptimo
TRC	Terapia de resincronización cardiaca
Trop-T	Troponina-T
TV	Taquicardia ventricular
UIC	Unidad de Insuficiencia Cardiaca
UICVH	Unidad de Insuficiencia Cardiaca del Hospital General Universitari Vall d'Hebrón
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
vo	Vía oral
VTDVI	Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
VTSVI	Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

RESUMEN

Anteriormente se ha demostrado que los inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), betabloqueantes (BB) y antagonistas de la aldosterona (AA) inducen remodelado reverso del ventrículo izquierdo (RRVI) y disminuyen la mortalidad en diversos estudios en pacientes con severa disfunción ventricular izquierda. Estos estudios evaluaban el efecto de cada uno de los fármacos por separado, a una determinada dosis objetivo. Sin embargo, las dosis objetivo se usan con poca frecuencia en la práctica clínica y el efecto sumatorio sobre el remodelado ventricular izquierdo (RVI) de la introducción y titulación de cada uno de estos fármacos de forma consecutiva –optimización del tratamiento farmacológico (OTF)- es desconocido.

Por otra parte, debido al riesgo de muerte súbita de los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, se recomienda el implante de un desfibrilador automático implantable (DAI) en prevención primaria. A pesar de que la literatura acerca de los predictores de RRVI y de mejoría de la FEVI con tratamiento farmacológico (TF) en pacientes con IC con FEVI reducida, es escasa, el implante se recomienda solo cuando la FEVI permanece severamente deprimida después de un periodo de tiempo bajo tratamiento farmacológico óptimo (TFO).

Los objetivos principales de esta tesis fueron determinar, en pacientes con FEVI $\leq 35\%$, tratados en una Unidad de Insuficiencia Cardiaca (UIC) y en TF no óptimo, el efecto de la OTF en los parámetros de RVI a 6 meses, determinar en aquellos pacientes con indicación potencial de DAI en prevención primaria (en ausencia de TFO), la proporción de los mismos que no presentan indicación de DAI tras la OTF, encontrar potenciales predictores de ausencia de RRVI tras la OTF (FEVI $\leq 35\%$ a los 6 meses) y crear una puntuación de riesgo de ausencia de RRVI. Se incluyeron 120 pacientes. A los 6 meses, un 64,4%, 76,0% y 72,1% estaban tomando la dosis objetivo de IECA/ARA-II, BB y AA respectivamente. Este tan alto grado de OTF, permitió aumentar la FEVI un 11% en valor absoluto, y que en un 48,1% de los pacientes la FEVI a los 6 meses fuese $>35\%$. Consecuentemente, de los 95,2% pacientes con potencial

indicación de DAI de forma basal, solamente un 43,3% tenían indicación de DAI al final del estudio. Aunque la mortalidad del 2,8% observada en nuestro estudio fue menor que la reportada en otros estudios con poblaciones similares, de los tres pacientes fallecidos, dos pacientes fallecieron a causa de muerte súbita (1,9%). La etiología isquémica, el tiempo de evolución de IC y el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo indexado fueron los únicos factores predictores independientes de ausencia de RRVI. A partir de estas tres variables creamos una puntuación de riesgo de ausencia de RRVI con una alta capacidad de discriminación (área bajo la curva de 0,811). Según nuestro conocimiento, es la primera puntuación de riesgo diseñada para predecir la ausencia de RRVI en una cohorte de pacientes sin DAI.

Por tanto la OTF en una UIC en pacientes con IC y FEVI reducida es una buena estrategia para mejorar el pronóstico de los pacientes y para intentar mejorar la FEVI previo a la consideración del implante de un DAI en prevención primaria, con una tasa de mortalidad inferior a la reportada pero potencialmente prevenible con un desfibrilador externo tipo chaleco. Además, pensamos que la puntuación de riesgo de ausencia de RRVI es de aplicabilidad clínica, en cuanto a poder seleccionar mejor a los pacientes tributarios de OTF previo a la consideración del implante de un DAI en prevención primaria.

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICION, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad sistémica en la que existe una alteración estructural o funcional del corazón que comporta una reducción de aporte de oxígeno a los tejidos a pesar de presiones de llenado normales (o solamente a expensas de presiones de llenado aumentadas) (Mcmurray JJ et al., 2012).

Aunque en general la prevalencia de IC se estima en 1- 2% en los países desarrollados, aumenta con la edad y llega a ser superior al 10 % en personas de más de 70 años. La incidencia se acerca al 5 -10% /1000 personas – año (Mosterd A et al., 2007). La supervivencia después del diagnóstico de IC y la edad media en el momento de la muerte por IC han aumentado en los últimos 30 años. Aun así, la mortalidad a 5 años después del diagnóstico de IC sigue siendo alta, de aproximadamente el 50%, peor que la de muchos cánceres (Askoxylakis V et al., 2010; Braunwald E, 2013; Beygui F et al., 2015).

La identificación de la enfermedad cardiaca subyacente es fundamental para el tratamiento del paciente porque en muchas ocasiones se requiere un tratamiento específico invasivo [p. ej. la revascularización coronaria cuando la IC se produce en contexto de un infarto agudo de miocardio (IAM), el implante de un marcapasos en un paciente con un BAV o la cirugía valvular en presencia de una valvulopatía cardiaca] que suele combinarse con el tratamiento farmacológico (TF). Sin embargo en otras ocasiones el tratamiento de la IC es básicamente farmacológico y de modificación de los hábitos de vida (p. ej. en la miocardiopatía no isquémica). Aunque no existe un acuerdo general ni una clasificación satisfactoria en cuanto a la etiología de la IC (probablemente debido a una superposición de las distintas causas potenciales en un mismo paciente), en la tabla 1 se presenta un listado extenso de las diversas causas de IC. La causa más frecuente de IC es aquella en la que existe una enfermedad propiamente del miocardio, que muy frecuentemente se clasifica en miocardiopatía isquémica y no isquémica. Aun sin una cardiopatía, puede existir

IC ante situaciones que generan un aumento del gasto cardiaco como la anemia o ante estados de sobrecarga de volumen como la insuficiencia renal. Existe una variabilidad importante en las frecuencias de las causas de IC, que se explica por las diferencias en las poblaciones de los estudios, diferencias en las definiciones y diferencias en las fechas de los estudios (Mosterd A et al., 2007; McMurray JJ et al., 2012).

Tabla 1. Etiología de la insuficiencia cardiaca

Enfermedades del miocardio
1. Enfermedad arterial coronaria
2. Hipertensión arterial ^a
3. Miocardiocardiopatía ^b
a. Familiar
i. Hipertrófica
ii. Dilatada
iii. Miocardiopatía arritmogénica
iv. Restrictiva
v. Miocardiopatía no compactada
b. Adquirida
i. Miocarditis (miocardiopatía inflamatoria)
Infecciosa
• Bacteriana
• Por espiroquetas
• Fúngica
• Por protozoos
• Parasitaria
• Por rickettsias
• Vírica
Inmunomediada
• Toxoide tetánico, vacunas, enfermedad del suero
• Drogas
• Miocarditis linfocítica o de células gigantes
• Sarcoidosis
• Autoinmune
• Eosinofílica (Churg-Straus)
Tóxica
• Drogas (p. ej. quimioterapia, cocaína)
• Alcohol
• Metales pesados (cobre, hierro, plomo)
ii. Endocrina / nutricional
Feocromocitoma
Déficit de vitaminas (p. ej. Tiamina)
Déficit de selenio
Hipofosfatemia
Hipocalcemia
iii. Embarazo
iv. Infiltrativa
Amiloidosis
Neoplasia
Enfermedad valvular cardiaca
1. Mitral
2. Aórtica
3. Tricuspidia
4. Pulmonar
Enfermedades del pericardio
1. Pericarditis constrictiva
2. Derrame pericárdico
Enfermedades del endocardio
1. Enfermedad endomiocárdica con hipereosinofilia (síndrome hipereosinofílico)

2. Enfermedad endomiocárdica sin hipereosinofilia (fibrosis endomiocárdica)
Cardiopatías congénitas
Arritmias
1. Taquiarritmia
a. Supraventricular
b. Ventricular
2. Bradiarritmias
a. Disfunción sinusal
Trastornos de la conducción
1. Bloqueo auriculoventricular
Aumento del gasto cardíaco
1. Anemia
2. Sepsis
3. Tirotoxicosis
4. Enfermedad de Paget
5. Fístula arteriovenosa
Sobrecarga de volumen
1. Insuficiencia renal
2. Iatrogénica (p. ej. Sueroterapia postoperatoria)

Tabla adaptada de McMurray JJ et al., 2012

^a Tanto factores miocárdicos como arteriales periféricos contribuyen al desarrollo de insuficiencia cardíaca

^b Otras enfermedades hereditarias pueden afectar al corazón (p. ej. La enfermedad de Fabry)

Históricamente, la mejor forma de clasificar la IC, es en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), que es igual al volumen latido, que se calcula mediante la fórmula: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI) menos volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTSVI) dividido por el VTDVI. La FEVI se considera importante en IC no solamente a causa de su valor pronóstico (a menor FEVI peor supervivencia) si no también debido a que la mayoría de ensayos clínicos en IC han basado la selección de los pacientes de acuerdo a la FEVI. También según la FEVI, podemos dividir la IC en IC con FEVI reducida ($FEVI \leq 35 - 40\%$) e IC con FEVI preservada o conservada ($FEVI \geq 40 - 45\%$). En la IC con FEVI reducida, existe una contracción y un vaciado del ventrículo izquierdo (VI) reducidos (disfunción sistólica, IC sistólica) y el volumen latido normalmente se mantiene debido a un aumento del VTDVI (el VI se dilata y el corazón expulsa una fracción menor de un volumen mayor). Nuestro estudio se centra en pacientes con FEVI reducida. En la mayoría de pacientes con IC con FEVI preservada se observa una disfunción diastólica, que se acepta como el mecanismo de la IC en este grupo de pacientes, de ahí el término 'IC diastólica' (Mosterd A et al., 2007; Paulus WJ et al., 2007; Borlaug BA et al, 2011; McMurray JJ et al., 2012).

2. REMODELADO VENTRICULAR IZQUIERDO

El término “remodelado ventricular izquierdo” (RVI) se podría definir como los cambios patológicos que se producen en la expresión genómica, molecular, celular e intersticial que se manifiestan clínicamente como cambios en el tamaño, la forma y la función del corazón después de una lesión cardíaca. Aunque el cardiomiocito es la principal célula cardíaca involucrada, otros componentes implicados en el proceso de RVI son el intersticio celular, los fibroblastos, el colágeno y la vasos coronarios. A nivel histológico existe hipertrofia y apoptosis de los cardiomiocitos, proliferación miofibroblástica y fibrosis intersticial. Aunque originalmente se refería a la dilatación y disfunción ventricular izquierda progresivas que ocurren después de una oclusión coronaria, actualmente el término RVI se refiere a cualquier enfermedad cardíaca en la que exista dilatación del VI, hipertrofia del VI o ambas. Así pues se puede producir un RVI ante una sobrecarga de presión del VI [estenosis aórtica, hipertensión arterial (HTA)], una miocarditis, en el contexto de una miocardiopatía dilatada o ante una sobrecarga de volumen (insuficiencia aórtica) (Cohn JN et al., 2000; Kehat I et al., 2010; Konstam MA et al., 2011).

El tipo de remodelado varía en función del tipo de IC. En pacientes con IC con FEVI preservada, el volumen de la cavidad del VI es típicamente normal y la relación masa del VI / VTDVI y la rigidez miocárdica están aumentados. Contrariamente, en los pacientes con IC con FEVI reducida, la cavidad ventricular está normalmente dilatada, la relación masa del VI / VTDVI es normal o reducida y el VI, que en condiciones normales tiene una forma elíptica, adquiere una forma más esférica, la cual reduce la eficiencia de la eyección porque los cardiomiocitos necesitan contraerse más para conseguir el mismo volumen neto de eyección (Figura 1). A nivel celular, el diámetro de los cardiomiocitos y la densidad de miofibrillas son más altas en la IC con FEVI preservada que en la IC con FEVI reducida (Borbely A et al., 2005; van Heerebeek L et al., 2006; Ohtani T et al., 2012).

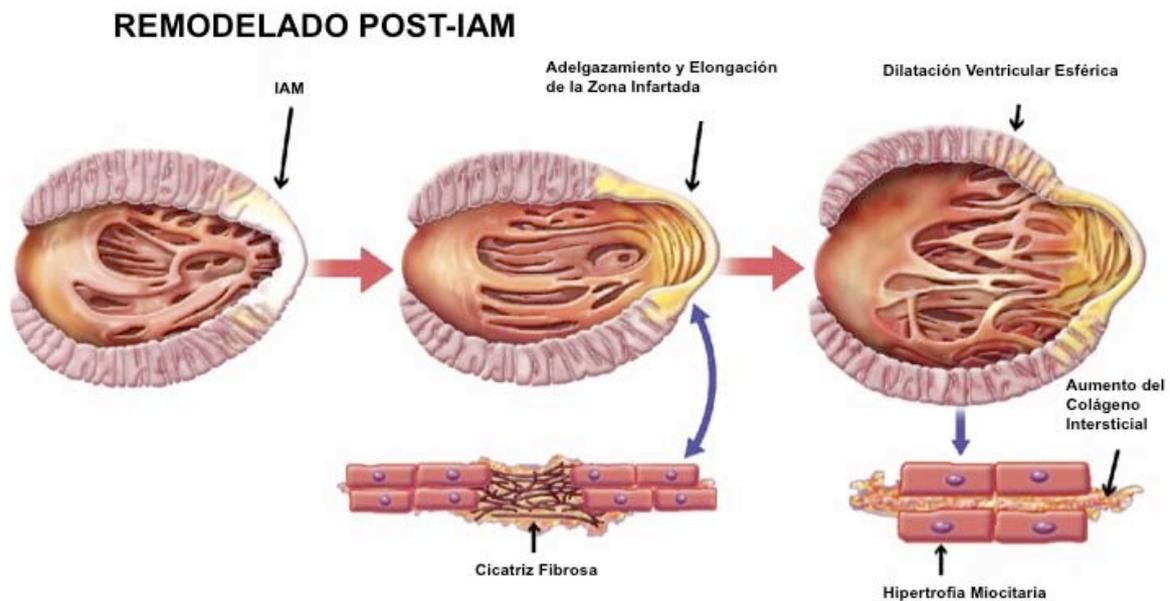


Figura 1. Arquitectura macro y microscópica del remodelado ventricular. Representación esquemática del remodelado ventricular izquierdo post-infarto de miocardio (post-IAM). La fase inicial se caracteriza por adelgazamiento y elongación de la cicatriz fibrosa en la zona infartada. Posteriormente se produce una dilatación progresiva del ventrículo izquierdo, existiendo una transición de una morfología elíptica a otra más esférica, cambios que se producen a través de un proceso de hipertrofia de los miocitos y apoptosis (no mostrada) e incremento del colágeno intersticial. Figura adaptada de Konstam MA et al., 2011.

Aunque el paciente pueda estar inicialmente asintomático u oligosintomático, el RVI con FEVI reducida no tratado se caracteriza por un empeoramiento progresivo a lo largo del tiempo con un aumento del tamaño del VI y una caída progresiva de la FEVI. Existen dos mecanismos que expliquen esta progresión. El primero es la existencia de nuevos eventos que provoquen muerte celular adicional (p. ej. IAM recurrente). El otro es la respuesta sistémica, especialmente la activación neurohumoral, capaz de inducir un empeoramiento en la función sistólica. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático son los dos sistemas neurohumorales clave que se activan en la IC. La activación de estos sistemas en la IC aguda ayudan a mantener la

presión arterial (PA) y la función cardíaca pero en IC crónica empeoran la fibrosis, provocan apoptosis e inducen hipertrofia de los cardiomiocitos (provocando un daño miocárdico adicional) además de efectos deletéreos en los vasos sanguíneos, riñones, músculos, médula ósea e hígado, creándose un “círculo vicioso” fisiopatológico que es responsable de la mayoría de las características clínicas del síndrome de IC, incluyendo la inestabilidad eléctrica miocárdica. La interrupción de estos dos sistemas es la base de muchos tratamientos para la IC y el RVI (McMurray JJ et al., 2010; Shah AM et al., 2011; Koitabashi N et al., 2011).

3. REMODELADO REVERSO

El término “remodelado reverso” (RR) fue introducido por Kass y colaboradores en un estudio de cardiomioplastia, en el cual el músculo latissimus dorsi era envuelto alrededor del corazón y estimulado de forma sincrónica con la sístole ventricular en un intento de mejorar la función sistólica. Las curvas de presión-volumen obtenidas en diversos momentos de la cirugía mostraron un cambio a la izquierda comparadas con las basales, indicando que el VI se había reducido de tamaño. Un dato interesante de este estudio fue que estos cambios persistían aun cuando se desconectaba la estimulación cardíaca, indicando que la terapia tenía un efecto duradero sobre el VI (Kass DA et al., 1995) (figura 2). El término “RR” se asoció también a cualquier alteración en IC que era revertida de forma crónica por una terapia determinada, siendo la mayoría de datos clínicos, celulares y moleculares derivados de estudios realizados con dispositivos de asistencia ventricular (DAV), en los cuales se disponía de tejido miocárdico antes y después de la descarga del corazón. Un ejemplo de ello lo constituye el estudio de Klotz S et al en el cual se demostró que la terapia con el dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) producía un aumento de la densidad de receptores beta-adrenérgicos tanto en el VI como en el ventrículo derecho (VD) (Dipla K et al., 1998; Klotz S et al., 2005). Dado que la FEVI está estrechamente relacionada con el pronóstico vital de un paciente con IC (Pocock SJ et al., 2006) y el RRVI se asocia a una reducción de la muerte súbita / arritmias ventriculares (Merlo M et al., 2011) no es de extrañar que los esfuerzos

terapéuticos hayan ido y vayan encaminados a conseguir el RRVI y a intentar mejorar la FEVI.

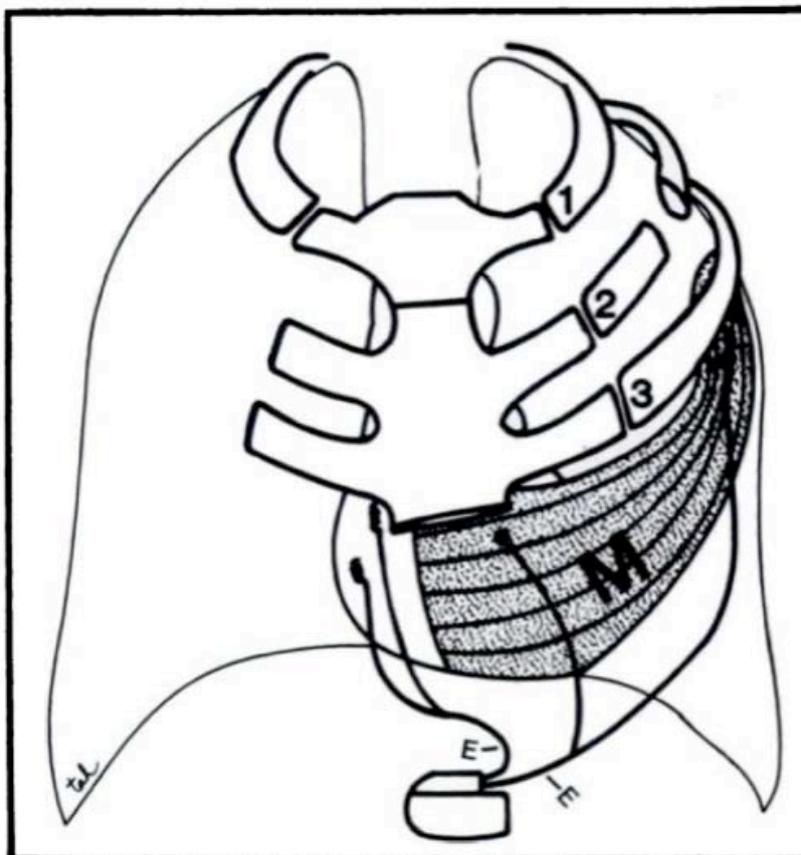


Figura 2. Diagrama de la cardiomioplastia. La representación gráfica muestra el músculo latissimus dorsi descendiendo desde la tercera costilla para envolver la superficie del ventrículo izquierdo y parte de la del derecho. Se observa un marcapasos bicameral permanente con dos electrodos fijados al epicardio del ventrículo derecho que se utilizan para el sensado y dos electrodos, uno proximal y el otro distal fijados en el músculo latissimus dorsi. Diagrama extraído de Nguyen TH et al., 1988.

4. TERAPIAS CLÍNICAS QUE PRODUCEN REMODELADO REVERSO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La mayoría de terapias para la IC que se asocian a una modificación en positivo del curso de la enfermedad (tal como una reducción en la hospitalizaciones por IC, reducción de mortalidad o ambas) han demostrado producir remodelado reverso del ventrículo izquierdo (RRVI) en el sentido de una reducción de la cavidad ventricular (disminución de los VTDVI y VTSVI) y un aumento en la

FEVI. Sin embargo, no podemos afirmar lo contrario – que todas las terapias que inducen RRVI también suponen un beneficio a largo plazo para el paciente (Koitabashi N et al., 2011).

En la tabla 2 se enumeran los fármacos, los dispositivos y las intervenciones que han demostrado inducir RRVI (en el sentido de modificar la geometría ventricular), mejorar los resultados clínicos, o ambos, en pacientes con disfunción ventricular izquierda. En las secciones siguientes se discute la evidencia existente de cada terapia.

Tabla 2. Terapias clínicas que inducen remodelado reverso del ventrículo izquierdo

Fármacos
Antagonistas del SRAA
IECA o ARA-II
Antagonistas de la aldosterona o mineralocorticoides
Betabloqueantes
Ivabradina ^a
Combinación de nitratos e hidralazina
Dispositivos
Resincronización cardíaca
DAVI
Dispositivos de contención diastólica ^b
Modulación de la contracción cardíaca
Estimulación del nervio vago cervical
Intervenciones
Terapias celulares
Reconstrucción ventricular ^c

^a Leve efecto sobre el remodelado ventricular izquierdo pero sí tiene beneficio clínico.

^b Impacto clínico desconocido.

^c No modifica los resultados clínicos

ARA-II, antagonistas de los receptores AT₁ de angiotensina II; DAVI, dispositivo de asistencia ventricular izquierda; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona

4.1. Terapias farmacológicas

En pacientes con IC con FEVI reducida existen tres tipos de fármacos fundamentales por haber logrado modificar el curso de la enfermedad (disminuyendo la mortalidad total) a parte de tener un efecto beneficioso sobre el RVI. Son tres antagonistas neurohumorales: los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores AT₁ de angiotensina II (ARA-II), los betabloqueantes (BB) y los antagonistas de la aldosterona (AA). Las dosis recomendadas de estos tres tipos de fármacos se

exponen en la tabla 3. Estos tres fármacos se usan normalmente junto a un diurético no antialdosterónico para tratar los síntomas y signos de congestión.

Tabla 3. Dosis recomendadas basadas en la evidencia científica de ensayos clínicos randomizados en insuficiencia cardiaca (o tras un infarto agudo de miocardio) de los fármacos modificadores del curso de la enfermedad

	Dosis inicial (mg)	Dosis objetivo (mg)
IECA		
Captopril ^a	6,25/8h	50/8h
Enalapril	2,5/12h	10-20/12h
Lisinopril ^b	2,5-5/24h	20-35/24h
Ramipril	2,5/24h	5/12h
Trandolapril ^a	0,5/24h	4/24h
ARA-II		
Candesartán	4-8/24h	32/24h
Valsartán	40/12h	160/12h
Losartán ^{b,c}	50/24h	150/24
Betabloqueantes		
Bisoprolol	1,25/24h	10/24h
Carvedilol	3,125/12h	25-50/12h
Metoprolol succinato	12,5-25/24h	200/24h
Nevibolol ^c	1,25/24h	10/24h
Antagonistas de la aldosterona		
Eplerenona	25/24h	50/24h
Espironolactona	25/24h	25-50/24h
Combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida		
Combinación a dosis fija	37,5mg hidralazina/20mg dinitrato de isosorbida cada 8h	75mg hidralazina/40mg dinitrato de isosorbida cada 8h
Hidralazina y dinitrato de isosorbida	Hidralazina: 25-50mg/ 6-8h Dinitrato de isosorbida: 20-30mg/6-8h	Hidralazina: 300mg al día dividido en 3-4 dosis Dinitrato de Isosorbida: 120mg al día dividido 3-4 dosis

^a Indica un IECA en el cual la dosis objetivo deriva de ensayos en pacientes postinfarto de miocardio.

^b Indica que una dosis más alta ha demostrado reducir la morbimortalidad en comparación a una dosis más baja del mismo fármaco, pero no existe un ensayo clínico randomizado controlado con placebo y la dosis objetivo es incierta.

^c Indica un tratamiento que no ha mostrado reducir la mortalidad cardiovascular o la mortalidad total en pacientes con insuficiencia cardiaca o con infarto agudo de miocardio (o que ha mostrado ser no inferior a un tratamiento que sí las reduce).

IECA, inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; ARA-II , antagonistas de los receptores AT₁ de angiotensina II

Tabla modificada de Dickstein K et al., 2008, McMurray JJ et al., 2012 y Yancy CW et al., 2013.

4.1.1. Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina

Los IECA son el tratamiento de primera línea para los pacientes con IC con FEVI reducida. Se deberían iniciar inmediatamente después del diagnóstico y continuarlos de forma indefinida. Los IECA reducen los volúmenes del VI, aumentan la FEVI [aunque de forma modesta – 4% en el subestudio SOLVD (Konstam MA et al., 1992)] y reducen los síntomas. Los estudios SOLVD y CONSENSUS, dos estudios randomizados, demostraron que en pacientes en clase funcional II – IV de la NYHA, cuando se añadió enalapril (en comparación a placebo) al tratamiento de base (básicamente diuréticos, digoxina y nitratos), se redujeron los ingresos hospitalarios y la mortalidad en un 16 % y en un 40 % respectivamente (The CONSENSUS Trial Study Group, 1987; The SOLVD Investigators, 1991).

En los ensayos con pacientes con IAM, en los cuales se usó captopril [Survival and Ventricular Enlargement (SAVE), Pfeffer MA et al., 1992], ramipril [Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE), AIRE Study Investigators, 1993] y trandolapril [TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE), Køber L et al., 1995], hubo una reducción en la mortalidad, ingresos por IC y reinfartos del 26%, 27% y 20% respectivamente en los pacientes tratados con IECA (Flather MD et al., 2000).

4.1.2. Antagonistas de los receptores AT₁ de angiotensina II

La eficacia de los ARA-II es similar a la de los IECA (McMurray JJ., 2010). Los ARA-II tiene un efecto protector respecto al RVI, disminuyendo el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) y aumentando la FEVI de forma modesta en 1,3-4,5% en valor absoluto (Solomon SD et al., 2005; Wong M et al., 2002).

La mayor evidencia del beneficio clínico de los ARA-II en IC con FEVI deprimida se basa en dos grandes estudios randomizados. En el estudio “CHARM Alternative trial”, en pacientes con intolerancia a los IECA, se randomizó a los

pacientes a candesartán 32mg o placebo. En el grupo randomizado a candesartán se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular y de los ingresos por IC de un 15 y un 32 %, respectivamente (Granger CB et al., 2003). En otro estudio en pacientes con IAM y disfunción ventricular izquierda o IC, valsartán no resultó ser inferior, en cuanto a reducción de la mortalidad, respecto a captopril. En el mismo estudio la combinación de valsartán y captopril aumentó la tasa de efectos adversos sin mejorar la supervivencia respecto a valsartán o captopril en monoterapia (Pfeffer MA et al., 2003). Los beneficios clínicos y de los parámetros ecocardiográficos del RVI, de añadir un ARA-II a la terapia con BB y IECA, o no existen (Pfeffer MA et al., 2003; Solomon SD et al., 2005), o son inferiores (en cuanto a reducción de morbilidad y mortalidad) a la combinación de un antagonista de la aldosterona (AA) con un BB y/o un IECA (Pitt B et al., 1999; McMurray JJ et al., 2003; Zannad F et al., 2011). Son estos los motivos por los cuales, hoy en día, no se recomienda la combinación de un IECA con un ARA-II en IC. Como el precio de los ARA-II en comparación a los IECA, es más alto, los ARA-II se recomiendan como alternativa a los IECA, principalmente en aquellos pacientes que tienen tos secundaria a la terapia con IECA (McMurray JJ et al., 2012). Es importante destacar que, al igual que con la terapia con IECA, las dosis más altas de ARA-II son las que producen más beneficio (Konstam MA et al., 2009).

4.1.3. Betabloqueantes

Aunque la activación de los receptores β -adrenérgicos aumenta la contractilidad de forma aguda (a través del aumento en la síntesis de AMP cíclico y la consiguiente activación de la proteína quinasa A provocando una sobrecarga de calcio celular), la estimulación continuada de los receptores β -adrenérgicos es nociva provocando toxicidad en los miocitos y disfunción ventricular (Mann DL et al., 1992; Engelhardt S et al., 1999). La observación que los niveles elevados de catecolaminas no eran simples marcadores de la enfermedad sino que contribuían directamente a ella, llevó a la investigación con BB en pacientes con IC, terapia que ha demostrado inducir RRVI a nivel de órgano y molecular (Lowes BD et al., 2002; Reiken S et al., 2003). El tratamiento con BB aumenta la

función sistólica, resultando en un incremento de la FEVI entre un 5 y un 10 % en valor absoluto y reduce los síntomas (Bristow MR et al., 1994; Hall SA et al., 1995; Lechat P et al., 1998; Groenning BA et al., 2000; Packer M, Antonopoulos GV et al., 2001). En tres grandes ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes en clase funcional II-IV de la NYHA y FEVI \leq 40%, el tratamiento con BB [con bisoprolol (CIBIS-II Investigators and Committees, 1999), carvedilol (Packer M, Coats AJ et al., 2001; Packer M et al., 2002) o metoprolol (MERIT-HF Study Group, 1999)], añadido al tratamiento con IECA, diuréticos, y digoxina, demostró una reducción de la tasa de ingresos hospitalarios y una reducción de la mortalidad global de un 34 – 35 %. Asimismo, en un estudio randomizado en pacientes mayores de 70 años con algún ingreso por IC en el último año o FEVI \leq 35% (un 64% de los pacientes tenían FEVI \leq 35%), el tratamiento con nebivolol logró reducir el endpoint combinado de muerte o ingreso por IC en un 14% frente a placebo (Flather MD et al., 2005). Aún así, en este mismo estudio la mortalidad global no se redujo de forma estadísticamente significativa: 169 (15,8%) con nebivolol y 192 (18,1%) con placebo (OR 0,88, 95% IC 0,71-1,08; P=0,21).

Los BB, junto a los IECA, son los fármacos de primera línea, esenciales, en pacientes con IC y disfunción ventricular izquierda (McMurray JJ et al., 2012, Yancy CW et al., 2013). En los pacientes ingresados a causa de IC que no estén tomando BB previamente, se debería iniciar antes del alta una vez se haya compensado al paciente. Incluso durante las descompensaciones, el BB no se debería parar completamente a no ser que exista hipoperfusión tisular importante, en cuyo caso se deberían reiniciar una vez la situación del paciente haya mejorado (Jondeau et al., 2009; McMurray JJ et al., 2010).

4.1.4 Antagonistas de la aldosterona

La aldosterona ha sido reconocida durante mucho tiempo como un regulador de la homeostasis de la sal y el agua a través de su unión a sus receptores en el riñón. Sin embargo receptores similares también se expresan en los miocitos y fibroblastos cardiacos y su estimulación tiene un rol importante en la fibrosis

cardiaca y el remodelado de la matriz extracelular (Brilla CG et al., 1994). Existe una sobreexpresión de los receptores mineralocorticoides en el corazón con IC (Yoshida M et al., 2005) y su bloqueo (con espironolactona o eplerenona) reduce la fibrosis, mejora la función cardiaca y aumenta el impacto de los IECA en el remodelado ventricular en modelos animales tras un IAM (Fraccarollo D et al., 2003; Veliotes DG et al., 2005). En un estudio con pacientes con IAM de localización anterior, la administración de espironolactona además de un IECA, desde el mismo ingreso, demostró disminuir el VTDVI, mejorar la FEVI (hasta 6 % en valor absoluto) y reducir los niveles de péptido de procolágeno amino-terminal tipo III (un marcador de la síntesis de colágeno), en comparación al tratamiento con IECA y betabloqueante solamente (Hayashi M et al., 2003). Aparte del beneficio en cuanto al RVI, los AA han demostrado reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad en estudios clínicos. Tres grandes ensayos clínicos randomizados controlados con placebo en pacientes con IC (leve o grave), disfunción ventricular izquierda, de etiología isquémica o no isquémica, han demostrado que, la administración de un AA reduce los síntomas, los ingresos hospitalarios por IC en un 35-42%, la mortalidad cardiovascular en un 17–24%, la muerte súbita cardiaca en un 21% así como la mortalidad global en un 15 - 30% (Pitt B et al., 1999; Pitt B et al., 2003; Zannad F et al., 2011). Por todo ello, los AA son también un tratamiento de elección para los pacientes con FEVI \leq 35% que persisten sintomáticos (clase funcional de la NYHA II – IV) aun con tratamiento con IECA (o un ARA-II si existe intolerancia a los IECA) y BB (McMurray JJ et al., 2012; Yancy CW et al., 2013).

4.1.5. Ivabradina

La ivabradina es un fármaco que inhibe la corriente I_f en el nodo sinusal, el único efecto farmacológico del fármaco, que provoca un enlentecimiento de la frecuencia cardiaca (FC) en aquellos pacientes que se encuentran en ritmo sinusal. La mayor evidencia que existe respecto al beneficio de la ivabradina en pacientes con IC con FEVI reducida se basa en el estudio SHIFT, estudio randomizado, a doble ciego, en el cual se observó que la ivabradina añadida al TF habitual para la IC en pacientes con FC \geq 70 lpm (BB 89%, IECA / ARA II

93%, diuréticos no AA 84%, AA 61%) confería una reducción de los ingresos por IC de un 26% a los dos años de seguimiento. Sin embargo no hubo una reducción significativa de la mortalidad y solamente un 23% de los pacientes tomaban la dosis objetivo de BB (Swedberg K et al., 2010). Aunque la ivabradina tiene un efecto beneficioso sobre el RVI, éste es bastante escaso en comparación con los fármacos anteriores: en el subestudio ecocardiográfico del SHIFT la mejoría en la FEVI fue de solamente 2,4% en valor absoluto a los 8 meses tras el inicio del tratamiento (Tardif JC et al., 2011). En otro estudio randomizado con pacientes con cardiopatía isquémica estable y FEVI deprimida, la ivabradina no redujo los ingresos por IC ni tampoco la mortalidad cardiovascular, aunque sí la tasa de IAM y revascularización en pacientes con FC basal \geq 70 lpm. En este último estudio, a diferencia del estudio SHIFT, no se requería un ingreso por IC en los últimos 12 meses (Fox K et al., 2008). Se recomienda la administración de ivabradina en aquellos pacientes con FEVI \leq 35%, en ritmo sinusal, clase funcional de la NYHA II – IV, que persisten sintomáticos a pesar de estar tratados con las dosis objetivo (dosis en las que existe evidencia del beneficio del fármaco) o dosis máximas toleradas de BB, IECA / ARA II y AA o en los que tengan intolerancia a los BB. La dosis de inicio es de 5mg/12h y se puede titular hasta 7,5mg/12h (McMurray JJ et al., 2012).

4.1.6. Combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida

La combinación de hidralazina y nitratos fue, después de los diuréticos y la digital, de los primeros fármacos usados para tratar la IC básicamente debido a sus propiedades vasodilatadoras (Cohn JN et al., 1986) aunque también se le han atribuido propiedades antioxidantes (Münzel T et al., 1996). Esta combinación se usó en el estudio “ Vasodilator Heart Failure Trial” (V-HeFT), en el cual se reportó un aumento significativo de la FEVI (4 % en valor absoluto al año de seguimiento) y una reducción de la mortalidad de un 34% a dos años comparado con placebo (Cohn JN et al., 1986). Posteriormente, en el estudio V-HeFT II, la misma combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida se comparó con enalapril y , como este último fármaco proporcionó un mayor beneficio en cuanto a la supervivencia, el régimen de fármacos vasodilatadores

quedó como una segunda línea de tratamiento (Cohn JN et al., 1991) . Aun así, en el año 2004 en el estudio “African-American Heart Failure Trial”, estudio randomizado y controlado al igual que los anteriores, se demostró que añadir la combinación de fármacos vasodilatadores dinitrato de isosorbida e hidralazina al TF de primera línea habitual (en esta época ya era IECA/ ARA-II, BB) confería mayor supervivencia en la población afroamericana (Taylor AL et al., 2004). Actualmente se recomienda la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida en pacientes afroamericanos con IC sistólica en clase funcional de la NYHA III-IV aún con tratamiento con IECA / ARA-II y BB y también en aquellos pacientes con IC sistólica que tengan contraindicación (p. ej. insuficiencia renal) o que no toleren el tratamiento con IECA / ARA II (McMurray JJ et al., 2012; Yancy CW et al., 2013).

4.2. Dispositivos

4.2.1. *Terapia de resincronización cardiaca*

Los pacientes con IC tienen frecuentemente asociado un trastorno de conducción intraventricular (TCIV), el cual genera una contracción descoordinada del corazón (asincronía), la cual también se ve favorecida frecuentemente por un intervalo AV prolongado. Un 26% de los pacientes con disfunción sistólica moderada-severa del VI tienen un tipo de TCIV (Khan NK et al., 2007), siendo el más frecuente el bloqueo de rama izquierda (BRI), 19 -25% (Baldasseroni S et al., 2002; Khan NK et al., 2007). La asincronía ventricular generada por el TCIV comporta una contracción descoordinada de los dos ventrículos (asincronía interventricular) y de las distintas regiones del VI (asincronía intraventricular), que conlleva una reducción del volumen sistólico y de la PA sistólica, la aparición o el empeoramiento de la insuficiencia mitral (IM) y el RVI adverso (Vernooy K et al., 2005; Brignole M et al., 2013). Además, tanto si identificamos la asincronía cardiaca a través de la duración del QRS o a través del ecocardiograma, ésta se asocia a mayor mortalidad y más riesgo de morir súbitamente independientemente de la FEVI (Baldaseroni S et al., 2002). La

terapia de resincronización cardiaca (TRC) con o sin DAI, mediante la estimulación biventricular, ayuda a restablecer la sincronía auriculoventricular, inter e intraventricular favoreciendo el RRVi ya que disminuye el VTDVI y el VTDVI, reduce la IM funcional y mejora la FEVI entre 4 y 11 % en valor absoluto (Abraham WT et al., 2002; Moss AJ et al., 2009). Varios ensayos clínicos randomizados realizados en la última década han demostrado que la TRC reduce los ingresos por IC en un 32-52% y la mortalidad global en un 24-36% (además de mejorar los síntomas, la distancia caminada en 6 minutos y la calidad de vida) siendo el beneficio mayor cuanto más ancho es el QRS y en los pacientes con TCIV tipo BRI (Bristow MR et al., 2004; Cleland JG et al., 2005; Moss AJ et al., 2009; Tang AS et al., 2010). La identificación de los factores predictores de respuesta a la TRC es uno de las áreas de investigación más importantes en este campo. Actualmente, la TRC está ampliamente aceptada como un tratamiento de primera línea en aquellos pacientes, a modo general, con FEVI \leq 35%, QRS \geq 120ms (o que precisen estimulación ventricular) que persisten sintomáticos aún con tratamiento farmacológico óptimo (TFO) (Brignole M et al., 2013).

4.2.2. Dispositivos de asistencia ventricular izquierda

Los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) se usan para tratar los pacientes que se encuentran en la fase más avanzada de la IC aun con TFO y en los que se han probado otros dispositivos como la TRC si ésta estaba indicada (McMurray JJ et al., 2012). Los DAVI generan la mayor parte del gasto cardiaco realizando la función de bomba del VI, descargando de sangre el VI. Normalmente se usan como “puente” al trasplante cardiaco, pero en un subgrupo determinado de pacientes que responden a esta terapia, puede ser la terapia definitiva o una terapia hasta la recuperación del paciente (p. ej. miocarditis fulminante). Dado que se puede obtener tejido miocárdico durante su colocación y durante su extracción, la experiencia clínica con los DAVI ha podido identificar muchos mecanismos del RR. Después del implante de un DAVI el tamaño de los cardiomiocitos decrece en el VI pero no en el VD, indicando que este cambio se debe más a la descarga del VI que al restablecimiento de la

modulación neurohormonal, que también ocurre. Asimismo se reducen también los volúmenes del VI y la masa del VI (Delgado R3rd et al., 1998; Zafeiridis A et al., 1998; Barbone A et al., 2001). El implante de un DAVI aumenta la densidad de receptores β -adrenérgicos en los cardiomiocitos ventriculares (Klotz S et al., 2005), mejora las propiedades contráctiles a la estimulación catecolaminérgica (Dipla K et al., 1998) e incrementa la microvasculatura miocárdica sin provocar atrofia de los cardiomiocitos (Drakos SG et al., 2010).

4.2.3. Dispositivos de contención diastólica

Se ha intentado de varias maneras contener el corazón para evitar su dilatación progresiva aplicando uno u otro envoltorio en su superficie epicárdica. El concepto de esta técnica surgió de la desinserción del musculo latissimus dorsis para envolverlo alrededor de los ventrículos (proporcionándoles una forma más elipsoidal) y además estimularlo de forma sincrónica con la sístole ventricular para ayudar al corazón en el vaciado ventricular en un intento de aumentar la función sistólica. Algunos estudios sugirieron que el mayor beneficio estaba en la ayuda activa conferida por la estimulación del músculo latissimus dorsi a la contracción cardiaca, mientras que otros, en el mecanismo pasivo de la contención. De cualquier forma, este dispositivo tenía un efecto beneficioso en cuanto al RVI ya que disminuía el VTSVI y aumentaba la FEVI (Kass DA et al., 1995; Patel HJ, Lanlford EB, et al., 1997; Patel HJ, Polidori DJ et al., 1997). El mismo tipo de abordaje se ha realizado usando materiales artificiales envolviendo el corazón a modo de calcetín, con menor morbilidad. El dispositivo Acorn (MN, EEUU), una malla epicárdica de poliéster, ha sido el dispositivo más usado. Este dispositivo ha demostrado aumentar la respuesta adrenérgica, mejorar el manejo del calcio en el retículo sarcoplásmico, aumentar la expresión génica del mRNA de determinadas proteínas contráctiles y atenuar la hipertrofia de los cardiomiocitos. Estos cambios a nivel celular pueden justificar la reducción en los volúmenes del VI que se le atribuyen a este dispositivo, sin provocar constricción (Saavedra WF et al., 2002; Sabbah HN et al., 2003; Sabbah HN et al., 2004).

Aun así, la utilidad clínica de estos dispositivos está todavía por demostrar. Aunque mejoran la síntomas en algún estudio, hasta el momento no han demostrado reducir la mortalidad (Acker MA et al., 2006) y su uso o no se recomienda (McMurray JJ et al., 2012) o no se menciona (Yancy CW et al., 2013) en las guías de practica clínica de IC.

4.2.4. Otros dispositivos

Recientemente se han introducido varios dispositivos para el tratamiento de la IC, la mayoría de los cuales todavía se están evaluando en estudios observacionales o randomizados. Estos dispositivos no han sido mencionados en las guías de práctica clínica, sobretodo porque todavía existen pocos datos en cuanto al beneficio clínico, en particular la supervivencia.

La terapia de modulación de la contracción cardiaca consiste en la aplicación de impulsos eléctricos durante el periodo refractario ventricular absoluto del potencial de acción cardiaco a través de dos electrodos implantados en el septo interventricular derecho. Esta terapia ha demostrado, en pacientes con IC con FEVI severamente reducida y TFO, aumentar la fuerza de la contracción miocárdica (dP/dT), la FEVI (6 % en valor absoluto aproximadamente en estudios observacionales) , la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, siendo estos beneficios independientes de la duración del QRS (Pappone C et al., 2004; Borggreffe MM et al., 2008; Kuschyk J et al., 2015). El dispositivo se activa, tras tres latidos en ritmo sinusal, lo que implica que no es útil en presencia de fibrilación auricular (FA) o en presencia de ectopia ventricular frecuente (Almenar L et al., 2013). Un aumento en la expresión génica de la cadena pesada de la α -miosina, de las proteínas SERCA-2^a y fosfolambán y de los receptores de la rianodina (de base disminuidos en los pacientes con IC) , esenciales para el metabolismo del calcio y para la contracción cardiaca, parecen ser los mecanismos implicados en el beneficio de esta terapia (Kahwash R et al., 2013). La estimulación del nervio vago cervical es otra de las terapias que están en fase de investigación clínica. Consiste en un electrodo que va suturado al nervio vago cervical y otro electrodo para el sensado en VD. Esta terapia ha demostrado,

hasta el momento, en estudios observacionales en pocos pacientes con FEVI severamente deprimida, tener un efecto positivo sobre el RVI reduciendo el VTSVI y aumentando la FEVI hasta 7 % en valor absoluto. A nivel clínico mejora la clase funcional de la NYHA, aumenta la distancia caminada en 6 minutos y mejora la calidad de vida (Sabbah HN et al., 2011; Kuck KH et al., 2014). Actualmente se está llevando a cabo un estudio multicéntrico, con hasta 650 pacientes con IC sistólica, clase funcional III de la NYHA y QRS < 120ms randomizado a estimulación del nervio vago cervical o placebo (Hauptman PJ et al., 2012).

4.3. Intervenciones

4.3.1 *Intervenciones coronarias*

En cualquier paciente con disfunción ventricular izquierda se debería tener una valoración de la anatomía coronaria porque la revascularización quirúrgica (y percutánea), especialmente si el paciente tiene angina o viabilidad miocárdica, puede incidir de forma positiva en el RVI, en los síntomas y en la supervivencia, y se recomienda en las guías de práctica clínica (McMurray JJ et al., 2012; Yancy CW et a., 2013) .

4.3.2. *Intervenciones valvulares*

Las valvulopatías pueden causar o agravar la IC y la disfunción ventricular. La sustitución valvular aórtica en pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular puede mejorar la FEVI (especialmente en aquellos pacientes con reserva contráctil y ausencia de cicatriz) y se recomienda en las guías de práctica clínica. En caso de comorbilidad puede considerarse el implante de una válvula aórtica transcatóter. En referencia a la insuficiencia aórtica severa, su sustitución o su reparación puede mejorar la FEVI y se recomienda en caso de síntomas, FEVI \leq 50%, DTDVI > 70 mm o diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI) > 50 mm (o > 25 mm / m²). En el

caso de IM severa funcional, la reparación transcatóter o la cirugía valvular mitral tiene un beneficio dudoso y sólo se puede considerar en casos muy seleccionados y cuando hemos agotado el TF (McMurray JJ et al., 2013; Vahanian A et al., 2012; Yancy CW et al., 2013).

4.3.3. Terapia celular

Se han llevado a cabo varios estudios con un tamaño muestral pequeño-moderado con células madre de la médula ósea en pacientes post-IAM. Un meta análisis de 50 de estos estudios (Jeevanantham V et al., 2012) incluyó 2615 pacientes con cardiopatía isquémica. Treinta y seis de estos 50 estudios eran ensayos randomizados y controlados (n=1751) y 14 eran estudios de cohortes (n=874). Aunque la mayoría de estos estudios individualmente no demostraron diferencias significativas a favor de la terapia celular, cuando se agruparon los pacientes en el meta análisis, la terapia con células madre reducía la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, la recurrencia de IAM, el tamaño del IAM, el VTDVI, el VTSVI y aumentaba del FEVI un 4% en valor absoluto. Los pacientes que más se beneficiaron del RRVI propiciado por las células madre eran los que tenían peor FEVI. Otro meta análisis con menor tamaño muestral pero más reciente ha mostrado resultados similares (Liu B et al., 2014).

Un alternativa a las células madre autólogas de médula ósea, son las células madre autólogas cardíacas. En dos estudios realizados con estos tipos de células en pacientes postIAM, extraídas en uno de ellos de la aurícula derecha durante la intervención quirúrgica de derivación coronaria (Bolli R et al., 2011; Chugh AR et al., 2012) y en otro mediante biopsia endomiocárdica (Makkar RR et al., 2012), la terapia celular ha conseguido aumentar la FEVI.

A partir de los trabajos publicados en la última década se puede deducir que la terapia celular puede ser beneficiosa en el tratamiento de los pacientes con disfunción ventricular después de un IAM o en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Sin embargo, la principal limitación de estos estudios es que no eran a doble ciego. Además existen aspectos que están por

resolver en este campo como es el lugar más adecuado de dónde obtener las células o la mejor vía de administración. Falta todavía más evidencia en cuanto al beneficio de esta terapia para implementarla en la práctica clínica. Actualmente está en marcha en Europa un estudio a gran escala (n=3000), multicéntrico, randomizado, controlado en fase III que intentará demostrar si la infusión intracoronaria de células madre de médula ósea reduce la mortalidad total en pacientes con FEVI \leq 45% después de una IAM [BAMI (Effect of Intracoronary Reinfusion of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells on All-Cause Mortality in Acute Myocardial Infarction; NCT01569178)].

4.3.4. Reconstrucción ventricular

Dado que el RR comporta una reducción en los volúmenes ventriculares, la extracción de parte del músculo cardiaco del VI (ventriculectomía) y su reconstrucción podría parecer una forma de conseguirlo. La reconstrucción ventricular fue realizada por primera vez por Batista a mediados de los 90 (Batista RJ et al., 1996) . Estudios prospectivos posteriores indicaron que había bastantes intervenciones fallidas y recurrencia de la IC indicando que la solución no era tan simple (Starling RC et al., 2000). Aunque se ha intentado la resección de las zonas necróticas (aneurismectomía) en pacientes con cardiopatía isquémica (Athanasuleas CL et al., 2004), un ensayo randomizado a gran escala de reconstrucción ventricular combinado con cirugía de derivación coronaria mostró que la resección no ofrece beneficios en los síntomas, tasa de hospitalización o mortalidad (Jones RH et al., 2009), independientemente de la viabilidad miocárdica (Holly TA et al., 2014). La guías de práctica clínica de IC no recomiendan la reconstrucción ventricular como práctica rutinaria ya que no parece tener beneficio (McMurray JJ et al., 2012) aunque comentan que se podría considerar en casos muy seleccionados de IC con FEVI reducida en indicaciones muy específicas como son la IC refractaria y las arritmias ventriculares (Yancy CW et al., 2013).

5. PAPEL DEL DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

Una parte importante de las muertes en pacientes con IC sistólica se atribuyen a arritmias ventriculares. La proporción de pacientes con IC que fallecen de muerte súbita es mayor en pacientes oligosintomáticos mientras que los pacientes con IC severa tienen mayor probabilidad de morir por fallo de bomba. (McMurray JJ et al., 2010). Una FEVI \leq 35% y la dilatación severa del ventrículo izquierdo son factores independientes de riesgo de muerte súbita cardiaca (Narayanan K et al., 2014)

Los primeros estudios con el desfibrilador automático implantable (DAI) se centraron en aquellos pacientes con cardiopatía estructural que habían presentado una muerte súbita recuperada por una arritmia ventricular o arritmias ventriculares mal toleradas, los cuales presentan un alta probabilidad de padecer otro evento arrítmico en un futuro. Los estudios randomizados que incluían estos pacientes de alto riesgo (CASH, AVID y CIDS) demostraron que el DAI reduce la mortalidad global (al reducir la muerte súbita cardiaca) un 42, 39 y 19 % respectivamente, comparado con el tratamiento con fármacos antiarrítmicos (Siebles J et al., 1994; Kuck KH et al., 2000; The AVID Investigators, 1997; Connolly SJ et al., 2000) sentándose de esta manera la indicación de DAI en prevención secundaria (Zipes DP et al, 2006; Epstein AE et al., 2008; McMurray JJ et al; 2012).

Posteriormente, la investigación se centró en la prevención primaria de la muerte súbita en pacientes con disfunción ventricular (población mucho más amplia) en los cuales no se habían documentado arritmias ventriculares clínicas previamente. Se realizaron varios estudios randomizados a DAI o TF convencional para la época (BB y IECA / ARA-II) +/- amiodarona demostrándose que el DAI confería una reducción de la mortalidad total tanto en pacientes con cardiopatía isquémica (estudio MADIT II, reducción de mortalidad relativa del 31% y absoluta del 5,6%, Moss AJ et al., 2002) como en una población amplia de pacientes isquémicos y no isquémicos (estudio SCD-HeFT,

reducción de mortalidad relativa del 23% y absoluta del 7% Bardy GH et al., 2005). Aun así el beneficio del DAI en pacientes con cardiopatía no isquémica, es por algunos autores, controvertido ya que ha habido estudios randomizados de moderado tamaño en los que se incluían solamente pacientes con miocardiopatía no isquémica en los cuales el DAI no ha mostrado un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia frente a TF convencional (estudio DEFINITE, Kadish A et al., 2004;) o frente a amiodarona (estudio AMIOVIRT, Strickberger SA et al., 2003), aunque con menor tamaño muestral que el estudio SCD-HeFT. Estudios realizados con pacientes de la vida real muestran que los pacientes que más se benefician son aquellos con función sistólica muy severamente deprimida - FEVI \leq 20% - (Schaer B et al., 2011). Las guías de práctica clínica recomiendan, en aquellos pacientes con disfunción ventricular, el implante de un DAI cuando la FEVI sea \leq 35%, estén en clase funcional I-III de la NYHA (etiología isquémica) o en clase funcional II-III (etiología no isquémica), hayan y estén recibiendo TFO para la disfunción ventricular +/- IC, a las dosis objetivo recomendadas o las dosis máximas toleradas, durante un periodo mínimo de 3-6 meses, que se haya repetido una prueba de imagen para valoración nuevamente de la FEVI (ya que el TF puede haber mejorado la FEVI por encima del límite para considerar el implante del DAI) y que, además, el paciente tenga una expectativa de vida de más de un año. En los pacientes que hayan padecido un IAM, el implante se debe realizar pasados al menos 40 días después de éste (Steinbeck G et al., 2009; Hohnloser SH et al., 2004). No está indicado el implante de un DAI en pacientes en clase funcional IV de la NYHA que no sean candidatos a TRC, DAV, o que estén en lista de espera de trasplante cardiaco (Zypes DP et al., 2006; Epstein AE et al., 2008, McMurray JJ et al., 2012; Yancy CW et al., 2013).

6. JUSTIFICACIÓN Y PERTINENCIA DEL ESTUDIO

A pesar de los avances que ha habido en las últimas décadas en las terapias no farmacológicas en pacientes IC con FEVI reducida, especialmente con el DAI y con la TRC, que han logrado disminuir la mortalidad (Moss AJ et al., 2002; Bristow MR et al., 2004; Bardy GH et al., 2005; Cleland JG et al., 2005; Tang AS

et al., 2010), el TF continua siendo el tratamiento de primera línea en los pacientes IC no sólo por ser no invasivo si no porque ofrece reducciones en la mortalidad de una magnitud similar o incluso mayor a como lo hacen la TRC o el DAI (The CONSENSUS Study Group, 1987; CIBIS-II Investigators and Committees, 1999; MERIT-HF Study Group, 1999; Packer M, Coats AJ et al., 2001; Packer M et al., 2002) y porque es imprescindible que el paciente esté bajo TFO para considerar el implante de un DAI o una TRC, a no ser que se hayan documentado arritmias ventriculares o el paciente haya padecido un episodio sincopal.

Aunque se supone que el beneficio clínico de la terapia con DAI (también el de la TRC) es añadido al beneficio del TF, ya que en los ensayos clínicos una buena parte de los pacientes recibían el “TFO”, la dosis de fármacos modificadores del curso de la enfermedad (básicamente IECA / ARA II, BB y AA) que tomaban los pacientes en estos estudios es desconocida - o al menos no está reportada- (Moss AJ et al., 2002; Bardy GH et al., 2005) y por tanto no se sabe con seguridad si el TF estaba optimizado tal y como las guías de practica clínica recomiendan actualmente, esto es, estar recibiendo TFO para la disfunción ventricular +/- IC, a las dosis objetivo recomendadas o a las dosis máximas toleradas, durante un periodo mínimo de 3-6 meses (McMurray JJ et al., 2012, Yancy CW et al., 2013) . Ya que estos tres tipos de fármacos han demostrado reducir la mortalidad total (así como también la muerte súbita, especialmente los BB) y este efecto es a una dosis concreta [la dosis reportada en las guías, que es la administrada en los ensayos (*tabla 3, p. 27*)], dosis inferiores de estos fármacos no tienen el mismo efecto protector (Bristow MR et al, 1996) y por tanto, en tal caso, podrían haber conferido un mayor beneficio al DAI al ser la población de más riesgo si esta hubiera estado infratada. Otros autores también han sugerido una mortalidad inferior en pacientes con DAI en la vida real actualmente, en comparación a los estudios MADIT II y SCD-HeFT, debida a un probable mayor número de pacientes en TFO en la actualidad en comparación a 10-15 años atrás, cuando los ensayos clínicos fueron realizados.

En cualquier caso, en los estudios realizados con pacientes con disfunción ventricular izquierda randomizados a una dosis alta y una dosis baja de un determinado fármaco, la dosis más alta siempre ha sido la que ha tenido mayor beneficio clínico. En el estudio de Bristow MR et al, se randomizaron 345 pacientes con IC estable y disfunción ventricular severa a recibir placebo, carvedilol 6,25mg/12h, carvedilol 12,5mg/12h y carvedilol 25mg/12h. El tratamiento con carvedilol se asoció a menor mortalidad y una mejoría en la FEVI a los 6 meses de seguimiento, beneficios clínicos que fueron mayores cuanto mayores eran la dosis administrada de carvedilol, de forma estadísticamente significativa. Por ejemplo en los grupos carvedilol 6,25mg/12h y carvedilol 25mg/12h la mejoría en la FEVI y la mortalidad a los 6 meses de seguimiento fueron de 5 y 8 % en valor absoluto y del 6,0% y del 1,1% respectivamente (Bristow MR et al., 1996). De la misma manera, existe evidencia de que una dosis elevada de IECA es mejor que una dosis baja. En el estudio ATLAS se randomizaron 3164 pacientes con FEVI \leq 30% en clase funcional de la NYHA II-IV de la NYHA a recibir 2,5 - 5mg o 35 - 40mg de lisinopril al día. El grupo de pacientes randomizados a la dosis más alta tuvo una reducción del 12% de mortalidad o ingresos por IC y una reducción del 24% en las hospitalizaciones por IC en comparación a la dosis baja (Packer M et al., 1999). Igualmente sucede con el tratamiento con ARA-II: en el estudio HEAAL, randomizado y a doble ciego, realizado en pacientes con FEVI \leq 40% en clase funcional II-IV de la NYHA y con intolerancia al IECA, la dosis de 150mg de losartán reducía el endpoint combinado de mortalidad o ingreso por IC en un 10% frente a la dosis de 50mg (Konstam MA et al., 2009). Por tanto aunque a veces estemos limitados por la PA, la FC o la función renal, se debe intentar titular los fármacos a las dosis recomendadas en las guías de práctica clínica, que son las dosis en las que se ha demostrado un beneficio clínico, o a las dosis que mayor beneficio aportan, según la evidencia científica y que suelen ser las dosis más altas.

Sin embargo un aspecto son los ensayos clínicos y las guías de práctica clínica, y el otro es la vida real , en la que la prescripción y las dosis administradas de los fármacos modificadores del pronóstico en pacientes con IC con FEVI

reducida son muy inferiores a las deseables. Datos de la “European Heart Failure Survey II” recogidos en 2006 y publicados en 2010, realizada en una población amplia de pacientes con IC y FEVI media del 38%, muestran que, tras un ingreso por IC, solamente un 80%, 62% y 47% de los pacientes estaban bajo tratamiento con IECA/ARA-II, BB y AA respectivamente (Harjola VP et al., 2010). Otro estudio publicado en el mismo año, pero con una recogida de datos posterior al estudio anterior (2009-2010), mostró que, aunque la prescripción de IECA/ARA-II y BB había aumentado hasta el 88% y 87% (no así la de AA que era de solamente el 44%), únicamente entre un cuarto y un tercio de los pacientes recibían la dosis objetivo de estos fármacos (Maggioni AP et al., 2010). Más recientemente, un estudio mostraba que aunque un 86 % y un 77% de los pacientes con IC y FEVI reducida tratados por cardiólogos franceses recibían tratamiento con un IECA/ARA-II y un BB respectivamente, solamente un 53 % y un 20% de los pacientes recibían el IECA/ARA-II y el BB a la dosis objetivo, respectivamente. Los motivos que reportan los cardiólogos de este último estudio por no incrementar más las dosis de los fármacos son el miedo a los efectos adversos (Cohen Solal A et al., 2012). Sin lugar a duda, estos datos demuestran que existen muchos pacientes con IC con FEVI reducida que están hoy en día todavía infratratados y que se deben crear estrategias para mejorar esta situación. Incluso, tras establecer programas de formación en atención primaria, el porcentaje respecto a la dosis objetivo de BB prescrito no sobrepasa el 50% (Anguita Sánchez M et al., 2010). Además, tal y como mostró el “Impact-Reco Programme”, aún difundiendo las guías europeas de IC a cardiólogos, el porcentaje de pacientes que recibían las dosis objetivo de IECA/ARA y BB no sobrepasaba tan siquiera apenas el 50% (de Groote P et al., 2009) La titulación de fármacos en una Unidad de Insuficiencia Cardiaca (UIC) multidisciplinar, con médicos, enfermeras, con disponibilidad de hospital de día y de realización de analíticas urgentes podría dar solución a esta problema aumentando el número de pacientes en los que se consigue la dosis objetivo de los fármacos.

Los ensayos clínicos (*ver apartado 4 de la Introducción, p. 25*) han demostrado que BB, IECA/ARA II, AA, y en menor grado, ivabradina, tienen un efecto beneficioso en el RVI mejorando la FEVI por separado (cada ensayo clínico ha

evaluado el efecto de cada fármaco -normalmente frente a placebo- por separado a una dosis determinada). Sin embargo, y aunque las guías de práctica clínica recomiendan retrasar el implante de un DAI en prevención primaria en pacientes con disfunción ventricular izquierda severa hasta que el paciente esté recibiendo TFO durante un mínimo 3-6 meses (Yancy CW et al., 2013) , se desconoce cual es el incremento en la FEVI que se consigue al tratar de titular todos estos fármacos de forma consecutiva en una serie de pacientes, siendo el tema de especial relevancia e interés clínico.

Tal y como las guías de práctica clínica reflejan , al proporcionar un mínimo intervalo de tiempo (entre un mínimo de 3 y 6 meses) en lugar de un tiempo determinado, el tiempo necesario que el paciente debe estar bajo TFO antes de sentar la indicación de un DAI en prevención primaria, es desconocido. Se necesitan estudios que aborden este tema.

Por otro lado se desconoce la evolución clínica de los pacientes con disfunción severa del VI durante el periodo de optimización del tratamiento farmacológico (OTF). Probablemente, contra menor sea el periodo de tiempo que el paciente esté bajo TFO, menor va a ser la probabilidad que la FEVI sobrepase el límite en el cual se indica el implante de un DAI en prevención primaria, y mayor va a ser la probabilidad de tener pacientes que continúen mejorando la FEVI por encima del límite de indicación de DAI, una vez éste ya esté implantado. En cambio, cuanto mayor sea este periodo de tiempo, probablemente, mayor va a ser la probabilidad de que la FEVI mejore por encima del límite de indicación de DAI (evitando así implantaciones innecesarias de DAI en prevención primaria) pero mayor va a ser la probabilidad que el paciente fallezca a causa de una muerte súbita. Faltan datos en literatura sobre qué sucede con los pacientes con disfunción ventricular severa durante el periodo de OTF.

Finalmente, aunque las guías de práctica clínica recomiendan este periodo mínimo de 3-6 meses de estar bajo TFO para todos los pacientes (y repetir la medida de la FEVI tras este periodo) para considerar el implante de un DAI en prevención primaria, en un intento de intentar mejorar la FEVI por encima del

límite de su indicación, es probable que existan pacientes que no mejoren la FEVI por encima de este límite aún con la OTF. En definitiva, el estar bajo TFO un determinado tiempo previo a la consideración del implante de un DAI en prevención primaria puede no comportar el RR y la mejoría en la FEVI en algunos pacientes y en cambio puede provocar el retraso en la indicación de un DAI comportando un aumento innecesario del riesgo de padecer una muerte súbita cardiaca potencialmente prevenible. Por tanto, es importante encontrar predictores de ausencia de mejoría en la FEVI tras la OTF para evitar retrasar la indicación de un DAI en los pacientes en los que el estar un tiempo determinado bajo TFO no les va a mejorar la FEVI y sí les va a conferir un riesgo aumentado de muerte súbita. Aunque existen algunos estudios que han analizado estos factores predictores, la información al respecto es escasa, procede de estudios retrospectivos, de fuera de nuestro medio o realizados, muchos de ellos, fuera del ámbito de una UIC, o son simplemente estudios que miden la evolución de la FEVI en un grupo determinado de pacientes sin que exista una intervención manifiesta de OTF (Binkley PF et al., 2008; Merlo M et al., 2011; Bhat PK et al., 2012; Wilcox JE et al., 2012).

Hemos realizado el siguiente estudio observacional y prospectivo en pacientes con disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo tratados en una UIC para evaluar el impacto de la OTF en el RVI, en el estado clínico del paciente y en las indicaciones de DAI en prevención primaria y para evaluar la posible existencia de factores predictores de RRVI tras la OTF.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El objetivo general de esta tesis es evaluar el impacto de la OTF en pacientes con IC y disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo sobre el RVI y las indicaciones de DAI en prevención primaria, así como analizar la existencia de posibles predictores de ausencia de respuesta a la OTF.

Hipótesis:

La optimización global del TF en pacientes con disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo, tratados en una UIC, comporta un RRVI, una mejoría en la FEVI, una mejoría sintomática y una consecuente reducción de las indicaciones de DAI en prevención primaria. Estos efectos no son iguales para todos los pacientes.

Objetivos concretos:

En pacientes con FEVI \leq 35% tratados en una UIC y con TF no óptimo para la IC, sometidos, de acuerdo a las guías de práctica clínica, a un proceso de optimización del mismo:

- Determinar las variaciones en el TF tras la optimización del mismo.
- Determinar el efecto de la OTF sobre el remodelado ventricular, la situación clínica del paciente y los marcadores biológicos cardíacos.
- Determinar en aquellos pacientes con indicación potencial de DAI en prevención primaria (en ausencia de TFO), la proporción de los mismos que no presentan esta indicación tras la OTF.
- Determinar potenciales factores predictores de ausencia de RRVI^a.
- Determinar potenciales factores predictores de ausencia de respuesta a la OTF^b.
- Creación de puntuación de riesgo de ausencia de RRVI^a.
- Creación de una puntuación de riesgo de ausencia de respuesta a la OTF^b.

^aEn *Metodología, apartado 1. Definiciones, p. 53* se define el RRVI y la ausencia de RRVI en nuestro estudio.

^bEn *Metodología, apartado 1. Definiciones, p. 53* se define la respuesta y la ausencia de respuesta a la OTF en nuestro estudio.

METODOLOGÍA

1. DEFINICIONES

Titulación de un fármaco

Incremento de la dosis de un fármaco.

Tratamiento farmacológico óptimo

Tratamiento para la IC o disfunción sistólica ventricular izquierda con los fármacos con efecto beneficioso sobre el RVI y modificadores del curso de la enfermedad titulados a las dosis objetivo recomendadas o a las dosis máximas toleradas (McMurray JJ et al., 2012, Yancy CW et al., 2013).

Tratamiento farmacológico no óptimo

Ausencia de TFO de acuerdo a los criterios anteriores.

Optimización del tratamiento farmacológico

Inicio y/o titulación de los fármacos para la IC o disfunción sistólica ventricular izquierda con efecto beneficioso sobre el RVI o modificadores del curso de la enfermedad hasta las dosis objetivo recomendadas o las dosis máximas toleradas (*ver tabla 3, p. 27*)

Remodelado reverso del ventrículo izquierdo (RRVI)

En nuestro estudio, por la importancia de la FEVI en la valoración de la indicación de un DAI, consideramos el RRVI como un mejoría de la FEVI > 35% en el ecocardiograma de seguimiento.

Ausencia de RRVI

FEVI \leq 35% en el ecocardiograma de seguimiento.

Respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico

FEVI > 35% en el ecocardiograma de seguimiento y ausencia de muerte cardiovascular durante el seguimiento

Ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico

FEVI \leq 35% en el ecocardiograma de seguimiento o muerte de causa cardiovascular durante el seguimiento.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo y unicéntrico.

3. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Para la inclusión en el estudio los pacientes debían cumplir todos los siguientes ***criterios de inclusión:***

- Pacientes consecutivos con FEVI \leq 35% derivados a la UIC del Hospital General Universitari Vall d'Hebrón (UICHVH) para su manejo
- TF no óptimo
- No ser portadores de DAI

y ninguno de los siguientes ***criterios de exclusión:***

- Pacientes con miocardiopatía enólica como causa de su disfunción ventricular actual^a
- Pacientes con miocarditis como causa de su disfunción ventricular actual^a
- Pacientes con taquicardiomiopatía como causa de su disfunción ventricular actual^a
- Pacientes con miocardiopatía peri parto como causa de su disfunción ventricular actual^a
- Pacientes con IAM o revascularización coronaria \leq 2 meses^a
- Pacientes portadores de TRC^a
- Pacientes con valvulopatías severas orgánicas
- Pacientes en TFO
- Pacientes con indicación de DAI por prevención secundaria

^a Dado que el objetivo del estudio era el efecto de la OTF de la IC y estas eran situaciones clínicas que podían comportar una RRVI espontáneo o no debido, en su mayor parte, a la OTF para la IC, estos pacientes no fueron incluidos en el estudio

Del mismo modo, los pacientes que pudieran ser sometidos, durante el estudio, a una intervención (que no fuera la OTF para la IC) que se considerase que pudiera incidir tanto positiva como negativamente sobre el RVI, serían excluidos.

4. CLASIFICACIÓN DE LA MIOCARDIOPATÍA

De acuerdo con la literatura (Binkley PF et al., 2008; Bhat PK et al., 2012) los pacientes se clasificaron en función de dos tipos de miocardiopatía:

- ***Miocardiopatía isquémica***, definida por la presencia de 1 o más de los siguientes criterios:

- +presencia de al menos una lesión coronaria que comportara como mínimo un 70% de estrechamiento en su diámetro (o un 50% en el tronco común)
- +historia de revascularización coronaria percutánea o quirúrgica
- +antecedente de IAM

- ***Miocardiopatía no isquémica***, definida por la ausencia de miocardiopatía isquémica de acuerdo a los criterios anteriores

5. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

5.1. Características de la Unidad de Insuficiencia Cardiaca

Este estudio fue llevado a cabo en la UICHVH que es una unidad multidisciplinar, de la que forman parte dos cardiólogos (un clínico y otro especialista en arritmias), dos médicos internistas y una médico geriatra. Además, forman parte de la unidad, una enfermera gestora de casos y dos

enfermeras que se encuentran en el hospital de día (figura 3) y que su función es la de realizar las titulaciones de los fármacos, además de administrar diuréticos, hierro iv. y transfusiones de hemoderivados, de acuerdo a las recomendaciones del médico. El hospital de día funciona durante 12 horas al día y constituye un lugar ideal para la titulación de los fármacos IECA/ARA-II, BB, AA e ivabradina, porque el paciente se encuentra en un entorno controlado donde se le van midiendo la PA y FC de forma periódica y porque existe la posibilidad de realizar analíticas *in situ* para el control del ionograma y función renal, biomarcadores cardiacos, etc.

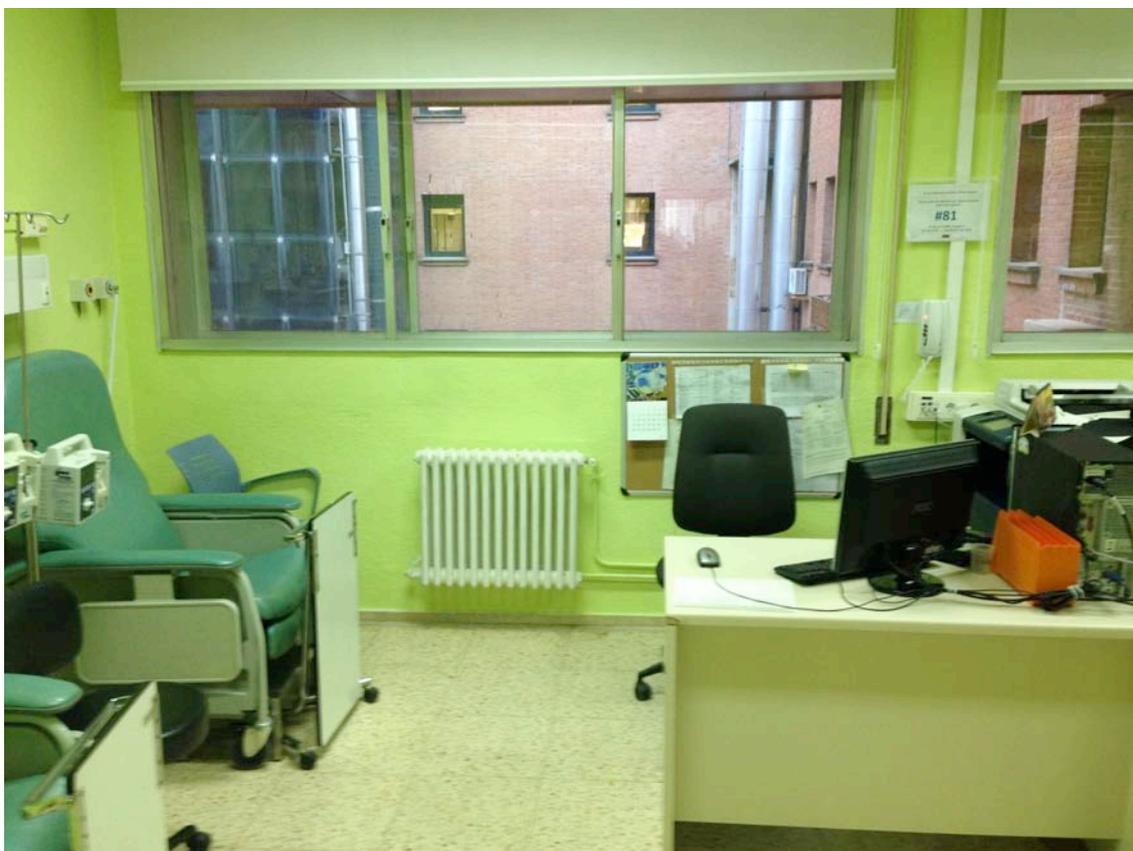


Figura 3. Hospital de día

5.2. Visita basal

La evaluación basal del paciente constaba de:

-Historia clínica con especial énfasis en factores de riesgo cardiovascular, antecedentes cardiovasculares, medicación cardiovascular, clase funcional de la

NYHA, consultas a urgencia o ingresos previos por IC y tiempo de evolución de la IC o disfunción sistólica ventricular izquierda

-Exploración física, que incluía una medición de la PA y FC

-Electrocardiograma, en el cual se evaluaba específicamente la presencia de ritmo sinusal o FA, los TCIV y la duración del QRS.

-Cuestionario de calidad de vida

-Ecocardiograma

-Analítica sanguínea incluyendo hemograma, función renal, ionograma y biomarcadores cardíacos.

Los pacientes fueron o no incluidos en el estudio de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos (ver *Metodología, apartado 3. Población del estudio, p. 54*)

5.3. Optimización del tratamiento farmacológico

La OTF se realizó de acuerdo a los protocolos internos de titulación de fármacos de la UICHVH que a su vez están basados en las guías de práctica clínica de IC (Dickstein K et al., 2008; McMurray JJ et al., 2012) y en literatura médica de nuestro centro, que se menciona en las guías (McMurray JJ et al., 2005).

Una vez terminada la visita basal, se procedía, en el hospital de día de la UICHVH al inicio y/o titulación de los fármacos con efecto beneficioso sobre el RVI o modificadores del curso de la enfermedad (IECA/ARA-II, BB, AA e ivabradina), empezando por una dosis baja hasta alcanzar las dosis objetivo o máximas toleradas (ver *tabla 3, p. 27*). En general, excepto para la titulación de AA, el paciente era supervisado clínica y hemodinámicamente durante 2 horas en el hospital de día. Si el incremento de dosis (en general se doblaba la dosis) era tolerado, al paciente se le prescribía la nueva dosis y se le citaba a las dos semanas para un nuevo incremento de dosis o el inicio o titulación de un nuevo fármaco, y así sucesivamente. Si con la nueva dosis el paciente presentaba hipotensión o bradicardia sintomática, quedaba con la dosis anterior. Para evitar hipotensiones y poder administrar la medicación beneficiosa para el pronóstico

del paciente, en ausencia de retención hidrosalina, se podía disminuir la dosis o retirar el diurético no antialdosterónico o cualquier otro fármaco hipotensor que no fuera un IECA/ARA-II, BB o AA. Para el control de la función renal y los niveles de potasio, especialmente relevante para la titulación de IECA/ARA-II y AA, se realizaban analíticas sanguíneas periódicas en el mismo hospital de día. Si el empeoramiento de la función renal o el incremento en los niveles de potasio era excesivo se disminuía la dosis o se suspendía el fármaco. En caso de efectos secundarios o empeoramiento clínico del paciente entre las titulaciones, el paciente tenía acceso telefónico a la enfermera gestora de casos o al médico o simplemente podía acudir de forma espontánea a la UICHVH para ser valorado y su mediación modificada en el supuesto que fuera necesario.

A continuación se comentan algunas aspectos específicos del protocolo de la titulación de cada fármaco en concreto:

IECA / ARA-II

- Se consideró contraindicado iniciarlos si creatinina $> 2,5\text{mg/dL}$ [o filtrado glomerular (FG) $< 30\text{mL/min/1,73m}^2$], si el nivel de potasio era $> 5\text{ mmol/L}$ o en caso de angioedema o estenosis bilateral de la arteria renal.
- Los incrementos de dosis se realizaban cada dos semanas
- Se controlaron los síntomas, la PA y FC a los 15, 60 y 120 minutos de iniciada la titulación.
- Se realizaron controles de función renal y ionograma mediante bioquímica sanguínea en cada titulación (cada 2 semanas), a las dos semanas, al mes y a los tres meses de haber llegado a la dosis objetivo o máxima tolerada y posteriormente en la visita de seguimiento.
- Si existía hipotensión sintomática se reducía la dosis del fármaco. La hipotensión asintomática, en general, no era motivo de una reducción en la dosis del fármaco.
- Aumentos de creatinina hasta el 50% de basal o hasta 3mg/dL (o FG $< 25\text{mL/min/1,73m}^2$ (el valor que sea más pequeño) se consideraban aceptables. Si la creatinina se elevaba entre 3 y $3,5\text{mg/dL}$ (o FG entre 25 - 20mL/min/1,73m^2) se reducía la dosis a la mitad y se realizaba una nueva bioquímica sanguínea a

la semana . Si la creatinina se elevaba por encima de 3,5mg/dL (o FG < 20mL/min/1,73m²) se suspendía el fármaco y se realizaba una nueva bioquímica sanguínea a la semana.

- Aumentos del potasio $\leq 5,5$ mmol/L se consideraron aceptables. Si los niveles de potasio se elevaban $\geq 5,5$ mmol/L se reducía la dosis a la mitad y se realizaba una nueva bioquímica sanguínea a la semana. Si los niveles de potasio se elevaban > 6 mmol/L se suspendía el fármaco y se realizaba una nueva bioquímica sanguínea a la semana.

- En caso de tos molesta y causada por el IECA se cambiaba a un ARA-II.

Betabloqueantes

- Se consideraron contraindicados en presencia de asma [la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no es una contraindicación] y en presencia de bloqueo auriculoventricular (BAV) de segundo o tercer grado en ausencia de un marcapasos.

- Para iniciar o titular el fármaco era necesario que el paciente estuviera clínicamente estable y sin signos de retención hidrosalina importante.

- Los incrementos de dosis se realizaban cada dos semanas.

- Durante las titulaciones se controlaron los síntomas, la PA y FC a los 15, 60 y 120 minutos de iniciada la titulación.

- Si existía empeoramiento clínico o hipotensión o bradicardia sintomáticas se reducía la dosis del fármaco a la mitad. En caso de bradicardia sintomática < 50 lpm se realizaba un ECG para descartar BAV La hipotensión o bradicardia asintomáticas, en general, no eran motivo de una reducción en la dosis del fármaco.

Antagonistas de la aldosterona

- Se consideró contraindicado iniciarlo si creatinina $> 2,5$ mg/dL o FG < 30 mL/min/1,73m² o si el nivel de potasio era > 5 mmol/L.

- El incremento de dosis se realizó a las 4 semanas de haber iniciado el fármaco.

- Los controles de función renal y ionograma se realizaron a la semana y al mes de haber iniciado o titulado el fármaco y posteriormente a los tres meses y en la visita seguimiento.

- Si la creatinina se elevaba $\geq 2,5$ mg/dL o el FG disminuía < 30 mL/min/1,73m², se reducía la dosis a la mitad y se realizaba una nueva bioquímica sanguínea a la semana . Si la creatinina se elevaba por encima de 3,5 - 4 mg/dL o el FG disminuía < 20 mL/min/1,73m² se suspendía el fármaco y se realizaba una nueva bioquímica sanguínea a la semana.
- Aumentos del potasio $\leq 5,5$ mmol/L se consideraron aceptables. Si los niveles de potasio se elevaban $\geq 5,5$ mmol/L se reducía la dosis a la mitad y se realizaba una nueva bioquímica sanguínea a la semana. Si los niveles de potasio se elevaban > 6 mmol/L se suspendía el fármaco y se realizaba una nueva bioquímica sanguínea a la semana.
- Habitualmente se empleaba espironolactona en la IC clase III y IV, y eplerenona en clase II ó en la IC postinfarto.
- En presencia de ginecomastia o mastodinia causada por espironolactona, ésta se sustituía por eplerenona.

Ivabradina

Para iniciar o titular la ivabradina se requería que el paciente tuviera una FC ≥ 70 lpm y estuviera bajo la dosis objetivo o máxima tolerada de BB, IECA y AA.

La dosis de inicio era de 5 mg /12h y a las dos semanas se incrementaba a 7,5 mg/12h si la FC > 60 lpm. Si la FC era < 50 lpm se reducía la dosis a la mitad; si aún así persistía con FC < 50 lpm se paraba la administración.

Un enfermera especializada en IC realizaba la educación sanitaria así como ayudaba en el seguimiento del paciente (por teléfono o presencial), en el control bioquímico y en las titulaciones.

5.4. Seguimiento

A los 6 meses de la visita basal aproximadamente, con la OTF finalizada, se realizó la visita de seguimiento, que incluía la valoración de la **evolución clínica** durante los 6 meses precedentes respecto a la IC y a la patología cardiovascular en general, incluyendo clase funcional de la NYHA, consultas a urgencias o

ingresos por IC. Además se repitieron todas las exploraciones realizadas en la visita inicial. Entre la visita basal y la de seguimiento se realizaron las visitas, exploraciones o intervenciones necesarias a criterio del médico responsable y según la evolución clínica del paciente.

Tanto en la visita basal como en la visita de seguimiento se evaluaba si el paciente tenía indicación de DAI en prevención primaria según las guías de práctica clínica y de acuerdo básicamente a la etiología de la miocardiopatía, a la FEVI y a la clase funcional de la NYHA. En la visita basal se definió la indicación de DAI como una indicación potencial ya que ninguno de los pacientes estaba bajo TFO y por tanto no cumplía estrictamente criterios de indicación de DAI por esta razón. También se evaluaba a lo largo del estudio si el paciente tenía indicación en DAI en prevención secundaria en base a la presencia de síncope o arritmias ventriculares (Zipes DP et al., 2006; Epstein AE et al., 2008, McMurray JJ et al., 2012; Yancy CW et al., 2013).

6. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida de los pacientes se valoró basalmente y a los 6 meses de seguimiento mediante el cuestionario “Minnesota Living With Heart Failure” (MLWHFQ). Se trata de un cuestionario autoadministrado e incluye 21 preguntas, cada una de las cuales se responde con una puntuación que abarca del 0 al 5. La puntuación global del cuestionario es la suma de la puntuación de cada una de las preguntas. Contra más alta es la puntuación, peor es la calidad de vida (Rector TS et al., 1992).

7. ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía fue la prueba de imagen que se utilizó para la valoración de los parámetros de RVI tanto basalmente como a los 6 meses de seguimiento. Todos los ecocardiogramas fueron realizados en nuestro centro por un miembro de la Unidad de Imagen Cardíaca de acuerdo a los protocolos *de la European*

Association of Echocardiography y de la American Society of Echocardiography (Quiñones MA et al., 2002; Lang RM et al., 2005; Lancellotti P et al., 2010; Lancellotti P et al., 2013). Los diámetros del VI (DTDVI y DTDSI) fueron medidos en el eje largo del plano paraesternal en modo-M guiados por el eco-2D. Los volúmenes del VI (VTDVI y VTSVI) fueron cuantificados mediante el método Simpson en los planos apical 4 y 2 cámaras y posteriormente se calculó la media entre los dos. Tanto los diámetros como los volúmenes del VI se indexaron por la superficie corporal. La FEVI se calculó a partir de los cambios relativos en los volúmenes ventriculares. Se consideró que existía una mejoría y un empeoramiento significativo de la FEVI cuando en el ecocardiograma de seguimiento la FEVI aumentaba o disminuía $\geq 5\%$ en valor absoluto respecto al ecocardiograma basal. Variaciones de la FEVI entre estos intervalos anteriores no eran considerados significativos y se consideró que la FEVI no se había modificado de manera significativa. La IM se clasificó en 5 grados: 0 (absente) – 4 (severa), en función de las características del jet en el doppler color y el doppler continuo, tal y como otros autores hicieron (Levine TB et al., 2000). Adicionalmente se calculó el desplazamiento sistólico del anillo tricuspideo (TAPSE), que se consideró anormal cuando era $\leq 14\text{mm}$ (Lang RM et al., 2005). Además se estimó la presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) a través del pico de velocidad del chorro de insuficiencia tricuspidea (IT), en caso de existir. Para el cálculo de la PSAP se aplicó la ecuación de Bernoulli simplificada [presión sistólica de ventrículo derecho (PSVD) = $4 \times (\text{velocidad de la IT})^2 +$ presión de aurícula derecha (AD)]. Se asumió una presión de AD de 10 mmHg para todos los pacientes a no ser que hubiera una dilatación de la vena cava $> 20\text{mm}$ sin cambios respiratorios en los que se añadió 15mmHg al gradiente de presión entre la aurícula y el ventrículo derechos. Se definió la hipertensión pulmonar (HTP) como una PSAP estimada por ecocardiografía $\geq 40\text{mmHg}$ (Galié N et al., 2009; Strange G et al., 2012).

8. MARCADORES BIOLÓGICOS CARDIACOS

Los biomarcadores cardiacos fueron determinados en la visita basal y a los 6 meses. Los biomarcadores escogidos inicialmente para el estudio fueron la fracción terminal del péptido cerebral natriurético (NT-pro-BNP), la troponina-T y la creatin cinasa masa (CK-MB). Sin embargo, a lo largo del estudio el hospital cambió el tipo de biomarcador o el método de determinación en varias ocasiones. En relación a los péptidos natriuréticos se pasó a usar el péptido cerebral natriurético (BNP) en lugar del NT-pro-BNP hacia el final del estudio. En cuanto a las troponinas, se empezó el estudio determinándose la troponina-T, posteriormente el laboratorio pasó a determinar la troponina-T ultrasensible en su lugar y finalizó el estudio determinándose la Troponina I. Respecto a la creatin cinasa masa, al final del estudio se cambió el método de determinación (creatin cinasa 2). Debido a estos cambios en el tipo de biomarcador y/o en el método de determinación del mismo, que impedía la comparación entre los niveles basales y a los 6 meses y entre los valores basales de los pacientes con RRVI y ausencia de RRVI , se optó solamente por utilizar para el análisis el tipo de biomarcador con el método de determinación más frecuentemente utilizado para el estudio, que fueron el NT-pro-BNP, la troponina-T ultrasensible y la CK-MB.

La obtención de las muestras se realizó mediante venopunción con tubos de Heparina-Litio como anticoagulante (para todos los métodos de medida), excepto para la determinación del BNP, para la que se utilizaron tubos con EDTA-K3 como anticoagulante. El transporte de las muestras hasta el laboratorio se realizó a temperatura ambiente (20-25 °C) y una vez en el laboratorio, se centrifugaron también a temperatura ambiente a 4000 rpm durante 5 minutos. Para la determinación de cada uno de los biomarcadores cardíacos estudiados se utilizó el plasma obtenido después de la centrifugación.

En la tabla 4 se muestran los valores normales de los biomarcadores cardiacos utilizados y sus métodos de determinación

Tabla 4. Valores normales y métodos de determinación de los biomarcadores cardiacos utilizados

Biomarcador cardiaco	Valores normales	Método de determinación
<i>Péptidos natriuréticos</i>		
NT-pro-BNP ^a , pg / mL	< 300	Inmunoensayo por electroquimioluminiscencia en el módulo E170 del autoanalizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Switzerland)
BNP, pg / mL	< 100	Inmunoensayo con doble anticuerpo por electroquimioluminiscencia directa en el autoanalizador ADVIA Centaur XP (Siemens)
<i>Troponinas</i>		
Troponina T, µg / L	< 0,003	Inmunoensayo por electroquimioluminiscencia en el módulo E170 del autoanalizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Switzerland)
Troponina T ultrasensible ^a , µg / L	< 0,014	Inmunoensayo por electroquimioluminiscencia en el módulo E170 del autoanalizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Switzerland)
Troponina I, µg / L	< 0,040	Inmunoensayo de tipo sándwich por electroquimioluminiscencia directa en el autoanalizador ADVIA Centaur XP (Siemens)
<i>Creatincinasa</i>		
Creatin cinasa massa ^a , µg / L	Hombres: 0,1 - 6,7 Mujeres: 0,1 – 3,8	Inmunoensayo por electroquimioluminiscencia en el módulo E170 del autoanalizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Switzerland)
Creatina cinasa 2, µg / L	0 - 5	Inmunoensayo por electroquimioluminiscencia directa en el autoanalizador ADVIA Centaur XP (Siemens)

BNP, péptido cerebral natriurético; NT-pro-BNP, fracción terminal del péptido cerebral natriurético.

^a Biomarcador utilizado para el análisis final del estudio.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La estimación del tamaño de muestra se basó en obtener la potencia suficiente para obtener un modelo de regresión con un número suficiente de predictores independientes. Se partió del supuesto hipotético de que se iba a observar ausencia de RRVI en aproximadamente un 50% de la población. Basándonos en este supuesto, en una cohorte de 100 pacientes, en aproximadamente 50 de ellos se observaría ausencia de RRVI. Eso permitiría, en el análisis multivariable, detectar 5 potenciales predictores independientes de ausencia de RRVI, asumiendo que se requieren aproximadamente 10 “eventos” (= 10 pacientes con ausencia de RRVI) por cada predictor. De la misma manera, también se partió del supuesto hipotético de que se iba a observar ausencia de respuesta a la

OTF (definida como FEVI \leq 35% a los 6 meses de seguimiento o ausencia de muerte cardiovascular a los 6 meses) en aproximadamente un 50% de la población. Basándonos también en este supuesto, en una cohorte de 100 pacientes, en aproximadamente 50 de ellos se observaría ausencia de respuesta a la OTF. De igual forma esto permitiría, en el análisis multivariable, detectar 5 potenciales predictores independientes de ausencia de respuesta a la OTF, asumiendo que se requieren aproximadamente 10 “eventos” (= 10 pacientes con ausencia de respuesta a la OTF) por cada predictor. Por otro lado, con una muestra de 100 pacientes se obtendría una potencia $>90\%$ para detectar diferencias en la FEVI del 5% como estadísticamente significativas.

Se realizaron distintos análisis para la evaluación de la existencia de diferencias en distintas variables antes y después de la OTF y para evaluar si existían variables asociadas a la ausencia de RRVI y a la ausencia de respuesta a la OTF. Las variables continuas (expresadas como la media \pm desviación estándar) fueron analizadas mediante una T de Student para muestras independientes o muestras relacionadas según lo apropiado. Las variables categóricas (expresadas en números absolutos y porcentajes) para muestras independientes fueron analizadas mediante la prueba de Chi –cuadrado o el test exacto de Fischer en función de si una o más celdas (tablas de contingencia) tenía una frecuencia esperada > 5 o ≤ 5 . Las variables categóricas para datos apareados fueron analizadas mediante el test de McNemar. Para la evaluación de la existencia de correlación entre dos variables se usó el test de correlación de Pearson. Se realizó un test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov test) de las variables cuando se consideró necesario.

Para el análisis multivariable se realizaron dos modelos de regresión logística para identificar los factores independientes de ausencia de RRVI así como para la ausencia de respuesta a la OTF. Las variables con $P < 0,1$ en el análisis univariable se consideraron como posibles candidatas para el análisis multivariable excepto las variables con una fuerte correlación. Para la selección de variables se utilizó el método “Pasos adelante” y “Pasos hacia atrás”. Las

variables con pocos casos no se seleccionaron dada la posible generación de inestabilidad en el modelo.

Se transformaron las variables cuantitativas en variables cualitativas seleccionando los puntos de corte en base a criterios clínicos y estadísticos (sensibilidad y especificidad, número de pacientes en cada estrato y valor del estadístico C). Posteriormente se ajustó un nuevo modelo de regresión logística con las variables estratificadas.

Para la evaluación de la capacidad de predicción del modelo se analizó el poder de discriminación y de calibración del mismo. Se utilizaron las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic, Estadístico C) y la prueba de Hosmer y Lemeshow para analizar la capacidad de discriminación y la calibración del modelo, respectivamente.

Por último se derivó una puntuación de riesgo de ausencia de RRVI en base a los factores predictores independientes identificados en el análisis multivariable. Los puntos fueron asignados en base al coeficiente de regresión β del modelo. Se evaluó la capacidad de discriminación de la puntuación de riesgo mediante el estadístico C. Se compararon las probabilidades observadas con las predichas por la puntuación de riesgo. Finalmente se realizó, aplicando la misma metodología, otra puntuación de riesgo de ausencia de respuesta a la OTF.

Todos los tests se consideraron significativos para un valor de $P < 0,05$. El análisis estadístico se realizó usando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 20.0 (Illinois, EE.UU).

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Vall d'Hebrón y cumple los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 370/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial

sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Además este estudio fue clasificado como “Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo” (EPA-SP) por el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). A todos los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, se explicaba detalladamente el propósito y en qué consistía el estudio y se les entregaban la hoja de información del estudio y el consentimiento informado. Después de leerse la hoja de información al paciente y el consentimiento informado se les daba cualquiera aclaración en referencia al estudio si la precisaban. La firma del consentimiento informado era un requisito para participar en el estudio.

RESULTADOS

Entre enero de 2011 y diciembre de 2014 se incluyeron en el estudio 120 pacientes por cumplir todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión. Ocho pacientes, que habían iniciado el estudio, lo abandonaron voluntariamente por preferir ser controlados por el médico de familia o cardiólogo de zona o por cambio de residencia y fueron excluidos. Además, otros 5 pacientes que también habían iniciado el estudio, fueron excluidos por haber presentado intervenciones durante el mismo que podían haber incidido en el RVI: 3 por revascularización coronaria, 1 por implante de DAI con TRC (la indicación fue síncope inexplicado durante la OTF, BRI, QRS 180ms y clase funcional II de la NYHA) y otro por administración de quimioterapia cardiotóxica. En otro paciente que presentó un síncope durante el estudio, se implanto un DAI pero no se excluyó por ser un DAI sin TRC. Finalmente, 107 pacientes se incluyeron en el análisis. No hubo ninguna pérdida en el seguimiento. En 104 pacientes se realizó ecocardiograma y visita de seguimiento a los 6 meses de la visita basal. Tres pacientes fallecieron durante el estudio (mortalidad del 2,8%). El perfil del estudio se muestra en la figura 4.

1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Las características basales de todos los pacientes se muestran en la tabla 5. La edad media era de 66 ± 11 años. La mayor parte de los pacientes eran varones (73,3%). Un 60,8% y un 35,0% eran hipertensos y diabéticos respectivamente. Un 45,0 % de los pacientes tenían miocardiopatía isquémica, un 25% de los pacientes tenían FA paroxística o permanente, la mayor parte de los pacientes estaban en clase funcional II de la NYHA (64,2%) y un 64,2% de los pacientes habían acudido a urgencias o ingresado por IC en los últimos 6 meses. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían un QRS ancho (≥ 120 ms). En cuanto al TF se pudo observar que la mayoría de pacientes estaban basalmente bajo tratamiento con IECA/ARA-II, BB y AA (92,5%, 91,7% y 59,2%, respectivamente). Sin embargo la dosis media respecto la dosis objetivo estaba por debajo del 50% en los tres tipos de fármacos y además solamente un 18,3%, 8,3% y 35,8% de los pacientes tomaba el 100 % de la dosis objetivo de IECA/ARA-II, BB y AA respectivamente , lo que confirma que

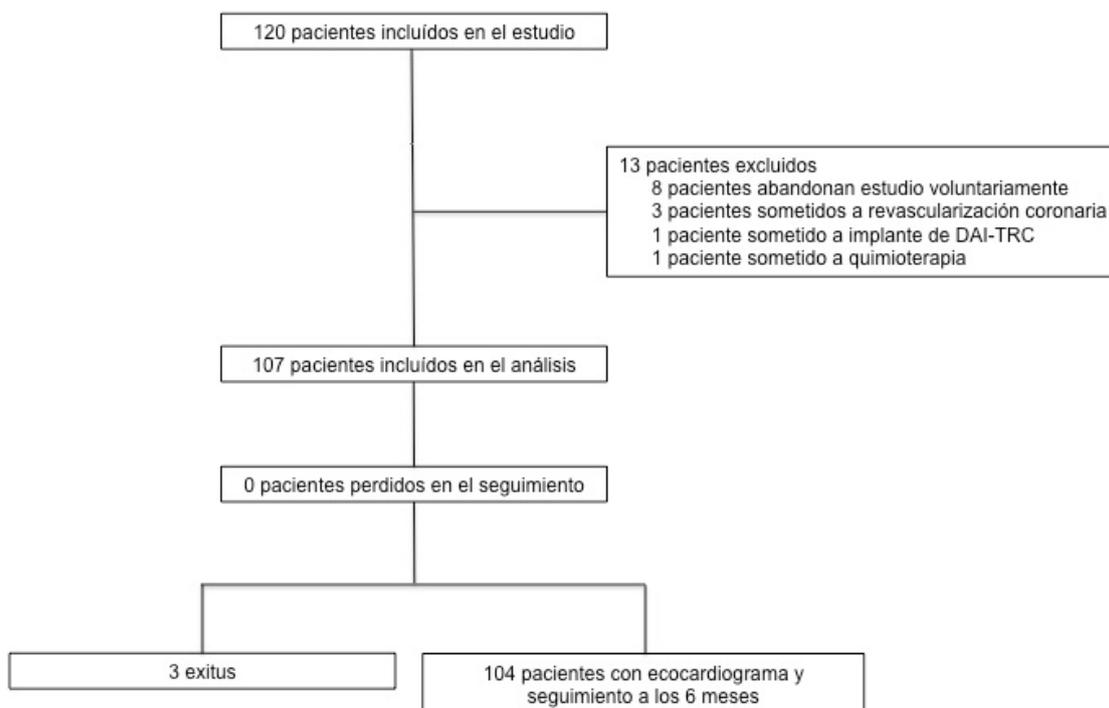


Figura 4. Diagrama de flujo de la población del estudio

el TF de los pacientes no estaba optimizado. Ningún paciente estaba tratado con la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida y solamente un 9,2% de ellos recibían ivabradina basalmente. Un 39,2% de los pacientes tenía un FG < 60 mL/min/1,73m². El NT-pro-BNP medio de los pacientes era considerablemente elevado (3473 ± 8567 pg/mL) y un 95% y 64,2 % de los pacientes tenían los valores basales de NT-pro-BNP y troponina-T ultrasensible por encima de los valores normales. Además la FEVI media estaba severamente deprimida (27 ± 6%) y un 20% de los pacientes tenían también disfunción ventricular derecha estimada según el TAPSE. No existían diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes incluidos en el análisis en comparación a las de los pacientes excluidos durante el estudio. Ver tabla 5.

Tabla 5. Características basales del total de pacientes incluidos en el estudio y de los pacientes incluidos y excluidos del análisis.

Variable	Total de pacientes incluidos, n = 120	Pacientes incluidos en el análisis, n= 107	Pacientes excluidos del análisis, n = 13	Valor de P ^a
<i>Características demográficas y clínicas</i>				
Edad (años)	66 ± 11	66 ± 12	65 ± 10	0,816
Mujer, n (%)	32 (26,7)	28 (26,2)	4 (30,8)	0,744
HTA, n (%)	73 (60,8)	64 (59,8)	9 (69,2)	0,565
Diabetes Mellitus	42 (35,0)	38 (35,5)	4 (30,8)	1,000
Fumador/a o exfumador/a, n (%)	68 (56,7)	60 (56,1)	8 (61,5)	0,775
Dislipemia, n (%)	70 (58,3)	61 (57,0)	9 (69,2)	0,554
EPOC, n (%)	25 (20,8)	21 (19,6)	4 (30,8)	0,467
AVC, n (%)	6 (5)	5 (4,7)	1 (7,7)	0,505
Etiología				
Isquémica	54 (45,0)	48 (44,9)	6 (46,2)	
No isquémica	66 (55,0)	59 (55,1)	7 (53,8)	0,929
Portador/a de marcapasos, n (%)	11 (9,2)	8 (7,5)	3 (23,1)	0,099
FA, n (%)	30 (25,0)	26 (24,3)	4 (30,8)	0,735
Clase funcional NYHA				
Media ± DE	2,18 ± 0,57	2,18 ± 0,58	2,15 ± 0,56	0,889
I, n (%)	11 (9,2)	10 (9,3)	1 (7,7)	
II, n (%)	77 (64,2)	68 (63,6)	9 (69,2)	
III, n (%)	32 (26,7)	29 (27,1)	3 (23,1)	
IV, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,888
Puntuación en MLWHFQ	36 ± 22	35 ± 22	46 ± 20	0,118
Tiempo de evolución de IC, meses	27 ± 45	27 ± 44	29 ± 54	0,837
Consultas en urgencias o ingresos por IC en los últimos 6 meses				
Media ± DE	0,70 ± 0,57	0,70 ± 0,59	0,69 ± 0,48	0,959
N (%)	77 (64,2)	68 (63,6)	9 (69,2)	0,769
IMC (Kgr/m ²)	27 ± 5	27 ± 5	29 ± 4	0,134
Frecuencia cardiaca (latidos / minuto)	74 ± 15	74 ± 15	73 ± 15	0,800
Presión arterial (mmHg)				
Sistólica	120 ± 19	119 ± 18	127 ± 26	0,135
Diastólica	70 ± 12	70 ± 13	69 ± 11	0,649
QRS intrínseco, n=111				
Duración (ms), media ± DE	125 ± 33	127 ± 33	108 ± 33	0,077
QRS ≥ 120ms, n (%)	55 (49,5)	52 (52,0)	3 (27,3)	0,203
Estimulación ventricular, n (%)	9 (7,5)	7 (6,5)	2 (15,4)	0,252
<i>Tratamiento farmacológico para la insuficiencia cardiaca</i>				
IECA / ARA-II				
n (%)	111 (92,5)	98 (91,6)	13 (100,0)	0,595
% basal medio de la dosis objetivo	45 ± 30	45 ± 31	52 ± 30	0,409
100% de la dosis objetivo, n (%)	22 (18,3)	19 (17,8)	2 (23,1)	0,704
Betabloqueantes, n (%)				
n (%)	110 (91,7)	100 (93,5)	10 (76,9)	0,077
% basal medio de la dosis objetivo	33 ± 24	34 ± 23	24 ± 27	0,158
100% de la dosis objetivo, n (%)	10 (8,3)	9 (8,4)	1 (7,7)	1,000
Antagonistas de la aldosterona, n (%)				
n (%)	71 (59,2)	66 (61,7)	5 (38,5)	0,138
% basal medio de la dosis objetivo	48 ± 44	50 ± 44	35 ± 47	0,250
100% de la dosis objetivo, n (%)	43, 35,8	40 (37,4)	3 (23,1)	0,374
Ivabradina, n (%)	11 (9,2)	9 (8,4)	2 (15,4)	0,339
Hidralazina + dinitrato de isosorbida, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Diuréticos no antialdosterónicos, n (%)	97 (80,8)	85 (79,4)	12 (92,3)	0,458
<i>Datos analíticos</i>				
Hemoglobina, gr/ dL	13,5 ± 1,7	13,6 ± 1,6	13,3 ± 1,7	0,506
Creatinina, mg/dL	1,19 ± 0,59	1,19 ± 0,62	1,12 ± 0,29	0,670

FG, mL/min/1,73m ²				
Media ±DE	68±24	68±25	69±19	0,986
FG <60 mL/min/1,73m ² , n (%)	47 (39,2)	42 (39,3)	5 (38,5)	1,000
Sodio, mmol/L	139 ± 3	139 ± 3	139 ± 4	0,500
Potasio, mmol/L	4,4 ± 0,5	4,4 ± 0,5	4,5 ± 0,4	0,565
NT-pro-BNP, pg/mL, n= 100				
Media ± DE	3473 ± 8567	3623 ± 9058	2257 ± 1620	0,620
NT-pro-BNP ≥ 300, n (%)	95 (95,0)	84 (94,4)	11 (100)	1,000
Troponina T ultrasensible, µg/L, n=67				
Media ± DE	0,022±0,015	0,021	0,028	0,254
Troponina T ultrasensible ≥ 0,014, n (%)	43 (64,2)	37 (62,7)	6 (75,0)	0,701
CK-MB, µg/L, n=98				
Media ± DE	3,11 ± 1,89	3,16 ± 1,98	2,71 ± 1,02	0,474
CK-MB > 6,7 en hombres o > 3,8 en mujeres	6 (6,1)	6 (6,9)	0 (0,0)	1,000
Parámetros ecocardiográficos				
FEVI (%)	27 ± 6	26 ± 6	29,5	0,062
DTDVI (mm)	62 ± 7	63 ± 7	61 ± 6	0,410
DTDVI indexado (mm/m ²)	35 ± 5	35 ± 5	34 ± 5	0,399
DTSVI (mm)	52 ± 8	52 ± 8	50 ± 7	0,247
DTSVI indexado (mm/m ²)	29 ± 5	29 ± 5	27 ± 4	0,209
VTDVI (ml)	169 ± 54	170 ± 54	166 ± 56	0,781
VTDVI indexado (ml/m ²), n=103	94 ± 29	94 ± 30	90 ± 21	0,637
VTSVI (ml)	124 ± 45	125 ± 45	116 ± 45	0,484
VTSVI indexado (ml/m ²), n=103	68 ± 24	69 ± 25	63 ± 19	0,371
Grado de insuficiencia mitral (I-IV)				
Media ± DE	1,83 ± 1,00	1,86 ± 1,0	1,62 ± 1,04	0,407
0, n (%)	10 (8,3)	9 (8,4)	1 (7,7)	
I, n (%)	36 (30,0)	30 (28,0)	6 (46,2)	
II, n (%)	43 (35,8)	39 (36,4)	4 (30,8)	
III, n (%)	26 (21,7)	25 (23,4)	1 (7,7)	
IV, n (%)	5 (4,2)	4 (3,7)	1 (7,7)	0,405
PSAP (mmHg), n=76				
Media ± DE	44 ± 15	44 ± 15	48 ± 17	0,455
PSAP ≥ 40mmHg, n (%)	44 (57,9)	39 (57,4)	5 (62,5)	1,000
TAPSE (mm)				
Media ± DE	17,9 ± 4,4	18,0 ± 4,4	17,4 ± 4,0	0,639
TAPSE ≤ 14 mm, n (%)	25 (20,8)	23 (21,5)	2 (15,4)	1,000

Los valores se expresan en media ± desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas.

^aValor de P de la comparación entre las características basales de los pacientes incluidos en el análisis con las de los pacientes excluidos del mismo.

ARA-II, antagonistas del receptor AT₁ de angiotensina II; AVC, accidente vascular cerebral; CK-MB, creatin cinasa masa; DE, desviación estándar; DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA, fibrilación auricular; FG, filtrado glomerular HTA, hipertensión arterial; IC, insuficiencia cardíaca; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IMC, índice de masa corporal; MLWHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NA, No aplicable; NT-pro-BNP, fracción terminal del péptido cerebral natriurético; NYHA, New York Heart Association; PSAP, presión sistólica de arteria pulmonar; TAPSE, desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspideo; VTDVI, volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI, volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

2. VARIACIONES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA INSUFICIENCIA CARDIACA TRAS SU OPTIMIZACIÓN

En la tabla 6 se compara el TF para la IC en la visita basal respecto a la visita de seguimiento, tras su optimización. Se puede observar, que aunque la proporción de pacientes que tomaba basalmente IECA/ARA-II, BB y AA ya era muy elevada (91,3%, 93,3%, 60,6%, respectivamente) todavía era más elevada después de la OTF (98,1%, 100,0%, 90,4%) y sobretodo lo que aumentó más de la visita basal a la de seguimiento es, por un lado el porcentaje respecto a la dosis objetivo de IECA/ARA-II, BB y AA (44 ± 31 vs 78 ± 31 , $p < 0,001$; 34 ± 26 vs 87 ± 25 , $p < 0,001$; 48 ± 43 vs 79 ± 36 , $p < 0,001$; en la visita basal y en la de seguimiento, respectivamente) y por otro la proporción de pacientes que tomaban el 100% de la dosis objetivo de IECA/ARA-II, BB y AA (18,3% vs 64,4%, $p < 0,001$; 8,7% vs 76,0%, $p < 0,001$; 35,6% vs 72,1, $p < 0,001$; en la visita basal y en la de seguimiento respectivamente). Analizando los tres bloqueadores neurohumorales conjuntamente, se observó un aumento estadísticamente significativo, no sólo de la proporción de pacientes que tomaban los tres fármacos (57,7% vs 90,4%), si no también del porcentaje medio de dosis (respecto a la dosis objetivo) de los 3 fármacos (42,19% vs 81,19%) y del porcentaje de pacientes que tomaban el 100% de la dosis objetivo de los tres fármacos (0,0 % vs 37,5%). Aunque no hubo un aumento significativo del número de pacientes que tomaban ivabradina tras la OTF (8,7 vs 15,4%, $p = 0,092$), sí hubo un aumento del número de pacientes que tomaban el 100% de la dosis objetivo de la misma (1% vs 6,7%, $p = 0,023$) y un aumento del porcentaje medio de dosis (respecto a la dosis objetivo) de la misma (6 ± 20 % vs 12 ± 30 %, $p = 0,031$), que era baja debido a que pocos pacientes la tomaban. Aunque pocos pacientes tomaban IECA/ARA-II, BB, AA e ivabradina conjuntamente, el porcentaje de pacientes aumentó de forma significativa (6,7% vs 14,4%, $p = 0,039$) así como el porcentaje medio de dosis (respecto a la dosis objetivo) de los 4 fármacos (33 ± 6 vs 64 ± 15 , $p < 0,001$). No hubo una variación significativa en el uso de diuréticos no antialdosterónicos, digoxina, nitratos o hidralazina tras la OTF. La duración media de las titulaciones de los fármacos fue de 79 ± 59 días.

Tabla 6. Comparación del tratamiento farmacológico para la insuficiencia cardiaca antes y después de la optimización del mismo, N = 104

Fármaco	Basal	Seguimiento	Valor de P
IECA / ARA II			
N (%)	95 (91,3)	102 (98,1)	0,016
% de la dosis objetivo	44±31	78±31	<0,001
100 % de la dosis objetivo, n (%)	19 (18,3)	67 (64,4)	<0,001
BB			
N (%)	97 (93,3)	104 (100,0)	NA
% de la dosis objetivo	34±26	87±25	<0,001
100 % de la dosis objetivo, n (%)	9 (8,7)	79 (76,0)	<0,001
AA			
N (%)	63 (60,6)	94 (90,4)	<0,001
% de la dosis objetivo	48±43	79±36	<0,001
100 % de la dosis objetivo, n (%)	37 (35,6)	75 (72,1)	<0,001
Ivabradina			
N (%)	9 (8,7)	16 (15,4)	0,092
% de la dosis objetivo	6±20	12±30	0,023
100 % de la dosis objetivo, n (%)	1 (1,0)	7 (6,7)	0,031
IECA / ARA II + BB + AA			
N (%)	60 (57,7)	94 (90,4)	0,002
% de la dosis objetivo ^a	42 ± 19	81±19	<0,001
100 % de la dosis objetivo, n (%) ^b	0 (0,0)	39 (37,5)	NA
IECA / ARA II + BB + AA + ivabradina			
N (%)	7 (6,7)	15 (14,4)	0,039
% de la dosis objetivo ^c	33±16	64±15	<0,001
100 % de la dosis objetivo, n (%) ^d	0 (0,0)	3 (2,9)	NA
Diuréticos no antialdosterónicos, n (%)			
De asa, n (%)	79 (76,0)	76 (73,1)	0,581
Tiazídicos, n (%)	4 (3,8)	6 (5,8)	0,625
Digoxina, n (%)	11 (10,6)	10 (9,6)	1,000
Hidralazina, n (%)	1 (0,96)	1 (0,96)	1,000
Nitratos, n (%)	13 (12,5)	13 (12,5)	1,000
Hidralazina + dinitrato de isosorbida	0 (0,0)	0 (0,0)	NA

Los valores se expresan en media ± desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas.

^a Suma de los porcentaje de las dosis objetivo de IECA / ARA II, BB y AA dividido entre 3

^b 100% de la dosis objetivo de IECA / ARA II, BB y AA

^c Suma de los porcentaje de las dosis objetivo de IECA / ARA II, BB, AA e ivabradina dividido entre 4

^d 100% de la dosis objetivo de IECA / ARA II, BB, AA e ivabradina

AA, antagonistas de la aldosterona; ARA II, antagonistas de los receptores AT₁ de angiotensina II; BB, betabloqueantes; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IECA / ARA II + BB + AA / 3, suma del porcentaje medio respecto la dosis objetivo de IECA / ARA II, BB y AA dividido entre 3. IECA / ARA II + BB + AA + ivabradina / 4, suma del porcentaje medio respecto la dosis objetivo de IECA / ARA II, BB, AA e ivabradina dividido entre 4. NA = no aplicable

A continuación se detallan los motivos para no estar tomando IECA/ARA-II, BB, AA o ivabradina al final del estudio y, en los que los tomaban a dosis inferiores a las objetivo, el motivo de no llegar a ellas:

-IECA/ARA-II. Los dos pacientes que no tomaban IECA o ARA-II no lo hacían por insuficiencia renal severa. En la figura 5 se exponen las causas de no llegar a la dosis objetivo en 35 de los 102 pacientes que tomaban IECA/ARA-II al final del estudio.



Figura 5. Motivos por los que no se consiguió llegar a la dosis de IECA/ARA-II. Los valores se expresan en números absolutos y porcentajes, n (%).

-Betabloqueantes. Todos los pacientes tomaban BB al final del estudio. Solamente 25 pacientes no tomaban la dosis objetivo al final del estudio. La causa principal de no llegar a la dosis objetivo de BB fue la hipotensión (Figura 6).



Figura 6. Motivo por el que no se consiguió llegar a la dosis objetivo de betabloqueante. Los valores se expresan en números absolutos y porcentajes, n (%).

Todos los pacientes con EPOC tomaban BB al final del estudio. Aunque hubo una tendencia de los pacientes EPOC a llegar a un porcentaje menor respecto a la dosis objetivo de BB (79 ± 28 vs 89 ± 24 , $p=0,122$), y a llegar con menos frecuencia al 100% de la dosis objetivo al final de la titulación (60% vs 80% , $p=0,063$), las diferencias no eran estadísticamente significativas en comparación a los pacientes no EPOC.

-Antagonistas de la aldosterona. De los 10 pacientes que no tomaban AA al final del estudio, 8 de ellos no lo hacían debido a insuficiencia renal y los otros 2 por hiperpotasemia. De los 94 pacientes que tomaban AA al final del estudio, 19 de ellos no lo hacían a la dosis objetivo siendo el motivo principal la hiperpotasemia (figura 7).

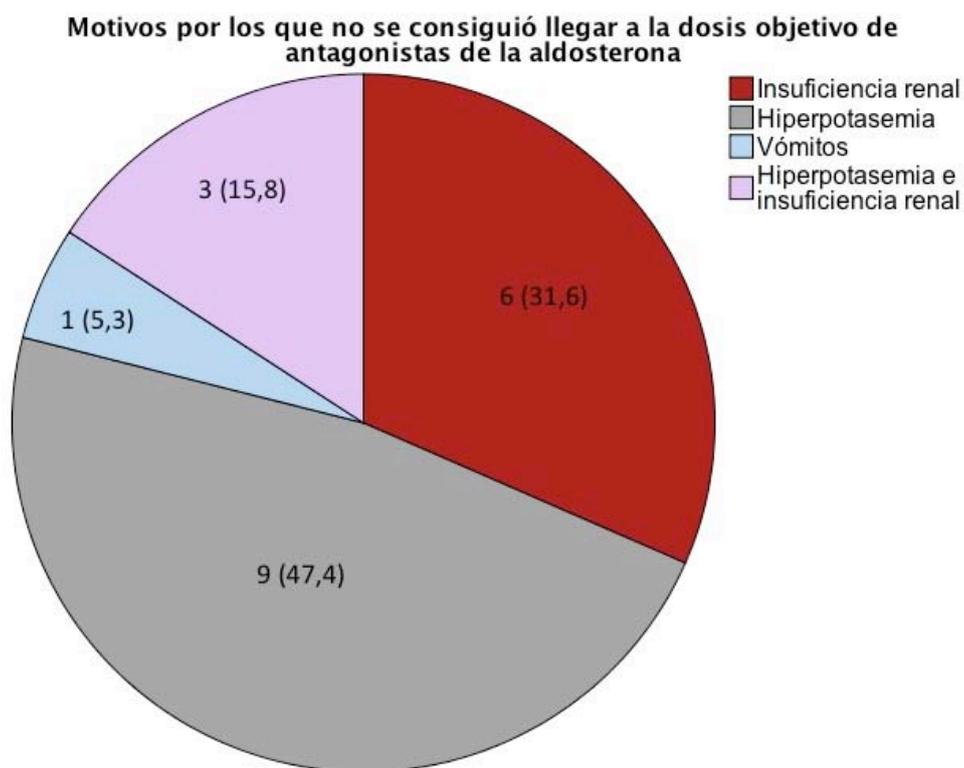


Figura 7. Motivos por los que no se consiguió llegar a la dosis objetivo de antagonistas de la aldosterona. Los valores se expresan en números absolutos y porcentajes, n (%).

-Ivabradina. Aunque aumentó a lo largo del estudio el porcentaje de pacientes que tomaban ivabradina, la gran mayoría de pacientes no tomaban ivabradina al final del estudio (88 pacientes) siendo la razón principal una FC < 70 lpm posterior a la titulación de BB a las dosis máximas toleradas (Figura 8). Otras motivos fueron la presencia de FA y de no constar en las guías de práctica clínica en los pacientes incluidos en el estudio con anterioridad a las guías europeas de IC publicadas en 2012 (McMurray JJ et al., 2012) , donde se incluía por primera vez la ivabradina como TF para la IC. De los 16 pacientes que tomaban ivabradina al final de estudio, 9 de ellos no realizaban la dosis objetivo siendo la FC ≤ 60 lpm en todos ellos la razón para no titular hasta 7,5mg/12h.

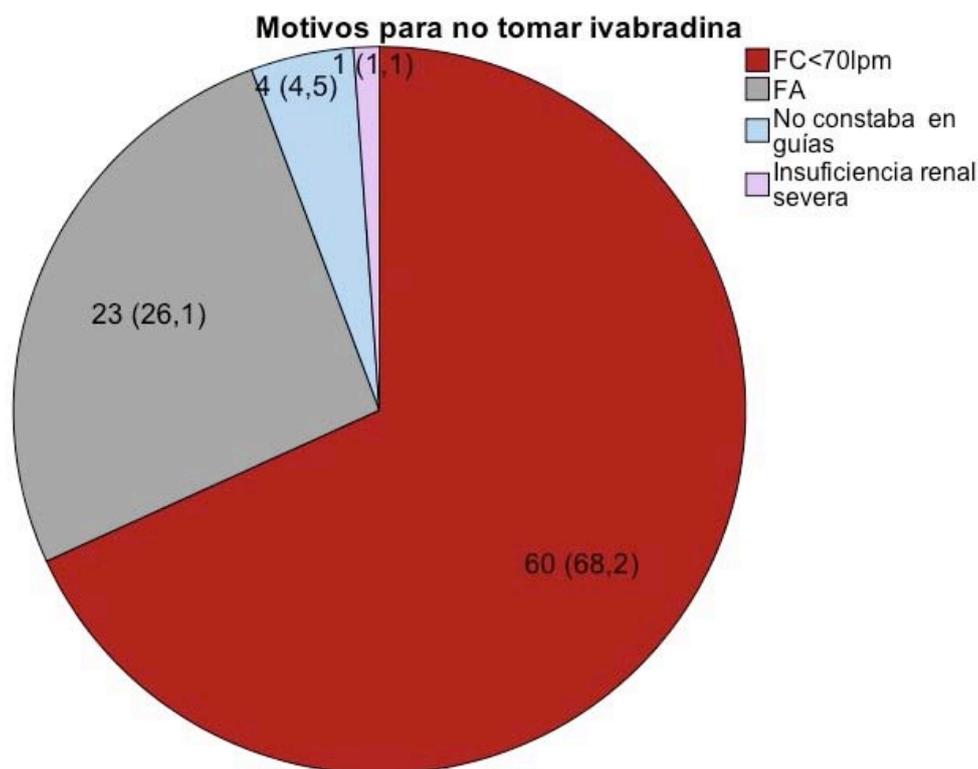


Figura 8. Motivos para no tomar ivabradina Los valores se expresan en números absolutos y porcentajes, n (%).

3. EFECTOS DE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

3.1. Efectos de la optimización del tratamiento farmacológico sobre el remodelado ventricular izquierdo

En 50 (48,1%) pacientes la FEVI en el ecocardiograma de seguimiento era > 35% (Figura 9). Cuando se procedió a comparar el ecocardiograma basal con el ecocardiograma a los 6 meses se observó que la FEVI media había aumentado de forma significativa (26 ± 6 vs 37 ± 11 , respectivamente, $p < 0,001$) y en un 67%, 9% y 28% de los pacientes la FEVI había mejorado ($\geq 5\%$ en valor absoluto),

empeorado ($\geq 5\%$ en valor absoluto) o no se había modificado (variaciones 0-4% en valor absoluto) de forma significativa, respectivamente.

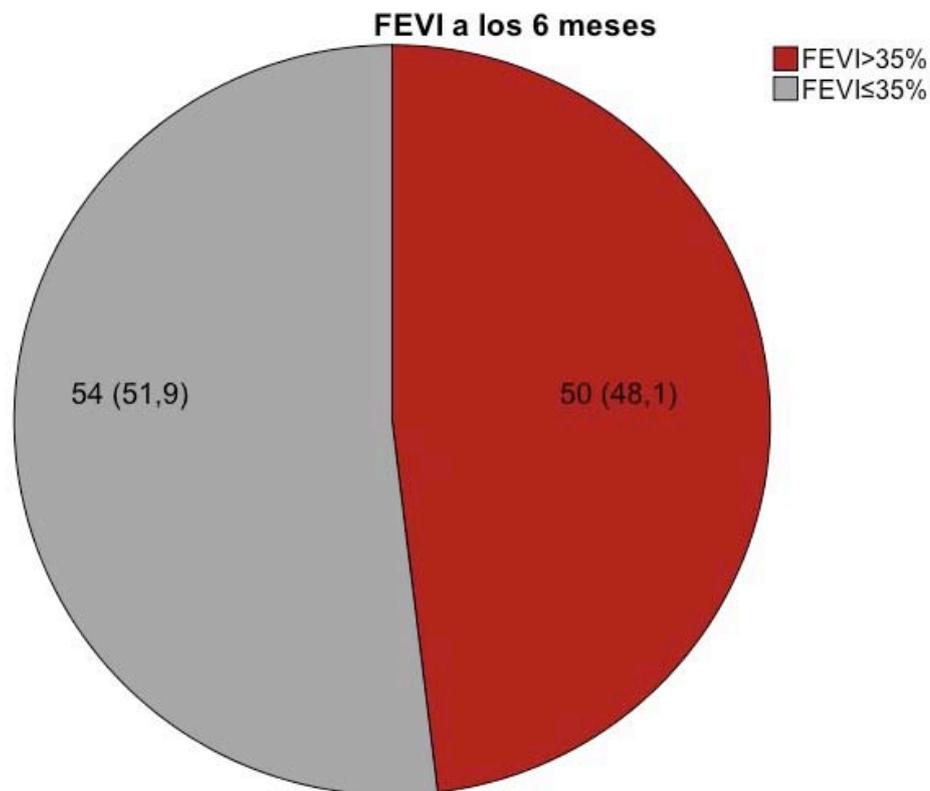


Figura 9. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en el ecocardiograma de seguimiento a los 6 meses. Los valores se expresan en números absolutos y porcentajes, n (%).

Además existía una reducción estadísticamente significativa de los diámetros y volúmenes del VI. En 52 (50%) y en 61 (58,7%) de los pacientes se produjo una reducción marcada ($\geq 15\%$) de los VTDVI y el VTSVI respectivamente. La reducción media en el volumen ventricular fue mayor en el VTSVI (23,2%) que en el VTDVI (15,8%). Existía una correlación negativa estadísticamente significativa entre la variación de la FEVI y la variación del VTDVI ($r=-0,552$, $p<0,001$) y entre la variación de la FEVI y la variación del VTSVI siendo ésta última de mayor magnitud que la anterior ($r=-0,675$, $p<0,001$) (figuras 10 y 11).

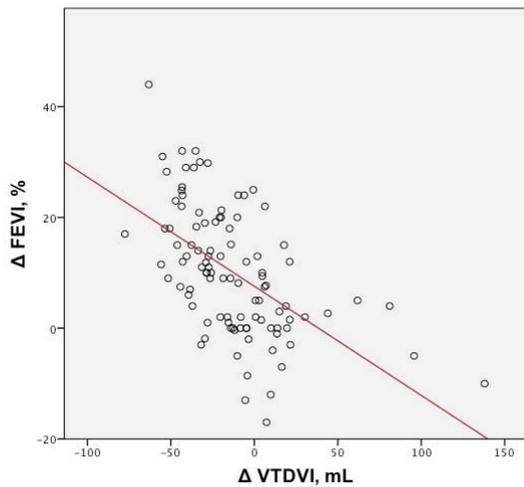


Figura 10. Correlación negativa entre la variación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la variación en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI) entre el ecocardiograma basal y el de los 6 meses tras el inicio del estudio. $r = -0,552$, $p < 0,001$. Cada circunferencia representa un paciente.

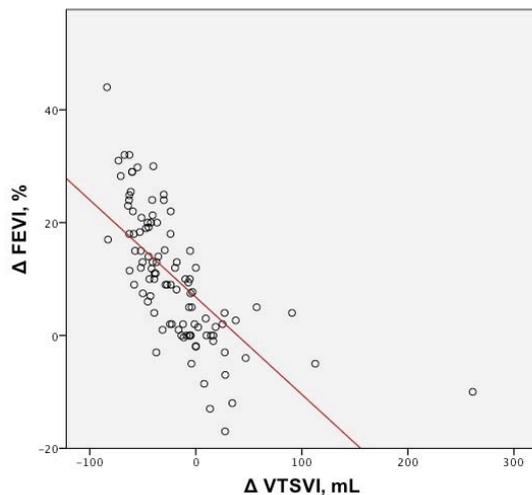


Figura 11. Correlación negativa entre la variación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la variación en el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTSVI) entre el ecocardiograma basal y el de los 6 meses tras el inicio del estudio. $r = -0,675$, $p < 0,001$. Cada circunferencia representa un paciente.

Adicionalmente se produjo una reducción estadísticamente significativa en el grado de IM y en la PSAP. Aunque hubo un incremento significativo de la contracción del VD estimada por el TAPSE, este incremento fue leve (18 ± 4 vs

19±4, p=0,046) y no hubo una disminución significativa del número de pacientes con un TAPSE anormal (≤ 14 mm) (21,2% vs 17,3%, p=0,523).

Las variaciones en el grado de IM estaban correlacionadas positivamente con las variaciones en el VTDVI ($r=0,295$, $p=0,003$) y en el VTSVI ($r=0,308$, $p=0,002$) y negativamente con las variaciones en la FEVI ($r=-0,244$, $p=0,013$) (figuras 12 y 13). Ver tabla 7.

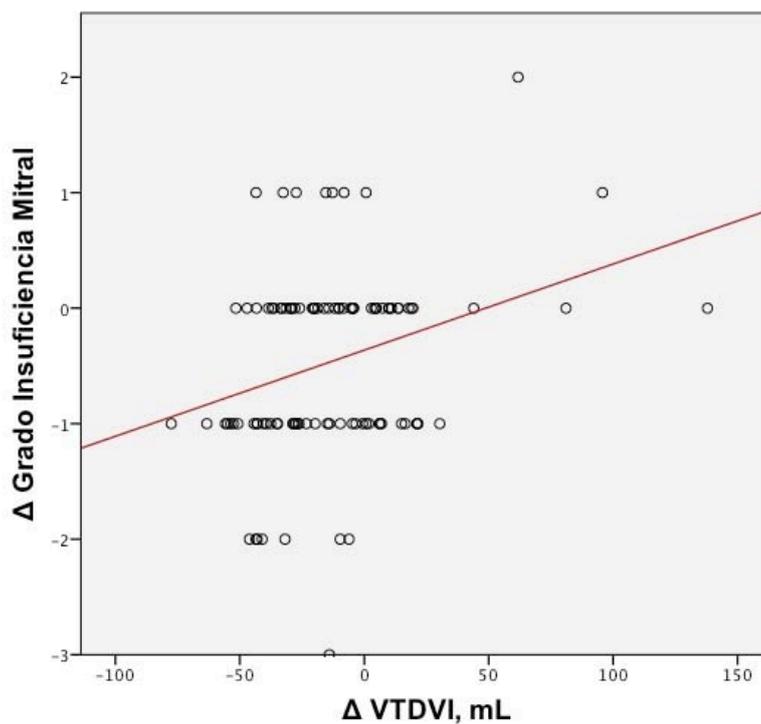


Figura 12. Correlación positiva entre las variaciones en el grado de insuficiencia mitral (IM) y las variaciones en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI) entre el ecocardiograma basal y el de los 6 meses tras el inicio del estudio. $r= 0,295$, $p= 0,003$. Cada circunferencia representa un paciente. La variación en el grado de IM fue obtenida de restar el grado de IM basal al grado de IM a los 6 meses

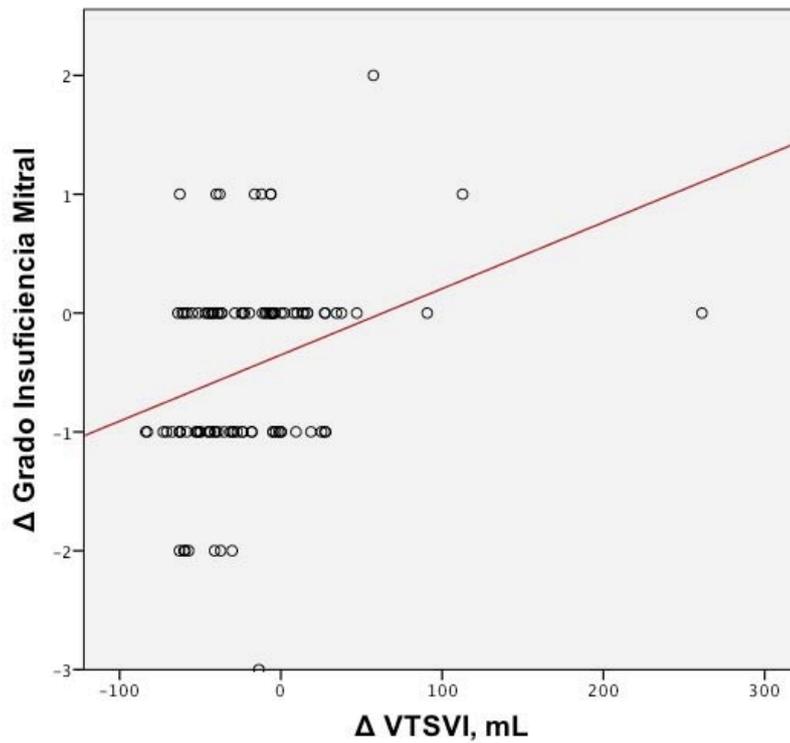


Figura 13. Correlación positiva entre las variaciones en el grado de insuficiencia mitral (IM) y las variaciones en el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTSVI) entre el ecocardiograma basal y el de los 6 meses tras el inicio del estudio. $r = 0,308$, $p = 0,002$. Cada circunferencia representa un paciente. La variación en el grado de IM fue obtenida de restar el grado de IM basal al grado de IM a los 6 meses

Tabla 7. Comparación entre los parámetros de remodelado ventricular izquierdo y otros parámetros ecocardiográficos basal y a los 6 meses.

Variable	Basal	6 meses	Valor de P
DTDVI (mm)	63±7	60±8	<0,001
DTDVI indexado (mm/m ²)	35±5	33±5	<0,001
DTSVI (mm)	52±8	46±9	<0,001
DTSVI indexado (mm/m ²)	29±5	26±6	<0,001
VTDVI (ml), n= 102	171±53	144±60	<0,001
VTDVI indexado (ml/m ²), n=102	95±30	80±32	<0,001
VTSVI (ml), n=102	125±44	96±52	<0,001
VTSVI indexado (ml/m ²), n=102	69±25	53±28	<0,001
FEVI (%)	26±6	37±11	<0,001
Grado de insuficiencia mitral (I-IV)			
Media ± DE	1,9±1,0	1,4±0,9	<0,001
0, n (%)	9 (8,7)	15 (14,4)	<0,001
I, n (%)	30 (28,8)	47 (45,2)	
II, n (%)	37 (35,6)	31 (29,8)	
III, n (%)	24 (23,1)	8 (7,7)	
IV, n (%)	4 (3,8)	3 (2,9)	
TAPSE (mm)			
Media ± DE	18±4	19±4	0,046
TAPSE≤14 mm, n (%)	22 (21,2)	18 (17,3)	0,523
PSAP (mmHg), n=46			
Media ± DE	46±15	38±13	<0,001
PSAP≥40mmHg, n (%)	29 (63)	16 (34,8)	0,001

Los valores se expresan en media ± desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas.
 DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PSAP, presión sistólica de arteria pulmonar; TAPSE, desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspideo; VTDVI, volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI, volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

3.2. Efectos de la optimización del tratamiento farmacológico sobre las variables clínicas

En comparación a la situación basal del paciente, en la visita de seguimiento se observó una mejoría significativa de los síntomas: clase funcional de la NYHA media de 2,18±0,57 vs 1,58±0,63 en la visita basal y en la de seguimiento respectivamente, p<0,001 (figura 14) . Se observó también una importante reducción de la media de consultas a urgencias o ingresos por IC por paciente: 0,70 ± 0,59 vs 0,06 ± 0,273, en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio y en los 6 meses de duración del estudio, respectivamente, p<0,001. Además hubo una disminución del número de pacientes que había consultado a urgencias o ingresado al menos una sola vez por IC: 66 (63,5%) vs 5 (4,8%) en

los 6 meses previos a la inclusión en el estudio y en los 6 meses de duración del estudio, respectivamente, $p < 0,001$. Asimismo hubo una mejoría significativa en la calidad de los pacientes (disminución en la puntuación de MLWHFQ) así como una disminución en la PA y en la FC, tal y como muestra la tabla 8.

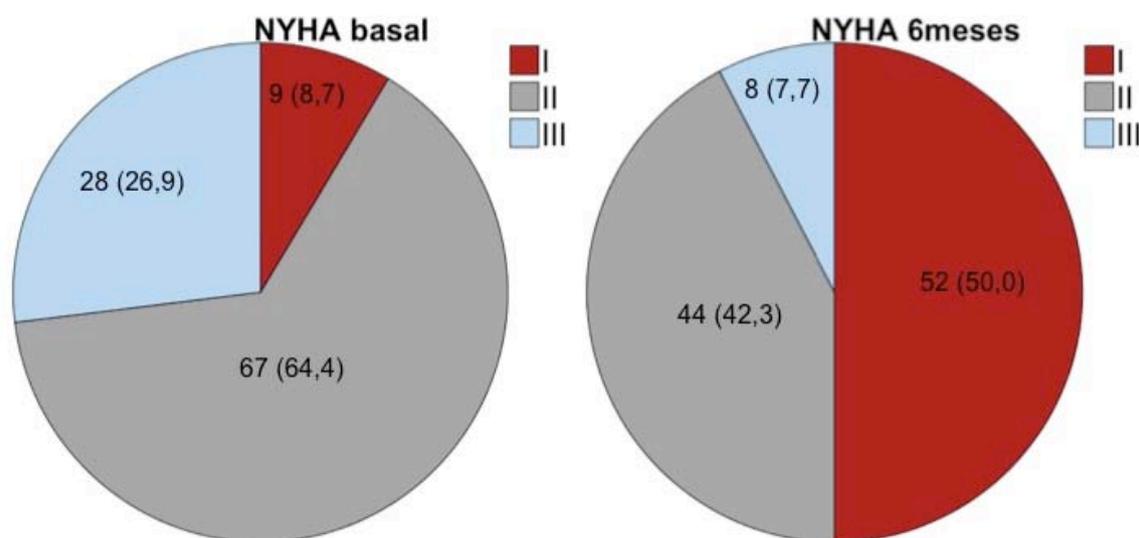


Figura 14. Comparación de la clase funcional de la NYHA basal y a los 6 meses. Se puede observar como basalmente la clase funcional predominante era la II mientras que en el seguimiento era la I. Asimismo se observa una reducción del número de pacientes en clase funcional II y III. Los valores se expresan en números absolutos y porcentajes, n (%). NYHA, New York Heart Association.

Tabla 8. Comparación entre las variables clínicas basales y a los 6 meses.

Variable	Basal	6 meses	Valor de P
Clase funcional NYHA			
Media ± DE	2,18 ± 0,57	1,58 ± 0,63	<0,001
I, n (%)	9 (8,7)	52 (50,0)	<0,001
II, n (%)	67 (64,4)	44 (42,3)	
III, n (%)	28 (26,9)	8 (7,7)	
IV, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Consultas en urgencias o ingresos por IC en los últimos 6 meses ^a			
Media ± DE	0,70 ± 0,59	0,06 ± 0,273	<0,001
N (%)	66 (63,5)	5 (4,8)	<0,001
Puntuación en MLWHFQ	37±23	27 ± 19	<0,001
Frecuencia cardiaca (latidos / minuto)	74±15	62±12	<0,001
Presión arterial			
Sistólica (mmHg)	119±19	109±17	<0,001
Diastólica (mmHg)	70±12	63±12	<0,001

Los valores se expresan en media ± desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas.

^alas consultas a urgencias o ingresos por insuficiencia cardiaca (IC) fueron comparados entre los 6 meses previos a la inclusión del estudio y los 6 meses de duración del estudio.

DE, desviación estándar; IC, insuficiencia cardiaca; MLWHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NYHA, New York Heart Association.

3.3. Efectos de la optimización del tratamiento farmacológico sobre datos analíticos

En la tabla 9 se comparan los datos analíticos basales con los datos analíticos a los 6 meses.

3.3.1. Marcadores biológicos cardiacos

Tras la OTF se observó una reducción estadísticamente significativa del NT-pro-BNP medio (2505±2293 vs 1577±1574 basal y a los 6 meses respectivamente, p<0,001) así como una reducción estadísticamente significativa en el número de pacientes con un valor de NT-pro-BNP anormal [60(95,2) vs 50(79,4) basal y a los 6 meses respectivamente, p<0,001].

En cuanto a la troponina T ultrasensible, aunque no se observó una reducción significativa en el valor medio de la misma (0,021±0,015 vs 0,019±0,016 basal y

a los 6 meses respectivamente, $p=0,159$), sí que se observó un menor número de pacientes con valores elevados tras la OTF [25 (65,8) vs 16(42,1) basal y a los 6 meses respectivamente, $p=0,035$].

Finalmente, no se observó ni una reducción significativa en el valor medio de CK-MB ni una modificación significativa en el número de pacientes con el valor CK-MB elevado, al comparar basalmente y a los 6 meses.

3.3.2. Función renal e ionograma

Tal y como muestra la tabla 9, después de la OTF se observó un aumento ligero de los valores de urea, creatinina y potasio y un descenso ligero en los valores de sodio y el filtrado glomerular.

Tabla 9. Comparación entre los datos analíticos y los marcadores biológicos cardiacos basales y a los 6 meses.

Variable	Basal	6 meses	Valor de P
<i>Función renal y ionograma</i>			
Creatinina, mg/dL	1,20±0,59	1,37±0,83	0,001
Filtrado glomerular, mL/min/1,73m ²			
Media±DE	68±25	61±25	<0,001
<60 mL/min/1,73m ² , n(%)	42 (40,4)	54 (51,9)	0,017
Urea, mg/dL	57±28	72±30	<0,001
Sodio, mmol/L	139±3	137±3	0,037
Potasio, mmol/L	4,4±0,5	4,6±0,4	0,004
<i>Marcadores biológicos cardiacos</i>			
NT-pro-BNP, pg/mL, n=63			
Media ± DE	2505±2293	1577±1574	<0,001
NT-pro-BNP ≥ 300 pg/mL, n (%)	60 (95,2)	50 (79,4)	0,006
Troponina T ultrasensible, µg/L, n=38			
Media ± DE	0,021±0,015	0,019±0,016	0,159
Troponina T ultrasensible ≥ 0,014 µg/L, n (%)	25 (65,8)	16 (42,1)	0,035
CK-MB, µg/L, n=54			
Media ± DE	3,09±2,16	2,89±2,81	0,317
CK-MB > 6,7µg/L en hombres o > 3,8 µg/L en mujeres	3 (5,6)	4 (7,4)	1,000

Los valores se expresan en media ± desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas.

CK-MB, creatin cinasa masa; DE, desviación estándar; FG, filtrado glomerular; NT-pro-BNP, fracción terminal del BNP.

3.4. Efectos de la optimización del tratamiento farmacológico en las indicaciones de desfibrilador automático implantable

Se hicieron dos análisis:

Análisis en base a los pacientes con ecocardiograma a los 6 meses

Este primer análisis se realizó solamente en base a los pacientes con disponibilidad de ecocardiograma basal y a los 6 meses de seguimiento (n=104). Tal y como se muestra en la tabla 10 y en la figura 15 se observó una reducción importante en las indicaciones de DAI: 99(95,2%) vs 45(43,3%) basalmente y a los 6 meses respectivamente, $p < 0,001$. Además no había ningún paciente que no tuviera indicación de DAI basalmente y sí a los 6 meses.

Tabla 10. Comparación de la proporción de pacientes con potencial indicación de DAI en la visita basal e indicación de DAI en la visita de seguimiento a los 6 meses en los pacientes con ecocardiograma basal y a los 6 meses.

			Indicación de DAI en visita 6 meses		Total
			No	Sí	
Indicación potencial de DAI en visita basal	No	Pacientes	5	0	5
		% dentro de indicación potencial de DAI en visita basal	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Indicación de DAI en visita 6 meses	8,5%	0,0%	4,8%
		% del total	4,8%	0,0%	4,8%
	Sí	Pacientes	54	45	99
		% dentro de indicación potencial de DAI en visita basal	54,5%	45,5%	100,0%
% dentro de Indicación de DAI en visita 6 meses		91,5%	100,0%	95,2%	
	% del total	51,9%	43,3%	95,2%	
Total	Pacientes		59	45	104
	% dentro de indicación potencial de DAI en visita basal		56,7%	43,3	100,0%
	% dentro de Indicación de DAI en visita 6 meses		100,0%	100,0%	100,0%
	% del total		56,7%	43,3%	100,0%

DAI, Desfibrilador automático implantable

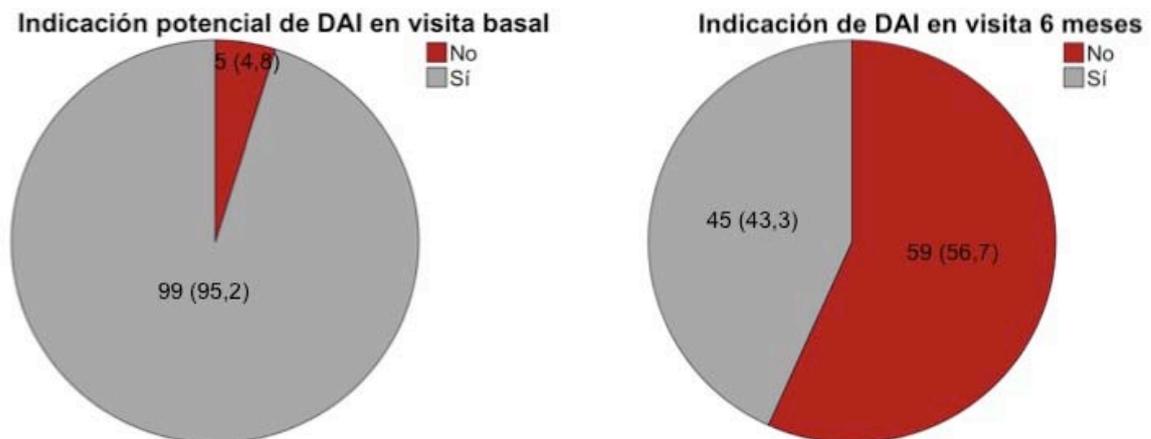


Figura 15. Comparación de la proporción de pacientes con potencial indicación de DAI en la visita basal e indicación de DAI en la visita de seguimiento a los 6 meses. Se puede observar una reducción importante en las indicaciones de DAI tras la OTF. Los valores se expresan en números absolutos y porcentajes. DAI, desfibrilador automático implantable.

Análisis en base al total de pacientes incluidos en el análisis

Este segundo análisis se realizó con el total de pacientes incluidos en el análisis (n=107), es decir incluyendo además a los 3 pacientes que fueron éxitos como que hubieran tenido indicación de DAI a los 6 meses ya que dos de ellos fallecieron de muerte súbita y el tercero falleció por IC al mes de entrar en el estudio y el ecocardiograma durante el ingreso del fallecimiento mostraba una FEVI<35%. De igual manera, y tal y como se muestra en la tabla 11 y en la figura 16, se observó una reducción importante (aunque lógicamente algo menor que en el análisis anterior) en las indicaciones de DAI: 102(95,3%) vs 48(44,9%) basalmente y a los 6 meses respectivamente, $p<0,001$. Al igual que en el análisis anterior no había ningún paciente que no tuviera indicación de DAI basalmente y sí a los 6 meses.

Tabla 11. Comparación de la proporción de pacientes con potencial indicación de DAI en la visita basal e indicación de DAI en la visita de seguimiento a los 6 meses en el total de pacientes incluidos en el análisis.

			Indicación de DAI en visita 6 meses		Total
			No	Sí	
Indicación potencial de DAI en visita basal	No	Pacientes	5	0	5
		% dentro de indicación potencial de DAI en visita basal	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Indicación de DAI en visita 6 meses	8,5%	0,0%	4,7%
		% del total	4,7%	0,0%	4,7%
	Sí	Pacientes	54	48	102
		% dentro de indicación potencial de DAI en visita basal	52,9%	47,1%	100,0%
		% dentro de Indicación de DAI en visita 6 meses	91,5%	100,0%	95,3%
		% del total	50,5%	44,9%	95,3%
Total	Pacientes	59	48	107	
	% dentro de indicación potencial de DAI en visita basal	55,1%	44,9%	100,0%	
	% dentro de Indicación de DAI en visita 6 meses	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	55,1%	44,9%	100,0%	

DAI, desfibrilador automático implantable

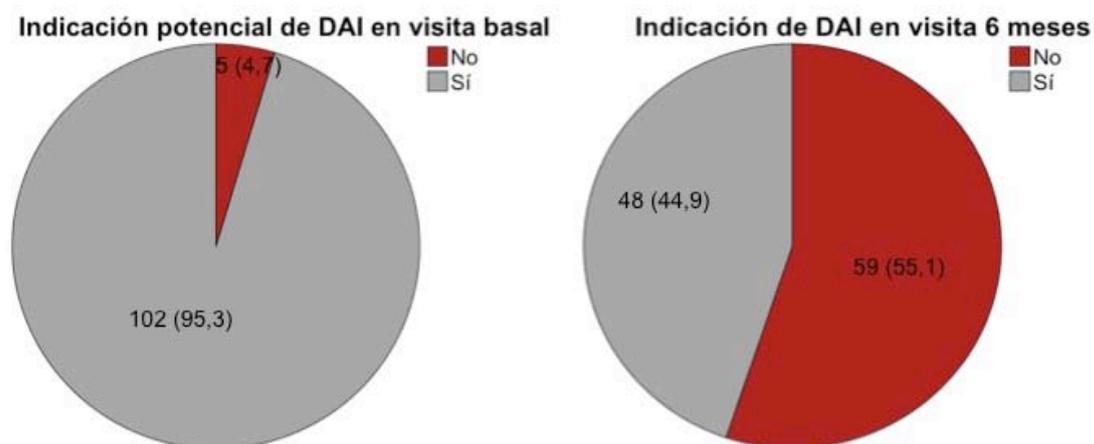


Figura 16. Comparación de la proporción de pacientes con potencial indicación de DAI en la visita basal e indicación de DAI en el total de pacientes analizados. Se puede observar una reducción importante en las indicaciones de DAI tras la OTF. Los valores se expresan en números absolutos y porcentajes. DAI, desfibrilador automático implantable.

4. PREDICTORES UNIVARIADOS DE AUSENCIA DE REMODELADO REVERSO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

4.1. Demográficos y clínicos

En la tabla 12 se exponen las características demográficas y clínicas en función de la ausencia de RRVI a los 6 meses.

En cuanto a las características demográficas, aunque ni la edad ni el sexo se asociaron de forma significativa a la ausencia de RRVI, los pacientes con ausencia de RRVI eran ligeramente mayores respecto a los que presentaron RRVI a los 6 meses (68 ± 11 vs 64 ± 11 , respectivamente, OR 1,029, I.C. 0,994-1,065, $p=0,103$).

Por lo que respecta a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), había una fuerte tendencia de la HTA a ser más prevalente en aquellos pacientes con ausencia de RRVI en comparación a aquellos que presentaron RRVI a los 6

meses [37(68,5%) vs 25(50,0%), respectivamente, OR=2,176, I.C.=0,980-4,835, p=0,056].

Además, se pudo observar una tendencia a mayor prevalencia de vasculopatía periférica [9(16,7%) vs 3(6%), OR=3,133, I.C.=0,797-2,320, p=0,102] y AVC [5(9,3%) vs 0(0,0%), p=0,057] en aquellos pacientes con ausencia de RRVI respecto a los que presentaron RRVI en el seguimiento, respectivamente.

En relación a la etiología de cardiopatía, los pacientes con ausencia de RRVI tenían con más frecuencia una miocardiopatía isquémica en comparación a los pacientes con RRVI a los 6 meses [31(57,4%) vs 13(30,0%) respectivamente, OR=3,145, I.C.=1,398-7,073, p=0,006]. En la tabla 13 se presentan las características de la cardiopatía isquémica en función del RRVI en los pacientes con miocardiopatía isquémica. En esta tabla se puede observar como la presencia de IAM se asoció a ausencia de RRVI (OR=10,909, I.C.= 1,096-108,552, p=0,042), no así la presencia de una oclusión coronaria crónica de forma significativa (OR 1,406, I.C.=0,403-4,910, p=0,593). La revascularización coronaria no se asoció de forma significativa al RRVI (P=NS).

Los pacientes con ausencia de RRVI tenían con más frecuencia una cirugía cardiaca valvular previa que los pacientes con RRVI a los 6 meses [7(13%) vs 1(2,0%) respectivamente, OR=7,298, I.C.=0,865-61,605, p=0,068] aunque no de forma significativa. La FA o el flúter auricular no se asociaron a ausencia de RRVI de forma significativa.

En cuanto a las variables relacionadas con la IC, solamente el tiempo de evolución de la IC (OR= 1,022, I.C.= 1,006-1,038, p=0,006) y la ausencia [0 (0,0%) vs 7 (14,0%), p=0,005] o el menor número de consultas a urgencias en los últimos 6 meses (0 vs 0,14±0,35, p=0,007) se asociaron a la ausencia de RRVI. También el tiempo desde el diagnóstico de la cardiopatía responsable de la IC se asociaba a ausencia de RRVI: OR=1,026, I.C.=1,001-1,012, p=0,026.

En referencia a los datos de la exploración física, los pacientes con ausencia de RRVI tenían un IMC algo menor (aunque no estadísticamente significativo) que los pacientes con RRVI a los 6 meses: 26 ± 4 vs 28 ± 5 Kgr/m² respectivamente, OR 0,927, I.C. 0,848-1,014, $p=0,098$.

Respecto al ECG, el QRS era más ancho en los pacientes con ausencia de RRVI que en los que presentaron RRVI a los 6 meses, tanto en el global de pacientes analizados [138 ± 35 vs 123 ± 33 ms respectivamente, OR=1,013, I.C.=1,002-1,025, $p=0,024$] como en aquellos pacientes que no presentaban estimulación ventricular (QRS intrínseco) [133 ± 33 vs 121 ± 32 ms respectivamente, OR=1,011, I.C.=0,998-1,024, $p=0,085$]. Igualmente, existía mayor número de pacientes con un QRS ancho ($QRS\geq 120$ ms) en los pacientes con ausencia de RRVI que en los pacientes con RRVI a los 6 meses, tanto en el total de pacientes analizados [36 (66,7%) vs 22(44,0%) respectivamente, OR=2,545, I.C.=1,150-5,636, $p=0,021$] como en aquellos pacientes sin estimulación ventricular [30(60,5%) vs 21 (42,9%) respectivamente, OR=2,222, I.C.=0,985-5,012, $p=0,054$]. Además, de los 7 pacientes que presentaban estimulación ventricular en el ECG, 6 de ellos presentaron ausencia de RRVI, $p=0,099$.

Tabla 12. Características demográficas y clínicas basales en función del remodelado reverso del ventrículo izquierdo

Variable	Ausencia de RRVI (n=54)	RRVI (n=50)	OR	I.C. 95%	Valor de P
<i>Características demográficas</i>					
Edad (años)	68 ± 11	64± 11	1,029	0,994-1,065	0,103
Mujer, n (%)	14 (25,9)	14 (28)	0,900	0,378-2,142	0,812
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>					
HTA, n (%)	37 (68,5)	25 (50,0)	2,176	0,980-4,835	0,056
Diabetes Mellitus, n (%)	22 (40,7)	14 (28,0)	1,768	0,777-4,022	0,174
Fumador/a o exfumador/a, n (%)	33 (61,1)	25 (50,0)	1,571	0,721-3,424	0,255
Dislipemia, n (%)	32 (59,3)	28 (56,0)	1,143	0,525-2,490	0,737
<i>Antecedentes no cardiológicos</i>					
Insuficiencia renal, n (%) ^a	25 (46,3)	17 (34,0)	1,673	0,757-3,697	0,203
Hemodiálisis, n (%)	1 (1,9)	2 (4,0)	0,453	0,040-5,154	0,523
EPOC, n (%)	10 (18,5)	10 (20,0)	0,909	0,343-2,411	0,848
SAOS, n (%)	2 (3,7)	5 (10,0)	0,346	0,064-1,872	0,218
Vasculopatía periférica, n (%)	9 (16,7)	3 (6)	3,133	0,797-2,320	0,102
AVC, n (%)	5 (9,3)	0 (0)	NA	NA	0,057 ^p
Antecedente de administración de antraciclinas, n (%)	2 (3,7)	2 (4)	0,923	0,125-6,813	0,937
<i>Antecedentes cardiológicos</i>					
Etiología isquémica, n (%)	31 (57,4)	15 (30,0)	3,145	1,398-7,073	0,006
Cirugía cardíaca valvular, n (%)	7 (13,0)	1 (2,0)	7,298	0,865-61,605	0,068
Portador/a de marcapasos, n (%)	6 (11,1)	2 (4,0)	3,000	0,576-15,614	0,192
<i>Arritmias supraventriculares</i>					
FA o FLA, n (%)	16 (29,6)	10 (20)	1,684	0,680-4,169	0,260
FA o FLA paroxísticos, n (%)	3 (5,6)	1 (2,0)	2,882	0,290-28,660	0,366
FA o FLA permanente, n (%)	13 (24,1)	9 (18,0)	1,444	0,557-3,749	0,450
FA, n (%)	14 (25,9)	10 (20,0)	1,400	0,557-3,521	0,475
FA paroxística, n (%)	2 (3,7)	1 (2,0)	1,885	0,166-21,449	0,610
FA permanente, n (%)	12 (22,2)	9 (18)	1,302	0,49-3,418	0,593
FLA, n (%)	2 (3,7)	0 (0,0)	NA	NA	0,496 ^p
FLA paroxístico, n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)	NA	NA	1,000 ^p
FLA permanente, n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)	NA	NA	1,000 ^p
Clase funcional NYHA	2,22±0,57	2,14±0,572	1,288	0,318-5,219	0,462
Puntuación en MLWHFQ	36±21	34±22	1,006	0,987-1,026	0,553
Tiempo de evolución de IC (meses)	38±52	12±22	1,022	1,006-1,038	0,006
Tiempo de evolución de cardiopatía (meses)	97±151	40±64	1,026	1,001-1012	0,026
<i>Consultas por insuficiencia cardíaca</i>					
Totales					
En urgencias					
Media±DE	0,11±0,32	0,16±0,42	0,696	0,241-2,007	0,502
N (%)	6 (11,1)	7 (14,0)	0,768	0,239-2,463	0,657
Ingresos					
Media±DE	0,87±0,78	0,82±0,63	1,107	0,640-1,917	0,716
N(%)	37 (68,5)	36 (72,0)	0,846	0,364-1,967	0,698
Urgencias o ingresos					
Media±DE	0,98±0,83	0,98±0,68	1,003	0,604-1,664	0,992
N (%)	39 (72,2)	39 (78,0)	0,733	0,299-1,796	0,497
En el último año					
En urgencias					
Media±DE	0,06±0,231	0,14±0,35	0,361	0,088-1,483	0,158
N (%)	3 (5,6)	7 (14,0)	0,361	0,088-1,483	0,158
Ingresos					
Media±DE	0,67±0,58	0,74±0,53	0,786	0,390-1,582	0,500

N (%)	33 (61,1)	35 (70,0)	0,673	0,298–1,522	0,342
Urgencias o ingresos					
Media±DE	0,72±0,63	0,88±0,59	0,651	0,342–1,239	0,191
N (%)	34 (63,0)	38 (76,0)	0,537	0,229–1,259	0,153
En los últimos 6 meses					
Urgencias					
Media±DE	0	0,14±0,35	NA	NA	0,007 ^c
N (%)	0 (0,0)	7 (14,0)	NA	NA	0,005 ^d
Ingresos					
Media±DE	0,61±0,56	0,66±0,51	0,844	0,413–1,729	0,644
N (%)	31 (57,4)	32 (64,0)	0,758	0,344–1,671	0,492
Urgencias o ingresos					
Media±DE	0,61±0,56	0,80±0,61	0,571	0,290–1,123	0,104
N (%)	31 (57,4)	35 (70,0)	0,578	0,257–1,299	0,184
Exploración física					
Peso, Kgr	72±15	77±17	0,983	0,959–1,008	0,182
Superficie corporal, m ²	1,79±0,22	1,84±0,24	0,326	0,060–1,786	0,197
IMC, Kgr/m ²	26±4	28±5	0,927	0,848–1,014	0,098
Talla, cm	1,64±9	166±10	0,980	0,941–1,021	0,333
FC, lpm	74±17	75±14	0,996	0,0971–1,021	0,725
Presión arterial					
Sistólica (mmHg)	117±18	121±19	0,987	0,966–1,008	0,215
Diastólica (mmHg)	70±14	71±12	0,992	0,963–1,022	0,602
Electrocardiograma					
Ritmo sinusal, n (%)	41 (75,9)	41 (82,0)	0,692	0,267–1,797	0,450
Duración del QRS					
Todos los pacientes, media (ms)	138 ± 35	123 ± 33	1,013	1,002–1,025	0,024
QRS intrínseco, n=97					
Número de pacientes	48	49	NA	NA	NA
Media (ms)	133±33	121±32	1,011	0,998–1,024	0,085
QRS estimulado, n=7					
Número de pacientes	6	1	NA	NA	NA
Media (ms)	180±24	180	1,000	0,903–1,108	1,000
QRS≥120ms					
Todos los pacientes, n (%)	36 (66,7)	22 (44,0)	2,545	1,150–5,636	0,021
QRS intrínseco, n=97					
Número de pacientes	48	49	NA	NA	NA
N (%)	30 (62,5)	21 (42,9)	2,222	0,985–5,012	0,054
QRS estimulado					
Número de pacientes	6	1	NA	NA	NA
N (%)	6 (100,0)	1 (100,0)	NA	NA	NA
Tipo de morfología del QRS					
BRI, n (%)	24 (50,0)	18 (36,7)	1,722	0,766–3,875	0,189
BRD, n (%)	5 (10,4)	4 (8,2)	1,308	0,329–5,198	0,703
TICIV, n (%)	1 (2,1)	2 (4,1)	0,500	0,044–5,704	0,577
Estimulada, n (%)	6 (11,1)	1 (2,0)	6,125	0,711–52,798	0,099

Los valores se expresan en media ± desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas. ^a La insuficiencia renal se definió como filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73m². ^b Valor de P obtenido mediante el estadístico F de Fischer. ^c Valor de P obtenido mediante el estadístico T de Student AVC, accidente vascular cerebral; BRD, bloqueo de rama derecha; BRI, bloqueo de rama izquierda; cm, centímetros; DE, desviación estándar; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA, fibrilación auricular; FC, frecuencia cardíaca; FLA, flúter auricular; HTA, hipertensión arterial; IAM, infarto agudo de miocardio; IAMEST, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC, insuficiencia cardíaca; I.C., intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; Kgr, Kilogramo; m², metro cuadrado; lpm, latidos por minuto; mmHg, milímetros de mercurio; NYHA, New York Heart Association; MLWHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NA, No aplicable; OR, Odds ratio; SAOS, síndrome de apnea obstructiva del sueño; RRVl, remodelado reverso del ventrículo izquierdo; TICIV, trastorno inespecífico de la conducción intraventricular.

Tabla 13. Características basales de la cardiopatía isquémica en función del remodelado reverso del ventrículo izquierdo en pacientes con miocardiopatía isquémica.

Variable	Ausencia de RRVI (n=31)	RRVI (n=15)	OR	I.C. 95%	Valor de P
IAM , n (%)	30 (96,8)	11 (73,3)	10,909	1,096-108,552	0,042
Oclusión coronaria crónica, n (%)	15 (48,4)	6 (40,0)	1,406	0,403–4,910	0,593
Revascularización coronaria, n (%)					
Percutánea, n (%)	14 (45,2)	8 (53,3)	0,721	0,209–2,482	0,604
Quirúrgica, n (%)	5 (16,1)	3 (20,0)	0,769	0,157–3,759	0,746
Percutánea y/o quirúrgica, n (%)	14 (45,2)	9 (60,0)	0,549	0,157–1,920	0,348

Los valores se expresan en números absolutos y porcentajes. IAM, infarto agudo de miocardio; OR, odds ratio; I.C., Intervalo de confianza; RRVI, remodelado reverso del ventrículo izquierdo.

4.2. Farmacológicos

En la tabla 14, se muestran las características del TF, destinado o no a la IC, en función del RRVI.

Con respecto al TF para la IC, ni la introducción, ni la titulación, ni la retirada, ni la dosis inicial, ni la dosis a los 6 meses (en cuanto al % de la dosis objetivo y a la proporción de pacientes con el 100% de la dosis objetivo) ni tampoco el incremento del % de dosis de IECA/ ARA-II, BB, AA e ivabradina durante el estudio (de cada uno de los fármacos por separado y del promedio de los 3 primeros y del promedio de todos ellos) se asociaron a la ausencia de RRVI de forma significativa. Los pacientes con ausencia de RRVI tomaban con menos frecuencia ivabradina al inicio del estudio que los pacientes con RRVI, aunque la diferencia no llegaba a la significación estadística: 2(3,7%) vs 7(14,0%) respectivamente, OR 0,236, I.C.=0,047-1,197, p=0,081.

En relación al tratamiento no destinado a la IC, el tratamiento con acenocumarol y también el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) se asociaron de forma no significativa a la ausencia de RRVI.

Tabla 14. Características del tratamiento farmacológico en función del remodelado reverso del ventrículo izquierdo.

Variable	Ausencia de RRVI (n=54)	RRVI (n=50)	OR	I.C. 95%	Valor de P
Fármacos destinados al tratamiento de la IC					
IECA					
Introducción de IECA, n (%)	4(7,4)	2 (4,0)	1,920	0,336 -10,971	0,463
Titulación de IECA, n (%)	27 (50,0)	31 (62,0)	0,613	0,281-1,339	0,220
Retirada de IECA, n (%)	0 (0)	0 (0)	NA	NA	NA
IECA al inicio					
N (%)	35 (64,8)	37 (74,0)	0,647	0,278-1,504	0,312
% de la dosis objetivo, n=77	49±34	45±30	1,004	0,990-1,019	0,540
100 % de la dosis objetivo , n=77, n (%)	10 (26,3)	7 (17,9)	1,633	0,548-4,861	0,378
IECA a los 6 meses					
N (%)	38 (70,4)	39 (78,0)	0,670	0,276-1,628	0,377
% de la dosis objetivo, n=77	84±27	77±33	1,007	0,992-1,023	0,338
100 % de la dosis objetivo, n=77, n (%)	27 (71,1)	25 (64,1)	1,375	0,527-3,586	0,516
IECA al inicio o a los 6 meses, n (%)	38 (70,4)	39 (78,0)	0,670	0,276-1,628	0,377
Incremento del % absoluto de IECA, n=77	35±34	32±34	1,002	0,989-1,015	0,778
ARA-II					
Introducción de ARA-II, n (%)	2 (3,7)	0 (0)	NA	NA	0,496 ^a
Titulación de ARA-II, n (%)	14 (25,9)	8 (16,0)	1,837	0,696-4,850	0,219
Retirada de ARA-II, n (%)	0 (0)	0 (0)	NA	NA	NA
ARA-II al inicio					
N (%)	13 (24,1)	10 (20,0)	1,268	0,499-3,222	0,617
% de la dosis objetivo, n=25	37±19	44±32	0,988	0,955-1,022	0,479
100 % de la dosis objetivo, n=25, n (%)	0 (0)	2 (20,0)	NA	NA	0,150 ^a
ARA-II a los 6 meses					
N (%)	15 (27,8)	10 (20,0)	1,538	0,617-3,836	0,355
% de la dosis objetivo, n=25	80±30	73±30	1,009	0,982-1,037	0,530
100 % de la dosis objetivo, n=25, n (%)	10 (66,7)	5 (50)	2,000	0,388-10,309	0,407
ARA-II al inicio o a los 6 meses, n (%)	15 (27,8)	10 (20,0)	1,538	0,617-3,836	0,355
Incremento del % absoluto de ARA-II, n=25	43±29	29±42	1,013	0,988-1,038	0,306
IECA o ARA-II					
Introducción de IECA o ARA-II, n(%)	6 (11,1)	2 (4,0)	3,000	0,576-15,614	0,192
Titulación de IECA o ARA-II, n (%)	41 (75,9)	39 (78,0)	0,890	0,356-0,221	0,802
Retirada de IECA o ARA-II, n(%)	0 (0)	0 (0)	NA	NA	NA
IECA o ARA-II al inicio, n (%)					
N (%)	48 (88,9)	47 (94,0)	0,511	0,121-2,162	0,361
% de la dosis objetivo	45±31	44±30	1,001	0,989-1,014	0,845
100 % de la dosis objetivo, n (%)	10 (18,5)	9 (18)	1,035	0,382-2,803	0,945
IECA o ARA-II a los 6 meses, n(%)					
N (%)	53 (98,1)	49 (98,0)	1,082	0,066-17,767	0,956
% de la dosis objetivo	81±30	75±34	1,007	0,994-1,019	0,295
100 % de la dosis objetivo, n (%)	37 (68,5)	30 (60,0)	1,451	0,648-3,249	0,365
IECA o ARA-II al inicio o a los 6 meses, n(%)	53 (98,1)	49 (98,0)	1,082	0,066-17,767	0,956
Incremento del % absoluto de IECA o ARA-II	36±33	31±35	1,005	0,993-1,016	0,422
Betabloqueantes					
Introducción de BB, n (%)	5 (9,3)	2 (4,0)	2,499	0,453-13,238	0,298
Titulación de BB, n (%)	49 (90,7)	48 (96,0)	0,408	0,076-2,207	0,298

Retirada de BB, n (%)	0 (0)	0 (0)	NA	NA	NA
BB al inicio					
N (%)	49 (90,7)	48 (96,0)	0,408	0,076–2,207	0,298
% de la dosis objetivo	34±26	34±21	1,000	0,984–1,017	0,974
100 % de la dosis objetivo, n (%)	5 (9,3)	4 (8,0)	1,173	0,297–4,641	0,820
BB a los 6 meses					
N (%)	54 (100)	50 (100,0)	NA	NA	NA
% de la dosis objetivo	86±26	87±25	0,998	0,983–1,014	0,819
100 % de la dosis objetivo, n (%)	41 (75,9)	38 (76,0)	0,996	0,405–2,450	0,993
BB al inicio o a los 6 meses, n (%)	54 (100)	50 (100,0)	NA	NA	NA
Incremento del % absoluto de BB	52±34	53±32	0,999	0,987–1,011	0,839
Antagonistas de la aldosterona					
Introducción de AA, n (%)	17 (31,5)	15 (30,0)	1,072	0,466–2,469	0,556
Titulación de AA, n (%)	33 (61,1)	29 (58,0)	1,138	0,520–2,492	0,747
Retirada de AA, n (%)	1 (1,9)	0 (0)	NA	NA	1,000 ^a
AA al inicio					
N (%)	32 (59,3)	31 (62)	0,891	0,405–1,960	0,775
% de la dosis objetivo	49±44	48±43	1,001	0,992–1,010	0,896
100 % de la dosis objetivo, n (%)	20 (37,0)	17 (34,0)	1,142	0,511–2,553	0,747
AA a los 6 meses, n (%)					
N (%)	48 (88,9)	46 (92,0)	0,696	0,184–2,626	0,592
% de la dosis objetivo	81±37	77±35	1,003	0,992–1,014	0,571
100 % de la dosis objetivo, n (%)	42 (77,8)	33 (66,0)	1,803	0,757–4,296	0,183
AA al inicio o a los 6 meses, n (%)	49 (90,7)	46 (92,0)	0,852	0,215–3,370	0,820
Incremento del % absoluto de AA	32±49	30±46	1,001	0,993–1,009	0,755
Ivabradina					
Introducción de ivabradina, n (%)	5 (9,3)	5 (10,0)	0,918	0,249–3,383	0,820
Titulación de ivabradina, n (%)	5 (9,3)	6 (12,0)	0,748	0,213–2,624	0,651
Retirada de ivabradina, n (%)	1 (1,9)	2 (4,0)	0,453	0,040–5,154	0,523
Ivabradina al inicio, n (%)					
N (%)	2 (3,7)	7 (14,0)	0,236	0,047–1,197	0,081
% de la dosis objetivo	2±12	10±25	0,979	0,956–1,002	0,077
100 % de la dosis objetivo, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	NA	NA	0,481 ^a
Ivabradina a los 6 meses, n (%)					
N (%)	6 (11,1)	10 (20,0)	0,500	0,167–1,496	0,215
% de la dosis objetivo	8±25	17±35	0,991	0,978–1,004	0,181
100 % de la dosis objetivo, n (%)	2 (3,7)	5 (10,0)	0,346	0,064–1,872	0,218
Ivabradina al inicio o a los 6 meses, n (%)	7 (13)	12 (24)	0,472	0,169–1,315	0,151
Incremento del % absoluto de ivabradina	6±26	7±31	0,999	0,986–1,013	0,929
IECAS / ARA II, BB, y AA					
% de la dosis objetivo de los 3 fármacos al inicio	42±20	42±18	1,000	0,980–1,020	0,998
% de la dosis objetivo de los 3 fármacos a los 6 meses	83±19	80±19	1,010	0,989–1,030	0,356
100 % de la dosis objetivo de los 3 fármacos a los 6 meses, n (%)	24 (44,4)	15 (30,0)	1,867	0,831–4,191	0,130
Incremento del % absoluto de la dosis objetivo de los 3 fármacos	40±25	38±26	1,004	0,988–1,019	0,642
IECAS / ARA II, BB, AA e ivabradina					
% de la dosis objetivo de los 4 fármacos al inicio	32±15	34±16	0,995	0,970–1,020	0,677
% de la dosis objetivo de los 4 fármacos a los 6 meses	64±14	64±17	1,002	0,976–1,028	0,906
100 % de la dosis objetivo de los 4 fármacos a los 6 meses, n (%)	1 (1,9)	2 (4,0)	0,453	0,040–5,154	0,523
Incremento del % absoluto de la dosis objetivo de los 4 fármacos	32±20	30±21	1,004	0,985–1,023	0,688
Diuréticos no antialdosterónicos					

Diuréticos de asa					
Al inicio, n (%)	39 (72,2)	40 (80,0)	0,650	0,261–1,621	0,355
A los 6 meses, n (%)	40 (74,1)	36 (72,0)	1,111	0,467–2,644	0,812
Diuréticos tiazídicos					
Al inicio, n (%)	3 (5,6)	1 (2,0)	2,882	0,290–28,660	0,366
A los 6 meses, n (%)	2 (3,7)	4 (8,0)	0,442	0,077–2,528	0,359
Diuréticos de asa y tiazídicos					
Al inicio, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	NA	NA	0,481 ^a
A los 6 meses, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	NA	NA	1,000 ^a
Diuréticos de asa o tiazídicos					
Al inicio, n(%)	42 (77,8)	40 (80,0)	0,875	0,340–2,250	0,782
A los 6 meses, n(%)	42 (77,8)	39 (78,0)	0,987	0,391–2,494	0,978
Administración de diurético iv en la UIC, n (%)	4 (7,4)	1 (2,0)	3,920	0,423–36,326	0,229
Otros fármacos para la insuficiencia cardiaca					
Digoxina					
Al inicio, n(%)	4 (7,4)	7 (14,0)	0,491	0,135–1,793	0,282
A los 6 meses, n(%)	5 (9,3)	5 (10,0)	0,918	0,249–3,383	0,898
Hidralazina					
Al inicio, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	NA	NA	0,481 ^a
A los 6 meses, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	NA	NA	0,481 ^a
Nitratos, n (%)					
Al inicio, n(%)	6 (11,1)	7 (14,0)	0,768	0,239–2,463	0,657
A los 6 meses, n(%)	6 (11,1)	7 (14,0)	0,768	0,239–2,463	0,657
Hidralazina + dinitrato de isosorbida					
Al inicio, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	NA	NA
A los 6 meses, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	NA	NA
Ferrotterapia, n (%)					
Ferrotterapia iv, n (%)	3 (5,6)	1 (2,0)	2,882	0,290–28,660	0,366
Ferrotterapia vo, n (%)	4 (7,4)	2 (4,0)	1,920	0,336–10,971	0,463
Eritropoyetina, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	NA	NA	0,481 ^a
Fármacos no destinados al tratamiento de la IC					
Acenocumarol, n (%)	18 (33,3)	9 (18,0)	2,278	0,911–5,698	0,078
Antiagregantes, n (%)	28 (51,9)	17 (34,0)	2,090	0,947–4,616	0,068
AAS, n (%)	27 (50,0)	17 (34,0)	1,941	0,879–4,285	0,101
Clopidogrel, n (%)	4 (7,4)	0 (0,0)	NA	NA	0,119 ^a
Doxazosina					
Al inicio, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	NA	NA
A los 6 meses, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	NA	NA	0,481 ^a
Calcioantagonistas					
Al inicio, n (%)	3 (5,6)	3 (6,0)	0,922	0,177–4,792	0,923
A los 6 meses, n (%)	0 (0,0)	2 (4,0)	NA	NA	0,229 ^a
Amiodarona, n (%)	2 (3,7)	1 (2,0)	1,885	0,166–21,449	0,610
Ranolazina, n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)	NA	NA	1,000 ^a
Estatinas, n (%)	34 (63,0)	31 (62,0)	1,042	0,471–2,306	0,919
Antidiabéticos orales, n (%)	13 (24,1)	7 (14,0)	1,948	0,707–5,367	0,197
Insulina, n (%)	11 (20,4)	8 (16,0)	1,343	0,492–3,669	0,565

Los valores se expresan en media \pm desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas.

En la mayoría de fármacos se especifica el tratamiento al inicio del estudio (basal) y al final de la titulación. En los que no se especifica, el fármaco era tomado al inicio del estudio y durante toda la duración del mismo excepto los cuatro pacientes que recibieron ferrotterapia iv y el paciente que recibió eritropoyetina, que se administraron a lo largo de la duración del estudio.

^a = Valor de P obtenido mediante el estadístico F de Fischer

AA, antagonistas de la aldosterona; AAS, ácido acetilsalicílico; ARA II, antagonistas de los receptores AT₁ de angiotensina II; BB, betabloqueante; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IV, intravenosa; NA, no aplicable; UIC, unidad de insuficiencia cardiaca; VO, vía oral.

4.3. Analíticos

En la tabla 15, se comparan los datos analíticos (incluidos los marcadores biológicos cardíacos) en función de la presencia o no de RRVI.

No hubo ningún dato analítico que se asociara a la ausencia de RRVI de forma significativa, incluso en los marcadores biológicos cardíacos. Los niveles de potasio eran mayores en los pacientes con ausencia de RRVI en comparación a los que presentaron RRVI durante el seguimiento ($4,50 \pm 0,42$ vs $4,34 \pm 0,51$ mmol/L respectivamente, OR=2,096, I.C.=0,881-4,982, $p=0,109$) pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Asimismo, los niveles de colesterol eran algo inferiores en los pacientes sin RRVI en comparación a los que presentaron RRVI pero también en este caso las diferencias no eran estadísticamente significativas: 172 ± 50 vs 188 ± 45 mg/dL, OR=0,993, I.C.=0,984-1,002, $p=0,109$. No existía una elevación de los niveles de Troponina-T ultrasensible basales más frecuentemente en los pacientes con ausencia de RRVI en comparación a los que se observó RRVI (17(60,7%) vs 19(63,3%) respectivamente, OR=0,895, I.C.=0,310-2,586, $p=0,837$). Los niveles de NT-pro-BNP no eran significativamente más altos en los pacientes con ausencia de RRVI a los 6 meses con respecto a los que presentaron RRVI: 4460 ± 12567 vs 2833 ± 3541 pg/mL respectivamente, OR=1,002, I.C.= 0,996–1,007, $p=0,468$.

Tabla 15. Datos analíticos basales en función del remodelado reverso del ventrículo izquierdo.

Variable	Ausencia de RRVI (n=54)	RRVI (n=50)	OR	I.C. 95%	Valor de P
Hemoglobina, gr/dL	13,5±1,8	13,7±1,6	0,919	0,727–1,163	0,482
Glucosa, mg/dL	118±43	112±36	1,004	0,994–1,014	0,444
Urea, mg/dL	59±26	54±30	1,006	0,992–1,021	0,390
Creatinina, mg/dL	1,23±0,63	1,18±0,63	1,128	0,601–2,116	0,708
FG, mL/min/1,73m ²					
Media ± DE	66±25	70±24	0,994	0,978–1,010	0,447
FG < 60 mL/min/1,73m ² , n (%)	25 (46,3)	17 (34,0)	1,673	0,757–3,697	0,203
Sodio, mmol/L	139±3	139±3	1,034	0,903–1,183	0,630
Potasio, mmol/L	4,50±0,42	4,34±0,51	2,096	0,881–4,982	0,094
Colesterol total, mg/dL	172±50	188±45	0,993	0,984–1,002	0,109
Trop-T ultrasensible, µg/, n=58					
Media±DE	0,210±0,172	0,205±0,132	1,027 ^a	0,729–1,448	0,878
Trop-T ultrasensible≥0,014µg/L, n (%)	17 (60,7)	19 (63,3)	0,895	0,310–2,586	0,837
NT-pro-BNP, pg/mL, n= 86					
Media±DE	4460±12567	2833±3541	1,002 ^b	0,996–1,007	0,468
NT-pro-BNP≥300 pg/mL, n (%)	41 (95,3)	40 (93)	1,537	0,244–9,695	0,647
CK-MB, µg/L, n=84					
Media±DE	3,38±2,51	2,92±1,32	1,136	0,890–1,450	0,307
CK-MB > 6,7µg/L en hombres o > 3,8µg/L en mujeres n (%)	4 (9,5)	2 (4,8)	2,105	0,364–12,169	0,406

Los valores se expresan en media ± desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas.

^a odds ratio de 0,01 µg/L de troponina.

^b odds ratio de 100 pg / mL de NT-pro-BNP o BNP.

CK-MB, creatin cinasa masa elevada; DE, desviación estándar; FG, filtrado glomerular; I.C., Intervalo de confianza; NA, No aplicable; NT-pro-BNP, fracción terminal del péptido cerebral natriurético; OR, odds ratio; RRVI, remodelado reverso del ventrículo izquierdo, Trop-T, troponina T

4.4. Ecocardiográficos

Los pacientes en los que se observó ausencia de RRVI presentaban diámetros y volúmenes telediastólicos y telesistólicos mayores de forma significativa que los pacientes que presentaron RRVI, tal y como se muestra en la tabla 16. Ni la FEVI ni el grado de IM basales influían en el RRVI a los 6 meses. Los pacientes con ausencia de RRVI a los 6 meses tenían una PSAP basal ligeramente superior que los pacientes que presentaron RRVI: 47±16 vs 40±11 mmHg respectivamente, OR=1,033, I.C.=0,996–1,070, p=0,079. Los valores de TAPSE basales ≤ 14mm eran más frecuentes en los pacientes con ausencia de RRVI que en los pacientes con RRVI: 16(29,6%) vs 6(12,0%) respectivamente, OR=3,088, I.C.=1,098-8,682, p=0,033.

Tabla 16. Características basales ecocardiográficas en función del remodelado reverso del ventrículo izquierdo

Variable	Ausencia de RRVI (n=54)	RRVI (n=50)	OR	I.C. 95%	Valor de P
FEVI, %	26±6	26±5	0,989	0,923 – 1,060	0,751
DTDVI, mm	65±7	60±5	1,119	1,042 – 1,201	0,002
DTDVI indexado, mm/m ²	37±5	33±4	1,199	1,078 – 1,332	0,001
DTSVI, mm	55±8	50±7	1,093	1,033 – 1,157	0,002
DTSVI indexado, mm/m ²	31±5	27±5	1,164	1,062 – 1,276	0,001
VTDVI, ml, n= 103	182±58	158±45	1,009	1,001 – 1,017	0,029
VTDVI indexado, ml/m ² , n=103	103±33	85±23	1,023	1,007 – 1,040	0,004
VTSVI, ml, n=103	133±49	116±37	1,009	1,000 – 1,019	0,063
VTSVI indexado, ml/m ² , n=103	75±28	63±19	1,023	1,004 – 1,042	0,016
Grado de insuficiencia mitral (I-IV)	1,8±1,0	1,9±1,0	0,901	0,612 – 1,326	0,597
PSAP, mmHg, n=66					
Media±DE	47±16	40±11	1,033	0,996 – 1,070	0,079
PSAP ≥ 40mmHg, n (%)	21 (58,3)	16 (53,3)	1,225	0,461 – 3,252	0,684
TAPSE, mm					
Media±DE	17,2±4,7	18,9±4,1	0,918	0,837 – 1,006	0,067
TAPSE ≤ 14 mm, n (%)	16 (29,6)	6 (12,0)	3,088	1,098 – 8,682	0,033

Los valores se expresan en media ± desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas.

DE, desviación estándar; DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PSAP, presión sistólica de arteria pulmonar; TAPSE, desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo; VTDVI, volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI, volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

En la tabla 17, se muestran los predictores univariados de ausencia de RRVI.

Tabla 17. Predictores univariados de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo

Variable	Ausencia de RRVI (n=54)	RRVI (n=50)	OR	I.C. 95%	Valor de P
Clínicos					
Etiología isquémica, n (%)	31 (57,4)	15 (30,0)	3,145	1,398-7,073	0,006
IAM ^a , n=46, n (%)	30 (96,8)	11 (73,3)	10,909	1,096-108,552	0,042
Tiempo de evolución de IC (meses)	38±52	12±22	1,022	1,006-1,038	0,006
Tiempo de evolución de cardiopatía (meses)	97±151	40±64	1,026	1,001-1012	0,026
Consultas a urgencias por IC en los últimos 6 meses					
Media±DE	0	0,14±0,35	NA	NA	0,007 ^b
N (%)	0 (0,0)	7 (14,0)	NA	NA	0,005 ^c
Duración QRS (ms)					
Media±DE	138 ± 35	123 ± 33	1,013	1,002-1,025	0,024
QRS≥120ms	36 (66,7)	22 (44,0)	2,545	1,150-5,636	0,021
Ecocardiográficos					
DTDVI, mm	65±7	60±5	1,119	1,042 – 1,201	0,002
DTDVI indexado, mm/m ²	37±5	33±4	1,199	1,078 – 1,332	0,001
DTSVI, mm	55±8	50±7	1,093	1,033 – 1,157	0,002
DTSVI indexado, mm/m ²	31±5	27±5	1,164	1,062 – 1,276	0,001
VTDVI, ml, n= 103	182±58	158±45	1,009	1,001 – 1,017	0,029
VTDVI indexado, ml/m ² , n=103	103±33	85±23	1,023	1,007 – 1,040	0,004
VTSVI indexado, ml/m ² , n=103	75±28	63±19	1,023	1,004 – 1,042	0,016
TAPSE ≤ 14 mm, n (%)	16 (29,6)	6 (12,0)	3,088	1,098 – 8,682	0,033

Los valores se expresan en media ± desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas.

^a Proporciones calculadas a partir de los pacientes con etiología isquémica solamente (n=46)

^b Valor de P obtenido mediante el estadístico T de Student

^c Valor de P obtenido mediante el estadístico F de Fischer

DE, desviación estándar, DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC, insuficiencia cardíaca PSAP, presión sistólica de arteria pulmonar; TAPSE, desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; VTDVI, volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI, volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

5. PREDICTORES UNIVARIADOS DE AUSENCIA DE RESPUESTA A LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se presentan a continuación los predictores univariados de ausencia de respuesta a la OTF, definida como FEVI ≤ 35% en el ecocardiograma de seguimiento o muerte de causa cardiovascular durante el seguimiento. Son resultados muy similares a los obtenidos en el apartado anterior (*ver Resultados, apartado 4. Predictores univariados de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo, p. 92*) ya que solamente se incluyen tres pacientes más: los

tres pacientes fallecidos (de muerte cardiovascular) durante el seguimiento, como no respondedores a la OTF.

5.1. Demográficos y clínicos

En la tabla 18 se exponen las características demográficas y clínicas en función de la ausencia de respuesta a la OTF a los 6 meses.

En cuanto a las características demográficas, aunque ni la edad ni el sexo se asociaron de forma significativa a la ausencia de respuesta a la OTF, los pacientes con ausencia de respuesta a la OTF eran ligeramente mayores respecto a los que sí la presentaron (68 ± 11 vs 64 ± 11 , respectivamente, OR 1,026, I.C. 0,992-1,062, $p=0,132$).

Por lo que respecta a los FRCV, había una fuerte tendencia de la HTA a ser más prevalente en aquellos pacientes con ausencia de respuesta a la OTF en comparación a aquellos que presentaron respuesta a la OTF a los 6 meses [39(68,4%) vs 25(50,0%), respectivamente, OR=2,167, I.C.=0,986-4,759, $p=0,056$]. Había más proporción de diabéticos en los no respondedores respecto a los respondedores aunque no de forma significativa: 42,0% vs 28,0% respectivamente, OR=1,870, I.C.=0,831-4,208, $p=0,130$.

Además, se pudo observar una tendencia a mayor prevalencia de vasculopatía periférica [10(17,5%) vs 3(6%), OR=3,333, I.C.=0,862-12,885, $p=0,081$] y AVC [5(8,8%) vs 0(0,0%), $p=0,059$] en aquellos pacientes con ausencia de respuesta a la OTF respecto a los que presentaron respuesta a la OTF en el seguimiento, respectivamente.

En relación a la etiología de la cardiopatía, los pacientes con ausencia de respuesta a la OTF tenían con más frecuencia una miocardiopatía isquémica en comparación a los pacientes con respuesta a la OTF a los 6 meses [33(57,9%) vs 15(30,0%) respectivamente, OR=3,208, I.C.=1,440-7,151, $p=0,004$]. En la tabla 19 se presentan las características de la cardiopatía isquémica en función

de la respuesta a la OTF en los pacientes con miocardiopatía isquémica. En esta tabla se puede observar como la presencia de IAM se asoció a ausencia de respuesta a la OTF (OR=11,336, I.C.= 1,171-115,587, p=0,036), no así la presencia de una oclusión coronaria crónica de forma significativa (OR 1,594, I.C.=0,462-5,497, p=0,461). La revascularización coronaria no se asoció de forma significativa a la respuesta a la OTF (P=NS).

Los pacientes con ausencia de respuesta a la OTF tenían con más frecuencia una cirugía cardíaca valvular previa que los pacientes que presentaron dicha respuesta [8(14%) vs 1(2,0%) respectivamente, OR=8,000, I.C.=0,964-66,398, p=0,054] aunque no de forma significativa. La FA o el flúter auricular no se asociaron a ausencia de respuesta a la OTF de forma significativa.

En cuanto a las variables relacionadas con la IC, solamente el tiempo de evolución de la IC (OR= 1,022, I.C.= 1,007-1,038, p=0,004) y la ausencia [0 (0,0%) vs 7 (14,0%), p=0,004] o el menor número de consultas a urgencias en los últimos 6 meses (0 vs 0,14±0,35, p=0,007) se asociaron a la ausencia de respuesta a la OTF. También el tiempo desde el diagnóstico de la cardiopatía responsable de la IC se asoció a la ausencia de respuesta a la OTF: OR=1,026, I.C.=1,001-1,012, p=0,014.

En referencia a los datos de la exploración física, los pacientes con ausencia de respuesta a la OTF tenían un IMC algo menor (aunque no estadísticamente significativo) que los pacientes con respuesta a la OTF a los 6 meses: 27±4 vs 28±5 Kgr/m² respectivamente, OR 0,933, I.C. 0,855-1,019, p=0,122.

Respecto al ECG, el QRS era más ancho en los pacientes con ausencia de respuesta a la OTF que en los que presentaron respuesta a la OTF a 6 meses, tanto en el global de pacientes analizados [137±35 vs 123±33 ms respectivamente, OR=1,013, I.C.=1,001-1,024, p=0,030] como en aquellos pacientes que no presentaban estimulación ventricular (QRS intrínseco) [132±34 vs 121±32 ms respectivamente, OR=1,010, I.C.=0,998-1,023, p=0,099]. Igualmente, existía mayor número de pacientes con un QRS ancho (QRS≥120

ms) en los pacientes con ausencia de respuesta a la OTF que en los pacientes con respuesta a la OTF a los 6 meses, tanto en el total de pacientes analizados [37 (64,9%) vs 22(44,0%) respectivamente, OR=2,355, I.C.=1,080-5,134, p=0,031] como en aquellos pacientes sin estimulación ventricular [31(60,8%) vs 21 (42,9%) respectivamente, OR=2,067, I.C.=0,931-4,588, p=0,074]. Además, de los 7 pacientes que presentaban estimulación ventricular en el ECG, 6 de ellos presentaron ausencia de RRVI, p=0,111.

Tabla 18. Características demográficas y clínicas basales en función de la respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico

Variable	Ausencia de respuesta a la OTF(n=57)	Respuesta a la OTF (n=50)	OR	I.C. 95%	Valor de P
<i>Características demográficas</i>					
Edad (años)	68±11	64± 11	1,026	0,992-1,062	0,132
Mujer, n (%)	14 (24,6)	14 (28)	0,837	0,353-1,984	0,687
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>					
HTA, n (%)	39 (68,4)	25 (50,0)	2,167	0,986-4,759	0,054
Diabetes Mellitus, n (%)	24 (42,0)	14 (28,0)	1,870	0,831-4,208	0,130
Fumador/a o exfumador/a, n (%)	35 (61,4)	25 (50,0)	1,591	0,737-3,433	0,237
Dislipemia, n (%)	33 (57,9)	28 (56,0)	1,080	0,502-2,326	0,843
<i>Antecedentes no cardiológicos</i>					
Insuficiencia renal, n (%) ^a	25 (43,9)	17 (34,0)	1,517	0,692-3,325	0,298
Hemodiálisis, n (%)	1 (1,8)	2 (4,0)	0,429	0,038-4,874	0,495
EPOC, n (%)	11 (19,3)	10 (20,0)	0,957	0,368-2,487	0,927
SAOS, n (%)	2 (3,5)	5 (10,0)	0,327	0,061-1,767	0,194
Vasculopatía periférica, n (%)	10 (17,5)	3 (6)	3,333	0,862-12,885	0,081
AVC, n (%)	5 (8,8)	0 (0)	NA	NA	0,059 ^b
Antecedente de administración de antraciclinas, n (%)	2 (3,5)	2 (4)	0,873	0,118-6,435	0,894
<i>Antecedentes cardiológicos</i>					
Etiología isquémica, n (%)	33 (57,9)	15 (30,0)	3,208	1,440-7,151	0,004
Cirugía cardíaca valvular, n (%)	8 (14,0)	1 (2,0)	8,000	0,964-66,398	0,054
Portador/a de marcapasos, n (%)	6 (10,5)	2 (4,0)	2,824	0,543-14,675	0,217
<i>Arritmias supraventriculares</i>					
FA o FLA, n (%)	18 (31,6)	10 (20)	1,846	0,758-4,496	0,177
FA o FLA paroxísticos, n (%)	3 (5,3)	1 (2,0)	2,722	0,274-27,043	0,393
FA o FLA permanente, n (%)	15 (26,3)	9 (18,0)	1,627	0,641-4,131	0,306
FA, n (%)	16 (28,1)	10 (20,0)	1,561	0,633-3,848	0,333
FA paroxística, n (%)	2 (3,5)	1 (2,0)	1,782	0,157-20,263	0,641
FA permanente, n (%)	14 (24,6)	9 (18)	1,483	0,579-3,798	0,411
FLA, n (%)	2 (3,5)	0 (0,0)	NA	NA	0,497 ^b
FLA paroxístico, n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)	NA	NA	1,000 ^b
FLA permanente, n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)	NA	NA	1,000 ^b
Clase funcional NYHA	2,21±0,59	2,14±0,572	1,237	0,638-2,396	0,529
Puntuación en MLWHFQ	36±22	34±22	1,005	0,986-1,024	0,631
Tiempo de evolución de IC (meses)	40±54	12±22	1,022	1,007-1,038	0,004
Meses de evolución de cardiopatía (meses)	103±152	40±64	1,007	1,001-1,012	0,014
<i>Consultas por insuficiencia cardíaca</i>					

Totales					
En urgencias					
Media±DE	0,14±0,398	0,16±0,42	0,888	0,349-2,261	0,803
N (%)	7 (12,3)	7 (14,0)	0,860	0,279-2,647	0,793
Ingresos					
Media±DE	0,91±0,872	0,82±0,63	1,174	0,708-1,948	0,534
N(%)	39 (68,4)	36 (72,0)	0,843	0,367-1,937	0,687
Urgencias o ingresos					
Media±DE	1,05±1,06	0,98±0,68	1,096	0,713-1,684	0,677
N (%)	41 (71,9)	39 (78,0)	0,723	0,299-1,750	0,472
En el último año					
En urgencias					
Media±DE	0,05±0,225	0,14±0,35	0,341	0,083-1,399	0,135
N (%)	3 (5,3)	7 (14,0)	0,341	0,083-1,399	0,135
Ingresos					
Media±DE	0,67±0,58	0,74±0,53	0,784	0,392-1,569	0,493
N (%)	35 (61,4)	35 (70,0)	0,682	0,304-1,527	0,352
Urgencias o ingresos					
Media±DE	0,72±0,62	0,88±0,59	0,643	0,340-1,218	0,175
N (%)	36 (63,2)	38 (76,0)	0,541	0,233-1,258	0,154
En los últimos 6 meses					
Urgencias					
Media±DE	0	0,14±0,35	NA	NA	0,007 ^c
N (%)	0 (0,0)	7 (14,0)	NA	NA	0,004 ^b
Ingresos					
Media±DE	0,61±0,56	0,66±0,51	0,852	0,419-1,732	0,659
N (%)	33 (57,9)	32 (64,0)	0,773	0,354-1,689	0,519
Urgencias o ingresos					
Media±DE	0,61±0,56	0,80±0,61	0,573	0,293-1,120	0,104
N (%)	33 (57,9)	35 (70,0)	0,589	0,264-1,313	0,196
Exploración física					
Peso, Kgr	74±17	77±17	0,985	0,961-1,009	0,222
Superficie corporal, m ²	1,79±0,22	1,84±0,24	0,369	0,068-1,989	0,246
IMC, Kgr/m ²	27±4	28±5	0,933	0,855-1,019	0,122
Talla, cm	164±9	166±10	0,984	0,945-1,024	0,424
FC, lpm	74±17	75±14	0,995	0,971-1,020	0,693
Presión arterial					
Sistólica (mmHg)	117±17	121±19	0,987	0,966-1,008	0,213
Diastólica (mmHg)	70±13	71±12	0,991	0,962-1,021	0,569
Electrocardiograma					
Ritmo sinusal, n (%)	42 (73,7)	41 (82,0)	0,615	0,242-1,560	0,306
Duración del QRS					
Todos los pacientes, media (ms)	137±35	123 ± 33	1,013	1,001-1,024	0,030
QRS intrínseco, n=100					
Número de pacientes	51	49	NA	NA	NA
Media (ms)	132±34	121±32	1,010	0,998-1,023	0,099
QRS estimulado, n=7					
Número de pacientes	6	1	NA	NA	NA
Media (ms)	180±24	180	1,000	0,903-1,108	1,000
QRS≥120ms					
Todos los pacientes, n (%)	37 (64,9)	22 (44,0)	2,355	1,080-5,134	0,031
QRS intrínseco, n=100					
Número de pacientes	51	49	NA	NA	NA
N (%)	31 (60,8)	21 (42,9)	2,067	0,931-4,588	0,074
QRS estimulado, n=7					
Número de pacientes	6	1	NA	NA	NA
N (%)	6 (100,0)	1 (100,0)	NA	NA	NA
Tipo de morfología del QRS					

BRI, n (%)	25 (47,2)	18 (36,7)	1,538	0,696-3,397	0,287
BRD, n (%)	7 (13,2)	4 (8,2)	1,712	0,469-6,253	0,416
TICIV, n (%)	1 (1,9)	2 (4,1)	0,452	0,040-5,147	0,522
Estimulada, n (%)	6 (10,5)	1 (2,0)	5,765	0,669-49,638	0,111

Los valores se expresan en media \pm desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas.

^a La insuficiencia renal se definió como filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73m²

^b Valor de P obtenido mediante el estadístico F de Fischer

^c Valor de P obtenido mediante el estadístico T de Student .

AVC, accidente vascular cerebral; BRD, bloqueo de rama derecha; BRIHH, bloqueo de rama izquierda; cm, centímetros; DE, desviación estándar; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA, fibrilación auricular; FC, frecuencia cardiaca; FLA, flúter auricular; HTA, hipertensión arterial; IAM, infarto agudo de miocardio; IAMEST, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC, insuficiencia cardiaca; I.C., intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; Kgr, Kilogramo; m², metro cuadrado; lpm, latidos por minuto; mmHg, milímetros de mercurio; NYHA, New York Heart Association; MLWHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NA, No aplicable; OR, Odds ratio; OTF, optimización del tratamiento farmacológico; SAOS, síndrome de apnea obstructiva del sueño; TICIV, trastorno inespecífico de la conducción intraventricular.

Tabla 19. Características basales de la cardiopatía isquémica en función de la respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico en pacientes con miocardiopatía isquémica.

Variable	Ausencia de respuesta a la OTF (n=33)	Respuesta a la OTF (n=15)	OR	I.C. 95%	Valor de P
IAM, n (%)	32 (97,0)	11 (73,3)	11,336	1,171-115,587	0,036
Oclusión coronaria crónica, n (%)	17 (51,5)	6 (40,0)	1,594	0,462-5,497	0,461
Revascularización coronaria, n (%)					
Percutánea, n (%)	14 (42,4)	8 (53,3)	0,645	0,189-2,199	0,483
Quirúrgica, n (%)	6 (18,2)	3 (20,0)	0,889	0,190-4,162	0,881
Percutánea y/o quirúrgica, n (%)	15 (45,5)	9 (60,0)	0,556	0,161-1,919	0,353

Los valores se expresan en números absolutos y porcentajes. IAM, infarto agudo de miocardio; OR, odds ratio; I.C., Intervalo de confianza; OTF, optimización del tratamiento farmacológico.

5.2. Farmacológicos

En la tabla 20, se muestran las características del TF, destinado o no a la IC, en función de la respuesta a la OTF.

Con respecto al TF para la IC, ni la introducción, ni la titulación, ni la retirada, ni la dosis inicial, ni la dosis final (en cuanto al % de la dosis objetivo y a la proporción de pacientes con el 100% de la dosis objetivo) ni tampoco el incremento del % de dosis de IECA/ ARAll, BB, AA e ivabradina durante el estudio (de cada uno de los fármacos por separado y del promedio de los 3

primeros y del promedio de todos ellos) se asociaron a la ausencia de respuesta a la OTF. Los pacientes con ausencia de respuesta a la OTF tomaban con menos frecuencia ivabradina al inicio del estudio que los pacientes con respuesta a la OTF, aunque la diferencia no llegaba a la significación estadística: 2(3,7%) vs 7(14,0%) respectivamente, OR 0,236, I.C.=0,047-1,197, $p=0,081$.

En relación al tratamiento no destinado a la IC, el tratamiento con acenocumarol y también el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) se asociaron de forma no significativa a la ausencia de RRVI.

Tabla 20. Características del tratamiento farmacológico en función de la respuesta a su optimización

Variable	Ausencia de respuesta a la OTF (n=57)	Respuesta a la OTF (n=50)	OR	I.C. 95%	Valor de P
Fármacos destinados al tratamiento de la IC					
IECA					
Introducción de IECA, n (%)	4 (7,0)	2 (4,0)	1,811	0,317-10,338	0,504
Titulación de IECA, n (%)	28 (49,1)	31 (62,0)	0,592	0,273-1,280	0,183
Retirada de IECA, n (%)	0 (0)	0 (0)	NA	NA	NA
IECA al inicio					
N (%)	37 (64,9)	37 (74,0)	0,650	0,282-1,496	0,311
% de la dosis objetivo, n=79	50±34	45±30	1,005	0,991-1,019	0,472
100 % de la dosis objetivo, n=79, n (%)	10 (25,0)	7 (17,9)	1,524	0,514-4,518	0,447
IECA a los 6 meses					
N (%)	40 (70,2)	39 (78,0)	0,664	0,276-1,596	0,360
% de la dosis objetivo, n=79	83±27	77±33	1,007	0,992-1,022	0,348
100 % de la dosis objetivo, n=79, n (%)	27 (69,2)	25 (64,1)	1,260	0,490-3,237	0,631
IECA al inicio o a los 6 meses, n (%)	40 (70,2)	39 (78,0)	0,664	0,276-1,596	0,360
Incremento del % absoluto de IECA, n=79	34±34	32±34	1,001	0,988-1,014	0,866
ARA-II					
Introducción de ARA-II, n (%)	2 (3,5)	0 (0)	NA	NA	0,496 ^a
Titulación de ARA-II, n (%)	15 (26,3)	8 (16,0)	1,875	0,719-4,891	0,199
Retirada de ARA-II, n (%)	0 (0)	0 (0)	NA	NA	NA
ARA-II al inicio					
N (%)	14 (24,6)	10 (20,0)	1,302	0,520-3,263	0,573
% de la dosis objetivo, n=26	37±19	44±32	0,989	0,956-1,023	0,519
100 % de la dosis objetivo, n=26, n (%)	0 (0)	2 (20,0)	NA	NA	0,150 ^a
ARA-II a los 6 meses					
N (%)	16 (29,1)	10 (20,0)	1,641	0,664-4,056	0,283
% de la dosis objetivo, n=26	81±30	73±30	1,010	0,983-1,038	0,455
100 % de la dosis objetivo, n=26, n (%)	11 (68,8)	5 (50)	2,200	0,431-11,219	0,343
ARA-II al inicio o a los 6 meses n (%)	16 (28,1)	10 (20,0)	1,561	0,633-3,848	0,333
Incremento del % absoluto de ARA-II, n=26	44±29	29±42	1,014	0,989-1,039	0,280
IECA o ARA II					
Introducción de IECA o ARA-II, n(%)	6 (10,5)	2 (4,0)	2,824	0,543-14,675	0,217
Titulación de IECA o ARA-II, n (%)	43 (75,4)	39 (78,0)	0,866	0,352-2,132	0,755
Retirada de IECA o ARAII, n(%)	0 (0)	0 (0)	NA	NA	NA
IECA o ARA-II al inicio, n (%)					
N (%)	51 (89,5)	47 (94,0)	0,543	0,128-2,293	0,406
% de la dosis objetivo	45±31	44±30	1,002	0,990-1,015	0,748
100 % de la dosis objetivo, n (%)	10 (17,5)	9 (18)	0,969	0,359-2,617	0,951
IECA o ARA-II a los 6 meses, n=105, n(%)					
N (%)	54 (98,2)	49 (98,0)	1,102	0,067-18,098	0,946
% de la dosis objetivo	81±30	75±34	1,007	0,995-1,019	0,267
100 % de la dosis objetivo, n (%)	38 (69,1)	30 (60,0)	1,490	0,667-3,331	0,331
IECA o ARA-II al inicio o a los 6 meses, n(%)	56 (98,2)	49 (98,0)	1,143	0,070-18,760	0,925
Incremento del % absoluto de IECA o	37±33	31±35	1,005	0,994-1,017	0,397

ARA-II					
Betabloqueantes					
Introducción de BB, n (%)	5 (8,8)	2 (4,0)	2,308	0,427-12,458	0,331
Titulación de BB, n (%)	52 (91,2)	48 (96,0)	0,433	0,080-2,339	0,331
Retirada de BB, n (%)	0 (0)	0 (0)	NA	NA	NA
BB al inicio					
N (%)	52 (91,2)	48 (96,0)	0,433	0,080-2,339	0,331
% de la dosis objetivo	34±25	34±21	1,000	0,984-1,017	0,979
100 % de la dosis objetivo, n (%)	5 (8,8)	4 (8,0)	1,106	0,280-4,366	0,886
BB a los 6 meses					
N (%)	57 (100)	50 (100,0)	NA	NA	NA
% de la dosis objetivo	85±27	87±25	0,997	0,983-1,012	0,700
100 % de la dosis objetivo, n (%)	43 (75,4)	38 (76,0)	0,970	0,400-2,352	0,946
BB al inicio o a los 6 meses, n (%)	57 (100)	50 (100,0)	NA	NA	NA
Incremento del % absoluto de BB	51±34	53±32	0,998	0,986-1,010	0,744
Antagonistas de la aldosterona					
Introducción de AA, n (%)	17 (29,8)	15 (30,0)	0,992	0,433-2,273	0,984
Titulación de AA, n (%)	33 (57,9)	29 (58,0)	0,996	0,461-2,149	0,991
Retirada de AA, n (%)	1 (1,9)	0 (0)	NA	NA	1,000 ^a
AA al inicio					
N (%)	35 (61,4)	31 (62)	0,975	0,446-2,130	0,950
% de la dosis objetivo	51±44	48±43	1,002	0,993-1,011	0,650
100 % de la dosis objetivo, n (%)	23 (40,4)	17 (34,0)	1,313	0,597-2,890	0,499
AA a los 6 meses, n (%)					
N (%)	51 (89,5)	46 (92,0)	0,739	0,196-2,785	0,655
% de la dosis objetivo	82±37	77±35	1,004	0,993-1,015	0,470
100 % de la dosis objetivo, n (%)	45 (78,9)	33 (66,0)	1,932	0,814-4,587	0,136
AA al inicio o a los 6 meses, n (%)	52 (91,2)	46 (92,0)	0,904	0,229-3,571	0,886
Incremento del % absoluto de AA	31±49	30±46	1,001	0,993-1,009	0,895
Ivabradina					
Introducción de ivabradina, n (%)	5 (8,8)	5 (10,0)	0,865	0,235-3,182	0,828
Titulación de ivabradina, n (%)	5 (8,8)	6 (12,0)	0,705	0,201-2,468	0,585
Retirada de ivabradina, n (%)	1 (1,8)	2 (4,0)	0,429	0,038-4,874	0,495
Ivabradina al inicio, n (%)					
N (%)	2 (3,5)	7 (14,0)	0,223	0,044-1,130	0,070
% de la dosis objetivo	2±12	10±25	0,978	0,955-1,001	0,066
100 % de la dosis objetivo, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	NA	NA	0,481 ^a
Ivabradina a los 6 meses, n (%)					
N (%)	6 (10,9)	10 (20,0)	0,490	0,164-1,464	0,201
% de la dosis objetivo	8±25	17±35	0,990	0,977-1,004	0,159
100 % de la dosis objetivo, n (%)	2 (3,6)	5 (10,0)	0,333	0,062-1,801	0,202
Ivabradina al inicio o a los 6 meses, n (%)	7 (12,3)	12 (24)	0,443	0,159-1,233	0,119
Incremento del % absoluto de ivabradina	6±26	7±31	0,999	0,986-1,013	0,895
IECAS / ARA II, BB, y AA					
% de la dosis objetivo de los 3 fármacos al inicio	44±20	42±18	1,005	0,986-1,025	0,603
% de la dosis objetivo de los 3 fármacos a los 6 meses	83±19	80±19	1,010	0,989-1,030	0,355
100 % de la dosis objetivo de los 3 fármacos a los 6 meses, n (%)	25 (45,5)	15 (30,0)	1,944	0,870-4,348	0,105
Incremento del % absoluto de la dosis objetivo de los 3 fármacos	40±25	38±26	1,003	0,988-1,019	0,657
IECAS / ARA II, BB, AA e ivabradina					
% de la dosis objetivo de los 4 fármacos al inicio	33±15	34±16	0,998	0,974-1,023	0,879
% de la dosis objetivo de los 4 fármacos a los 6 meses, n=105	64±14	64±17	1,002	0,977-1,029	0,852

100 % de la dosis objetivo de los 4 fármacos a los 6 meses, n (%)	1 (1,8)	2 (4,0)	0,444	0,039-5,057	0,513
Incremento del % absoluto de la dosis objetivo de los 4 fármacos	32±20	30±21	1,004	0,985-1,023	0,708
Diuréticos no antialdosterónicos					
Diuréticos de asa					
Al inicio, n (%)	42 (73,7)	40 (80,0)	0,700	0,282-1,739	0,442
A los 6 meses, n (%)	40 (74,1)	36 (72,0)	1,111	0,467-2,644	0,812
Diuréticos tiazídicos					
Al inicio, n (%)	3 (5,3)	1 (2,0)	2,722	0,274-27,043	0,393
A los 6 meses, n (%)	2 (3,7)	4 (8,0)	0,442	0,077-2,528	0,359
Diuréticos de asa y tiazídicos					
Al inicio, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	NA	NA	0,467 ^a
A los 6 meses, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	NA	NA	0,467 ^a
Diuréticos de asa o tiazídicos					
Al inicio, n(%)	45 (78,9)	40 (80,0)	0,938	0,366-2,403	0,893
A los 6 meses, n(%)	42 (77,8)	39 (78,0)	0,987	0,391-2,494	0,978
Administración de diurético iv en la UIC, n (%)	4 (7,0)	1 (2,0)	3,698	0,399-34,236	0,249
Otros fármacos para la insuficiencia cardiaca					
Digoxina					
Al inicio, n(%)	5 (8,8)	7 (14,0)	0,591	0,175-1,994	0,396
A los 6 meses, n(%)	5 (8,8)	5 (10,0)	0,918	0,249-3,383	0,898
Hidralazina					
Al inicio, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	NA	NA	0,467 ^a
A los 6 meses, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	NA	NA	0,467 ^a
Nitratos, n (%)					
Al inicio, n(%)	7 (14,3)	7 (14,0)	0,860	0,279-2,647	0,793
A los 6 meses, n(%)	7 (14,3)	7 (14,0)	0,860	0,279-2,647	0,793
Hidralazina + dinitrato de isosorbida					
Al inicio, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	NA	NA
A los 6 meses, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	NA	NA
Ferroterapia, n (%)					
Ferroterapia iv, n (%)	3 (5,3)	1 (2,0)	2,722	0,274-27,043	0,393
Ferroterapia vo, n (%)	5 (8,8)	2 (4,0)	2,308	0,427-12,458	0,331
Eritropoyetina, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	NA	NA	0,467 ^a
Fármacos no destinados al tratamiento de la IC					
Acenocumarol, n (%)	20 (35,1)	9 (18,0)	2,462	0,998-6,078	0,051
Antiagregantes, n (%)	30 (52,6)	17 (34,0)	2,157	0,986-4,718	0,054
AAS, n (%)	29 (50,9)	17 (34,0)	2,011	0,919-4,396	0,080
Clopidogrel, n (%)	4 (7,0)	0 (0,0)	NA	NA	0,121 ^a
Doxazosina					
Al inicio, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	NA	NA
A los 6 meses, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	NA	NA	0,481 ^a
Calcioantagonistas					
Al inicio, n (%)	4 (7,0)	3 (6,0)	1,182	0,252-5,557	0,832
A los 6 meses, n (%)	0 (0,0)	2 (4,0)	NA	NA	0,229 ^a
Amiodarona, n (%)	2 (3,5)	1 (2,0)	1,782	0,157-20,263	0,641
Ranolazina, n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)	NA	NA	1,000 ^a
Estatinas, n (%)	36 (63,2)	31 (62,0)	1,051	0,479-2,303	0,902
Antidiabéticos orales, n (%)	14 (24,6)	7 (14,0)	2,000	0,735-5,442	0,175
Insulina, n (%)	13 (22,8)	8 (16,0)	1,551	0,584-4,120	0,378

Los valores se expresan en media ± desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas.

En la mayoría de fármacos se especifica el tratamiento al inicio del estudio (basal) y al final de la titulación. En los que no se especifica, el fármaco era tomado al inicio del estudio y durante toda la duración del

mismo excepto los cuatro pacientes que recibieron ferropoterapia iv y el paciente que recibió eritropoyetina, que se administraron a lo largo de la duración del estudio.

En los tres pacientes que fallecieron durante el estudio (antes de la visita de seguimiento), los fármacos y las dosis finales se han analizado en base a las últimas dosis antes de fallecer excepto en el caso en que se desconocieran.

^a=Valor de P obtenido mediante el estadístico F de Fischer

AA, antagonistas de la aldosterona; AAS, ácido acetilsalicílico; ARA-II, antagonistas de los receptores AT₁ de angiotensina II; BB, betabloqueante; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IV, intravenosa; NA, no aplicable; OTF, optimización tratamiento farmacológico; UIC, unidad de insuficiencia cardiaca; VO, vía oral.

5.3. Analíticos

En la tabla 21, se comparan los datos analíticos (incluidos los marcadores biológicos cardiacos) en función de la respuesta a la OTF.

No hubo ningún dato analítico que se asociara a la ausencia de respuesta a la OTF de forma significativa, incluso en los marcadores biológicos cardiacos. Los niveles de potasio eran mayores en los pacientes con ausencia de respuesta a la OTF en comparación a los que presentaron respuesta a la OTF ($4,51 \pm 0,41$ vs $4,34 \pm 0,51$ mmol/L respectivamente, OR=2,191, I.C.=0,919-5,222, p=0,077) pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Asimismo los niveles de colesterol eran algo inferiores en los pacientes sin respuesta a la OTF en comparación a los que presentaron respuesta, pero también en este caso las diferencias no eran estadísticamente significativas: 170 ± 50 vs 188 ± 45 mg/dL, OR=0,992, I.C.=0,983-1,001, p=0,073. No existía una elevación de los niveles de Troponina-T ultrasensible basales más frecuentemente en los pacientes con ausencia de respuesta a la OTF en comparación a los que se observó respuesta (18(62,1%) vs 19(63,3%) respectivamente, OR=0,947, I.C.=0,330-2,722, p=0,920). Los niveles de NT-pro-BNP no eran significativamente más altos en los pacientes con ausencia de respuesta a la OTF con respecto a los que presentaron respuesta a la OTF: 4362 ± 12149 vs 2833 ± 3541 pg/mL respectivamente, OR=1,002, I.C.=0,996-1,009, p=0,468.

Tabla 21. Datos analíticos basales en función de la respuesta a la OTF.

Variable	Ausencia de respuesta a la OTF (n=57)	Respuesta a la (n=50)	OR	I.C. 95%	Valor de P
Hemoglobina, gr/dL	13,5±1,7	13,7±1,6	0,918	0,727-1,159	0,470
Glucosa, mg/dL	118±42	112±36	1,004	0,994-1,014	0,480
Urea, mg/dL	59±26	54±30	1,006	0,992-1,021	0,383
Creatinina, mg/dL	1,20±0,62	1,18±0,63	1,062	0,572-1,971	0,850
FG, mL/min/1,73m ²					
Media ± DE	67±26	70±24	0,997	0,982-1,012	0,668
FG < 60 mL/min/1,73m ² , n (%)	25 (43,9)	17 (34,0)	1,517	0,692-3,325	0,298
Sodio, mmol/L	139±3	139±3	1,004	0,883-1,142	0,948
Potasio, mmol/L	4,51±0,41	4,34±0,51	2,191	0,919-5,222	0,077
Colesterol total, mg/dL	170±50	188±45	0,992	0,983-1,001	0,073
Trop-T ultrasensible, µg/L, n=59					
Media±DE	0,210±0,170	0,205±0,132	1,045 ^a	0,742-1,471	0,801
Trop-T ultrasensible≥0,014µg/L, n (%)	18 (62,1)	19 (63,3)	0,947	0,330-2,722	0,920
NT-pro-BNP, pg/mL, n= 89					
Media±DE	4362±12149	2833±3541	1,002 ^b	0,996-1,009	0,468
NT-pro-BNP≥300 pg/mL, n (%)	44 (95,7)	40 (93)	1,560	0,262-10,386	0,594
CK-MB, µg/L, n=87					
Media±DE	3,38±2,42	2,92±1,32	1,142	0,891-1,465	0,294
CK-MB > 6,7µg/L en hombres o > 3,8µg/L en mujeres n (%)	4 (8,9)	2 (4,8)	1,951	0,338-11,255	0,455

Los valores se expresan en media ± desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas.

^a odds ratio de 0,01 µg/L de troponina.

^b odds ratio de 100 pg / mL de NT-pro-BNP o BNP.

CK-MB, creatin cinasa masa elevada; DE, desviación estándar; FG, filtrado glomerular; I.C., Intervalo de confianza; NA, No aplicable; NT-pro-BNP, fracción terminal del péptido cerebral natriurético; OR, odds ratio; OTF, optimización tratamiento farmacológico; Trop-T, troponina T.

5.4. Ecocardiográficos

Los pacientes en los que se observó ausencia de respuesta a la OTF presentaban diámetros y volúmenes telediastólicos y telesístólicos mayores de forma significativa que los pacientes que presentaron ausencia de respuesta a la OTF, tal y como se muestra en la tabla 22. La FEVI ni tampoco el grado de IM basales no influían en la respuesta a la OTF a los 6 meses. Los pacientes con

ausencia de respuesta a la OTF a los 6 meses tenían una PSAP basal ligeramente superior que los pacientes que presentaron respuesta a la OTF: 47 ± 16 vs 40 ± 11 mmHg respectivamente, OR=1,034, I.C.=0,998–1,072, $p=0,065$. Los valores de TAPSE basales ≤ 14 mm eran más frecuentes en los pacientes con ausencia de respuesta a la OTF que en los pacientes respondedores: 17(29,8%) vs 6(12,0%) respectivamente, OR=3,117, I.C.=1,119-8,682, $p=0,030$.

Tabla 22. Características basales ecocardiográficas en función de la respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico

Variable	Ausencia de respuesta a la OTF (n=57)	Respuesta a la OTF (n=50)	OR	I.C. 95%	Valor de P
FEVI, %	26±6	26±5	0,990	0,925-1,061	0,784
DTDVI, mm	65±7	60±5	1,112	1,039-1,190	0,002
DTDVI indexado, mm/m ²	36±5	33±4	1,184	1,070-1,311	0,001
DTSVI, mm	55±8	50±7	1,089	1,031-1,150	0,002
DTSVI indexado, mm/m ²	31±5	27±5	1,154	1,056-1,261	0,001
VTDVI, ml, n= 106	181±59	158±45	1,008	1,001-1,016	0,032
VTDVI indexado, ml/m ² , n=106	102±33	85±23	1,021	1,006-1,037	0,006
VTSVI, ml, n=106	133±50	116±37	1,009	0,999-1,018	0,066
VTSVI indexado, ml/m ² , n=106	74±28	63±19	1,022	1,003-1,040	0,020
Grado de insuficiencia mitral (I-IV)	1,8±1,0	1,9±1,0	0,926	0,630-1,360	0,694
PSAP, mmHg, n=68					
Media±DE	47±16	40±11	1,034	0,998-1,072	0,065
PSAP \geq 40mmHg, n (%)	23 (60,5)	16 (53,3)	1,342	0,509-3,533	0,552
TAPSE, mm					
Media±DE	17±5	19±4,1	0,915	0,835-1,002	0,055
TAPSE \leq 14 mm, n (%)	17 (29,8)	6 (12,0)	3,117	1,119-8,682	0,030

Los valores se expresan en media \pm desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas.

DE, desviación estándar; DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; OTF, optimización del tratamiento farmacológico; PSAP, presión sistólica de arteria pulmonar; TAPSE, desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; VTDVI, volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI, volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

En la tabla 23, se muestran los predictores univariados de ausencia de respuesta a la OTF, que son los mismos que los de ausencia de RRVI.

Tabla 23. Predictores univariados de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico

	Ausencia de respuesta a la OTF (n=57)	Respuesta a la OTF (n=50)	OR	I.C. 95%	Valor de P
Clinicos					
Etiología isquémica, n (%)	33 (57,9)	15 (30,0)	3,208	1,440-7,151	0,004
IAM ^a , n=48, n (%)	32 (97,0)	11 (73,3)	11,336	1,171-115,587	0,036
Tiempo de evolución de IC (meses)	40±54	12±22	1,022	1,007-1,038	0,004
Tiempo de evolución de cardiopatía (meses)	103±152	40±64	1,007	1,001-1,012	0,014
Consultas a urgencias por IC en los últimos 6 meses					
Media±DE	0	0,14±0,35	NA	NA	0,007 ^b
N (%)	0 (0,0)	7 (14,0)	NA	NA	0,004 ^c
Duración QRS (ms)					
Media±DE	137±35	123 ± 33	1,013	1,001	0,030
QRS≥120ms	37 (64,9)	22 (44,0)	2,355	1,080-5,134	0,031
Ecocardiográficos					
DTDVI, mm	65±7	60±5	1,112	1,039-1,190	0,002
DTDVI indexado, mm/m ²	36±5	33±4	1,184	1,070-1,311	0,001
DTSVI, mm	55±8	50±7	1,089	1,031-1,150	0,002
DTSVI indexado, mm/m ²	31±5	27±5	1,154	1,056-1,261	0,001
VTDVI, ml, n= 103	181±59	158±45	1,008	1,001-1,016	0,032
VTDVI indexado, ml/m ² , n=103	102±33	85±23	1,021	1,006-1,037	0,006
VTSVI indexado, ml/m ² , n=103	74±28	63±19	1,022	1,003-1,040	0,020
TAPSE ≤ 14 mm, n (%)	17 (29,8)	6 (12,0)	3,117	1,119-8,682	0,030

Los valores se expresan en media ± desviación estándar en las variables continuas y en números absolutos y porcentajes en las variables categóricas.

^a Proporciones calculadas a partir de los pacientes con etiología isquémica solamente (n=48)

^b Valor de P obtenido mediante el estadístico T de Student

^c Valor de P obtenido mediante el estadístico F de Fischer.

DE, desviación estándar, DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC, insuficiencia cardiaca PSAP, presión sistólica de arteria pulmonar; TAPSE, desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; VTDVI, volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI, volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

6. PREDICTORES INDEPENDIENTES DE AUSENCIA DE REMODELADO REVERSO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

Los factores independientes de ausencia de RRVI obtenidos a partir del análisis multivariable fueron la etiología de la miocardiopatía, el tiempo de evolución de la IC y el DTDVI indexado. La miocardiopatía isquémica incrementaba por 3,848 el riesgo de ausencia de RRVI. Un aumento de un mes y de un milímetro en el tiempo de evolución de IC y en el DTDVI indexado respectivamente, aumentaba

la probabilidad de ausencia de RRVI en un 2,3% y un 21,8% respectivamente . Ver tabla 24.

Tabla 24. Predictores independientes de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo.

Variable	OR	I.C. 95 %	Valor de P
Miocardiopatía isquémica	3,848	1,515-9,774	0,005
Tiempo de evolución de IC (meses)	1,023	1,005-1,041	0,013
DTDVI indexado (mm/m ²)	1,218	1,082-1,371	0,001

DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; IC, insuficiencia cardiaca; I.C., intervalo de confianza; m², metro cuadrado; mm, milímetro; OR, odds ratio.

7. PREDICTORES INDEPENDIENTES DE AUSENCIA DE RESPUESTA A LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los factores independientes de ausencia de respuesta a la OTF obtenidos a partir del análisis multivariable fueron igualmente la etiología de la miocardiopatía, el tiempo de evolución de la IC y el DTDVI indexado. La miocardiopatía isquémica incrementaba por 4,251 el riesgo de ausencia de respuesta a la OTF. Un aumento de un mes y de un milímetro en el tiempo de evolución de IC y en el DTDVI indexado respectivamente, aumentaba la probabilidad de ausencia de respuesta a la OTF en un 2,3% y un 20,5% respectivamente . Ver tabla 25.

Tabla 25. Predictores independientes de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico.

Variable	OR	I.C. 95 %	Valor de P
Miocardiopatía isquémica	4,251	1,686-10,716	0,002
Tiempo de evolución de IC (meses)	1,023	1,005-1,041	0,011
DTDVI indexado (mm/m ²)	1,205	1,073-1,352	0,002

DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; IC, insuficiencia cardiaca; I.C., intervalo de confianza; m², metro cuadrado; mm, milímetro; OR, odds ratio.

8. PUNTUACIÓN DE RIESGO DE AUSENCIA DE REMODELADO REVERSO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

El primer paso para la creación de una puntuación de riesgo de ausencia de RRVI fue la estratificación de las variables cuantitativas con asociación estadísticamente significativa en el análisis multivariable, que eran el tiempo de evolución de IC y el DTDVI indexado (*ver Resultados, apartado 6. Predictores independientes de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo, p. 117*). Se testaron múltiples puntos de corte para cada estrato y finalmente los estratos que se muestran en la tabla 26 fueron escogidos en base a la mejor combinación de sensibilidad y especificidad, número de pacientes en cada estrato y valor del estadístico C. En esta misma tabla, se puede observar como la probabilidad de ausencia de RRVI aumenta conforme se sube de estrato para las dos variables. En relación a la variable “tiempo de evolución de la IC” estratificada se puede observar como los pacientes con un tiempo de evolución de IC entre 1 y 5 años y > 5 años tienen 4,631 y 11,577 veces más probabilidad de tener ausencia de RRVI, respectivamente, cuando se compara, en ambos casos, con tener un tiempo de evolución de IC < 12 meses. Del mismo modo, los pacientes con un DTDVI indexado entre 33 y 38 mm/m² y los pacientes con un DTDVI indexado > 38 mm/m², tienen 3,375 y 5,786 veces más probabilidad de tener ausencia de RRVI, respectivamente, cuando se compara, en ambos casos, con los pacientes con un DTDVI indexado < 33mm/m².

Tabla 26. Rasgos estadísticos de los estratos escogidos de las variables cuantitativas con asociación estadísticamente significativa con la ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo en el análisis multivariable .

Variable estratificada	Pacientes	S / E de los puntos de corte (%)	OR			Estadístico C		
			OR	I.C. (95%)	P	Estadístico C	I.C. (95%)	P
Tiempo de evolución de IC (meses)								
<12	69	53,7 / 76,0	NA	NA	0,001	0,70	0,60-0,80	0,0016954
12-60	19	NA	4,631 ^a	1,494-14,353	0,008			
>60	16	25,9 / 96,0	11,577 ^b	2,434-55,068	0,002			
DTDVI indexado (mm/m ²)								
<33	39	77,8 / 52,0	NA	NA	0,003	0,68	0,58-0,78	0,001465
33-38	40	NA	3,375 ^c	1,333-8,543	0,010			
>38	25	22,2/88,0	5,786 ^d	1,913-17,497	0,002			

^aOR obtenida de dividir la odds de ausencia de RRVI con un tiempo de IC de 12-60 meses entre la odds de ausencia de RRVI con un tiempo de IC <12meses

^bOR obtenida de dividir la odds de ausencia de RRVI con un tiempo de IC > 60 meses entre la odds de ausencia de RRVI con un tiempo de IC <12meses

^cOR obtenida de dividir la odds de ausencia de RRVI con un DTDVI indexado de 33-38mm entre la odds de ausencia de RRVI con un DTDVI indexado < 33mm

^dOR obtenida de dividir la odds de ausencia de RRVI con un DTDVI indexado de >38mm entre la odds de ausencia de RRVI con un DTDVI indexado < 33mm

DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; E, especificidad; IC, insuficiencia cardiaca; I.C., intervalo de confianza; mm/m², milímetros/metro cuadrado; OR, odds ratio; P, valor de P; S, sensibilidad

Posteriormente se realizó un nuevo análisis multivariable con otro modelo de regresión logística que mostró que las variables estratificadas, continuaban siendo factores predictores independientes de ausencia de RRVI (Tabla 27). La curva ROC de dicho modelo se representa en la figura 17. El área bajo la curva (AUC) de dicho modelo fue de 0,804 (I.C. 95% 0,721-0,888, p<0,001), lo cual indicaba la buena capacidad de discriminación del mismo. El estadístico Chi cuadrado de la prueba de Hosmer y Lemeshow era de 5,324, p=0,620, lo cual significaba una buena calibración del modelo. La puntuación de riesgo se obtuvo de partir de la obtención de números enteros proporcionales a los coeficientes β de la regresión y se muestra también en la tabla 27.

Tabla 27. Predictores independientes de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo con las variables cuantitativas estratificadas y puntuación de riesgo.

Variables	OR	I.C. 95 %	Valor de P	Puntos
<i>Miocardiopatía isquémica</i>	3,917	1,515-10,223	0,005	4
<i>Tiempo de evolución de IC (meses)</i>				
<12	NA	NA	0,002	0
12-60	5,542 ^a	1,587-19,349	0,007	5
>60	10,305 ^b	1,976-53,744	0,006	7
<i>DTDVI indexado (mm/m²)</i>				
<33	NA	NA	0,011	0
33-38	3,945 ^c	1,349-11,538	0,012	4
>38	5,897 ^d	1,608-21,629	0,007	5

^aOR obtenida de dividir la odds de ausencia de RRVI con un tiempo de IC de 12-60 meses entre la odds de ausencia de RRVI con un tiempo de IC <12meses

^bOR obtenida de dividir la odds de ausencia de RRVI con un tiempo de IC > 60 meses entre la odds de ausencia de RRVI con un tiempo de IC <12meses

^cOR obtenida de dividir la odds de ausencia de RRVI con un DTDVI indexado de 33-38mm entre la odds de ausencia de RRVI con un DTDVI indexado < 33mm

^dOR obtenida de dividir la odds de ausencia de RRVI con un DTDVI indexado de >38mm entre la odds de ausencia de RRVI con un DTDVI indexado < 33mm

DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; IC, insuficiencia cardiaca; I.C., intervalo de confianza; m², metro cuadrado; mm, milímetro; NA, no aplicable; OR, odds ratio.

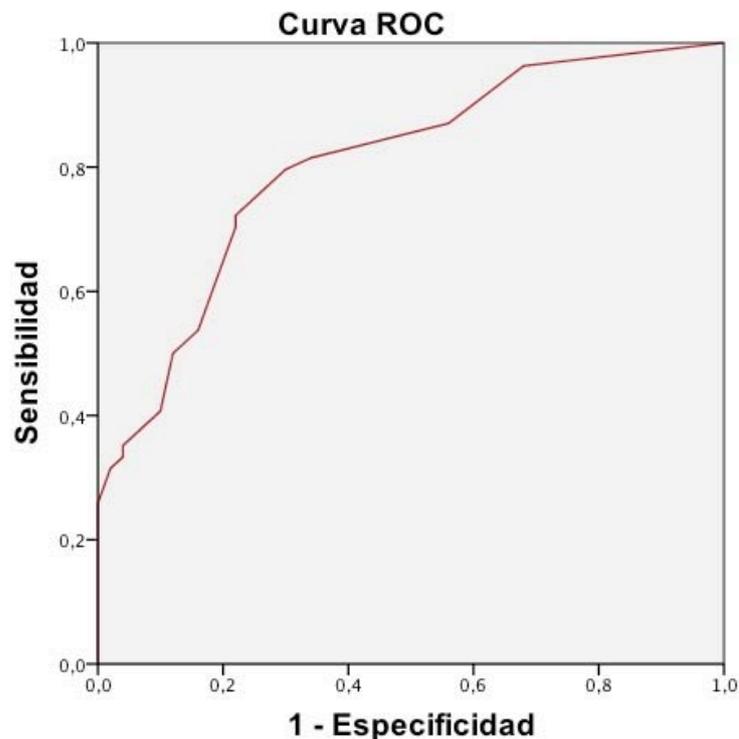


Figura 17. Curva ROC de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo

Tal y como muestra la figura 18, la relación entre la puntuación y la probabilidad predicha por el modelo no fue proporcional, si no que los puntos se distribuyeron según la función logística. Es decir, que para pasar de una probabilidad media a una probabilidad alta (de ausencia de RRVI) se necesitaban más puntos que para pasar de una probabilidad baja a una intermedia.

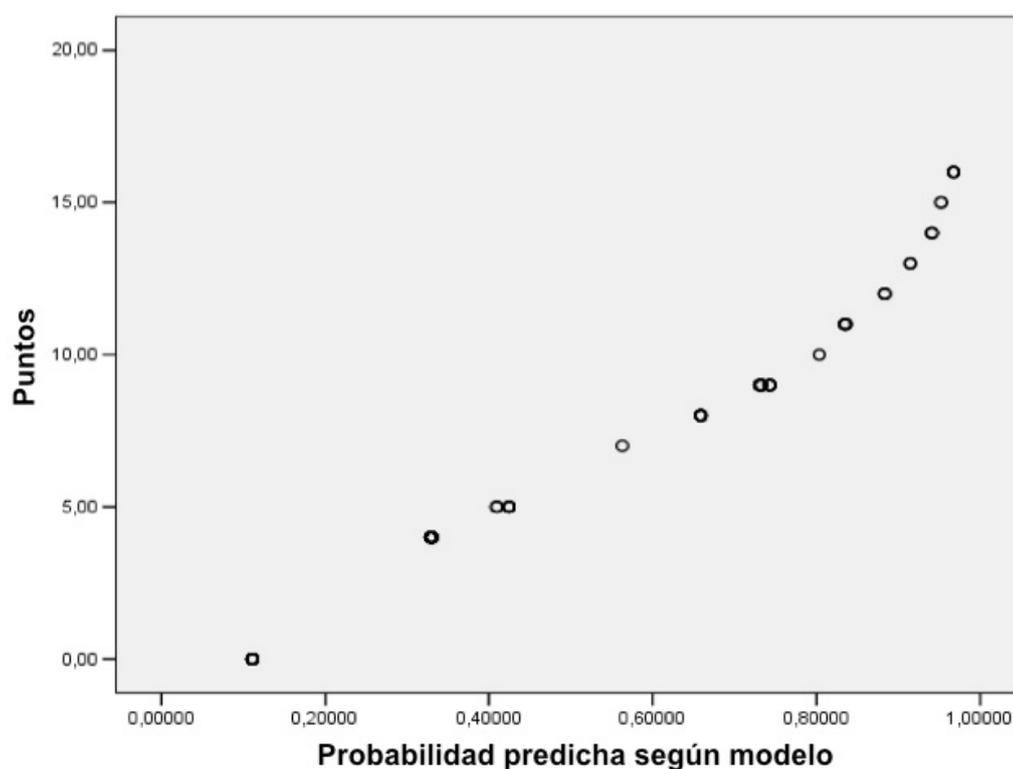


Figura 18. Relación entre la puntuación y la probabilidad de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo predicha según el modelo.

Además se comprobó que la probabilidad predicha a través del sistema de puntuación fue muy similar a la probabilidad predicha por el modelo (Figura19). Al graficar la curva ROC a partir de la probabilidad predicha por el sistema de puntuación se observó una AUC de 0,811 (I.C. 0,73-0,89, $p < 0,001$) y por tanto incluso algo superior que la AUC que proporcionaba el modelo. En la figura 20, se muestran la curvas ROC del modelo en comparación con la curva ROC del sistema de puntuación.

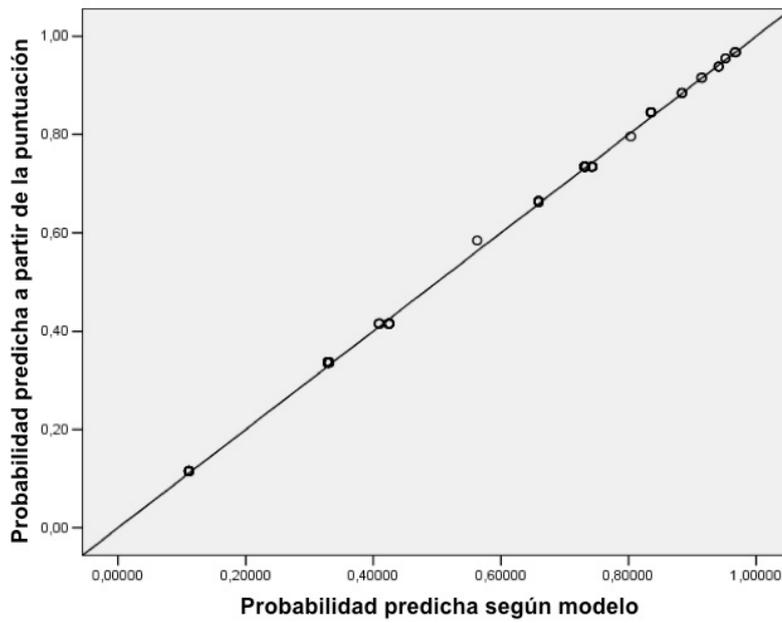


Figura 19. Relación entre la probabilidad de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo predicha a partir de la puntuación y la probabilidad predicha según el modelo

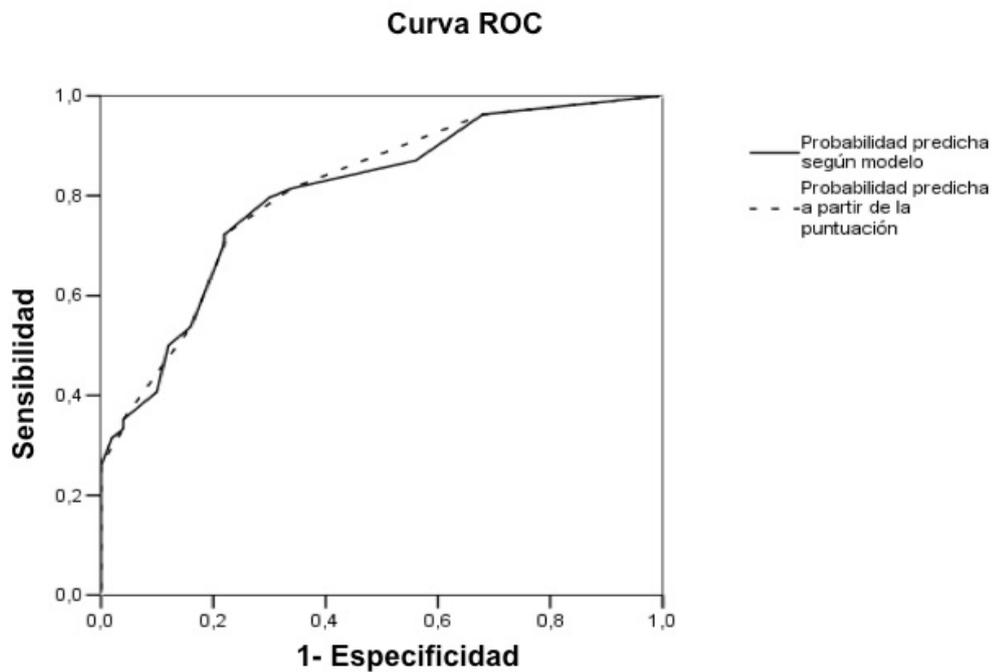


Figura 20. Curvas ROC de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo del modelo y del sistema de puntuación

Los pacientes fueron divididos en tres grupos de riesgo (de ausencia de RRVI) según la puntuación: riesgo bajo (≤ 4 puntos), riesgo moderado (5-9 puntos) y alto (≥ 10 puntos). En la tabla 28 se muestra la distribución de los pacientes de acuerdo a las variables explicativas del modelo y se puede observar como la probabilidad de ausencia de RRVI aumenta conforme aumenta el tiempo de evolución de IC y el DTDVI indexado y esta probabilidad es mayor si el paciente tiene una miocardiopatía isquémica. Además, esta misma tabla muestra como la probabilidad observada es similar a la probabilidad predicha por el modelo y a la probabilidad predicha por el sistema de puntuación. En la tabla 29 se muestran las probabilidades observadas y las predichas por el modelo según cada punto, que difieren $< 10\%$ en la mayoría de los puntos. En la tabla 30 se puede observar que las probabilidades de ausencia de RRVI observadas y predichas en cada grupo de riesgo varían $< 2\%$. Finalmente, la figura 21 muestra que la clasificación de los tres grupos de riesgo según la puntuación estratifica correctamente el riesgo de los pacientes ya que las probabilidades de ausencia de RRVI predichas a partir de la puntuación son prácticamente idénticas a las probabilidades observadas y las predichas por el modelo en cada grupo de riesgo y aumentan gradualmente al incrementarse el nivel de riesgo.

Tabla 28. Distribución de los pacientes de acuerdo a los predictores independientes de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo (etiología de la miocardiopatía, tiempo de evolución de IC y DTDVI indexado) y a la puntuación, y probabilidades de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo observadas, predichas por el modelo y predichas por el sistema de puntuación.

Etiología Isquémica	Tiempo de evolución de IC (meses)		DTDVI indexado		
			< 33 (0p)	33 – 38 (+4p)	> 38 (+5p)
NO (0p)	<12 (0p)	Puntos (pacientes)	0 (n=18)	4 (n=14)	5 (n=8)
		Pr. modelo/ Pr. puntuación	11,1%/11,5%	33%/33,6%	42,4%/41,6%
		Pr. observada	11,1%	21,4%	50,0%
	12 – 60 (+5p)	Puntos (pacientes)	5 (n=3)	9 (n=6)	10 (n=1)
		Pr. modelo/ Pr. puntuación	40,9%/41,6%	73,2%/73,5%	80,3%/79,6%
		Pr. observada	33,3%	83,3%	100,0%
	> 60 (+7p)	Puntos (pacientes)	7 (n=1)	11 (n=4)	12 (n=3)
		Pr. modelo/ Pr. puntuación	56,3%/58,4%	83,6%/84,6%	88,4%/88,5%
		Pr. observada	100,0%	75,0%	100,0%
SI (4p)	<12 (0p)	Puntos (pacientes)	4 (n=11)	8 (n=12)	9 (n=6)
		Pr. modelo/ Pr. puntuación	32,9%/33,6%	65,9%/66,4%	74,3%/73,5%
		Pr. observada	45,5%	75,0%	50,0%
	12 – 60 (+5p)	Puntos (pacientes)	9 (n=4)	13 (n=2)	14 (n=3)
		Pr. modelo/ Pr. puntuación	73,1%/73,5%	91,5%/91,5%	94,1%/93,8%
		Pr. observada	50,0%	100,0%	100,0%
	> 60 (+7p)	Puntos (pacientes)	11 (n=2)	15 (n=2)	16 (n=4)
		Pr. modelo/ Pr. puntuación	83,5%/84,6%	95,2%/95,5%	96,7%/96,8%
		Pr. observada	50,0%	100,0%	100,0%

Los colores representan gradientes de riesgo: *Riesgo Bajo* ($\leq 4p$), *Riesgo Moderado* ($5 - 9p$), *Riesgo Alto* ($\geq 10p$).

DTDVI, diámetro telediastólico ventricular izquierdo; IC, insuficiencia cardiaca; P, puntos; Pr, probabilidad.

Tabla 29. Probabilidades de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo, observadas y predichas a partir de la puntuación de riesgo, según cada puntuación y su diferencia.

Puntos	Número pacientes	Pr. observada	Pr. predicha a partir de la puntuación	Diferencia ^a	Nivel de riesgo
0	18	11,1%	11,5%	-0,4%	BAJO
4	25	32,0%	33,6%	-1,6%	BAJO
5	11	45,5%	41,6%	3,9%	MEDIO
7	1	100,0%	58,4%	41,6%	MEDIO
8	12	75,0%	66,4%	8,6%	MEDIO
9	16	62,5%	73,5%	-11,0%	MEDIO
10	1	100,0%	79,6%	20,4%	ALTO
11	6	66,7%	84,6%	-17,9%	ALTO
12	3	100,0%	88,5%	11,5%	ALTO
13	2	100,0%	91,5%	8,5%	ALTO
14	3	100,0%	93,8%	6,2%	ALTO
15	2	100,0%	95,5%	4,5%	ALTO
16	4	100,0%	96,8%	3,2%	ALTO

^aProbabilidad observada - probabilidad predicha
Pr, probabilidad

Tabla 30. Probabilidades de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo observadas y predichas por el modelo según cada grupo de riesgo y su diferencia

Grupo de riesgo según puntuación	Número de pacientes	Pr. observada	Pr. predicha a partir de la puntuación	Diferencia ^a
<i>Bajo</i>	43	23,3%	24,4%	-1,1%
<i>Moderado</i>	41	63,4%	62,6%	0,8%
<i>Alto</i>	20	90,0%	90,8%	-0,8%

^aProbabilidad observada – probabilidad predicha a partir de la puntuación
Pr, probabilidad

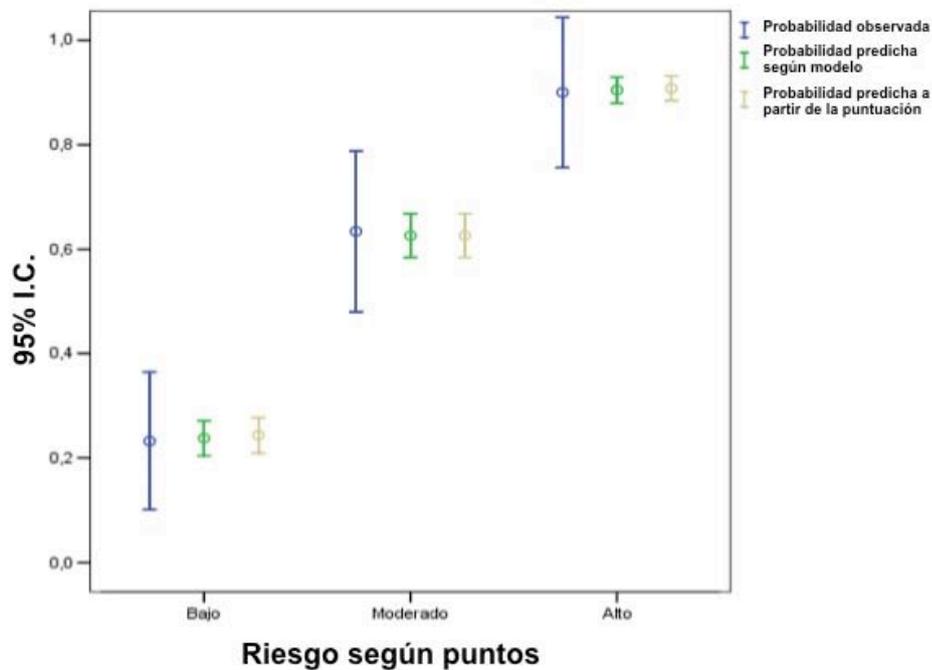


Figura 21. Probabilidades de ausencia de remodelado reverso del ventrículo izquierdo observadas, predichas según el modelo y predichas a partir de la puntuación en los tres grupos de riesgo.

9. PUNTUACIÓN DE RIESGO DE AUSENCIA DE RESPUESTA A LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Dado que las variables explicativas del modelo eran idénticas (*ver Resultados, apartado 7. Predictores independientes de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico, p. 118*) y que el tamaño de su efecto medido de acuerdo a la odds ratio era equivalente (variación del coeficiente β menor del 20%) se decidió utilizar el mismo modelo con las mismas variables y el mismo sistema de puntuación, el cual se muestra en la tabla 31. La curva ROC de dicho modelo se representa en la figura 22. El área bajo la curva (AUC) de dicho modelo fue de 0,815 (I.C. 95% 0,735-0,895, $p < 0,001$), lo cual indicaba una capacidad de discriminación del modelo aún

mejor que en el apartado anterior. El estadístico Chi cuadrado de la prueba de Hosmer y Lemeshow era de 5,342, $p=0,501$, lo cual significaba una buena calibración del modelo.

Tabla 31. Predictores independientes de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico con las variables cuantitativas estratificadas y puntuación de riesgo

Variables	OR	I.C. 95 %	Valor de P	Puntos
<i>Miocardiopatía isquémica</i>	4,265	1,645-11,055	0,003	4
<i>Tiempo de evolución de IC (meses)</i>				
<12	NA	NA	0,002	0
12-60	5,682 ^a	1,660-19,445	0,006	5
>60	10,719 ^b	2,077-55,316	0,005	7
<i>DTDVI indexado (mm/m²)</i>				
<33	NA	NA	0,016	0
33-38	3,496 ^c	1,218-10,036	0,020	4
>38	5,394 ^d	1,492-19,493	0,010	5

^aOR obtenida de dividir la odds de ausencia de respuesta a la OTF con un tiempo de IC de 12-60 meses entre la odds de ausencia de respuesta a la OTF con un tiempo de IC <12 meses

^bOR obtenida de dividir la odds de ausencia de respuesta a la OTF con un tiempo de IC > 60 meses entre la odds de ausencia de respuesta a la OTF con un tiempo de IC <12 meses

^cOR obtenida de dividir la odds de ausencia de respuesta a la OTF con un DTDVI indexado de 33-38mm entre la odds de ausencia de respuesta a la OTF con un DTDVI indexado < 33mm

^dOR obtenida de dividir la odds de ausencia de respuesta a la OTF con un DTDVI indexado de >38mm entre la odds de ausencia de respuesta a la OTF con un DTDVI indexado < 33mm

DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; IC, insuficiencia cardiaca; I.C., intervalo de confianza; m², metro cuadrado; mm, milímetro; NA, no aplicable; OR, odds ratio; OTF, optimización tratamiento farmacológico

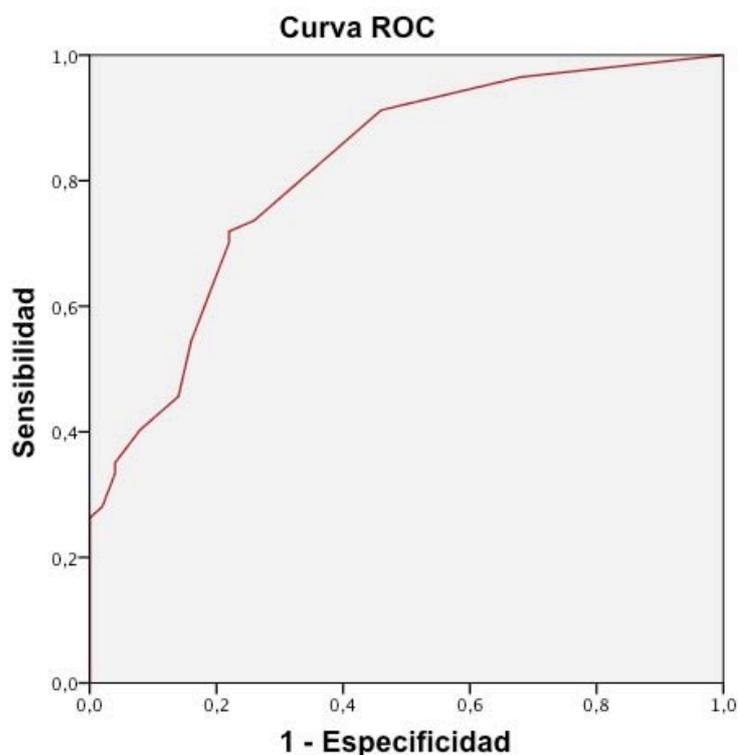


Figura 22. Curva ROC de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico

También en este caso la relación entre la puntuación y la probabilidad predicha por el modelo no fue proporcional, si no que los puntos se distribuyeron según la función logística (Figura 23).

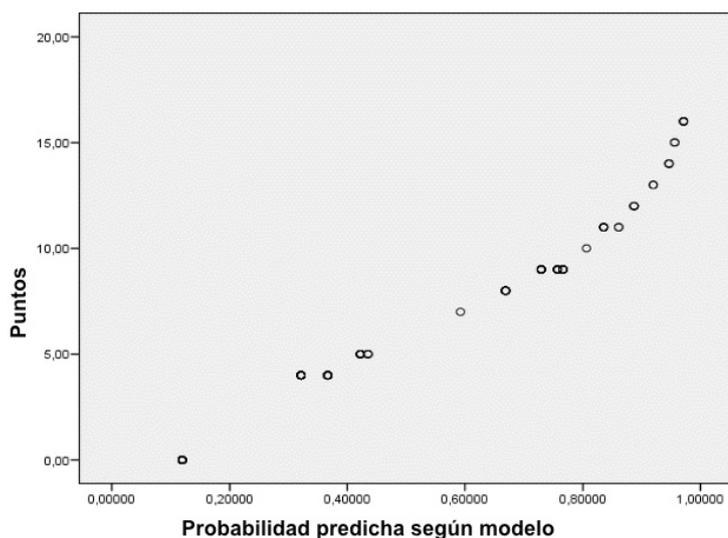


Figura 23. Relación entre la puntuación y la probabilidad de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico predicha por el modelo

Además se comprobó también en esta ocasión que las probabilidades de ausencia de respuesta a la OTF predichas a partir del sistema de puntuación eran muy similares a la probabilidades predichas según el modelo (Figura 24). Al graficar la curva ROC a partir de la probabilidad predicha por el sistema de puntuación se observó una AUC de 0,810 (I.C. 0,73-0,89, $p < 0,001$) y por tanto algo inferior que la AUC que proporcionaba el modelo. En la figura 25, se muestran la curvas ROC del modelo en comparación con la curva ROC del sistema de puntuación.

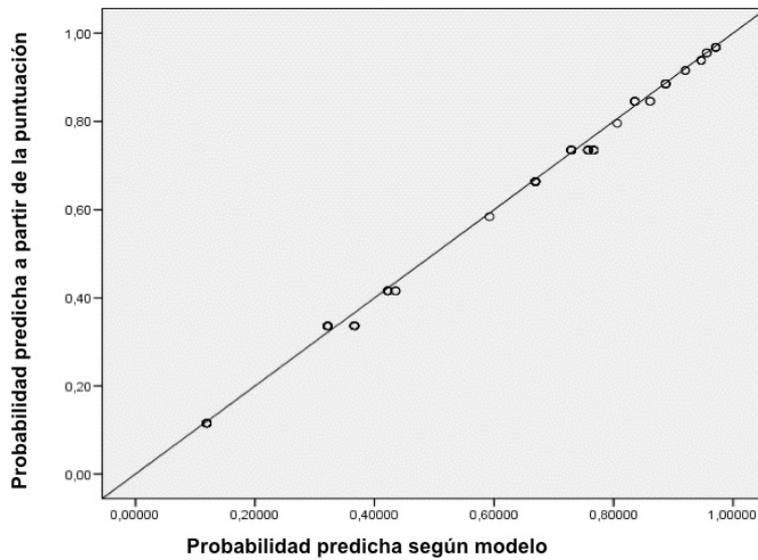


Figura 24. Relación entre la probabilidad de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico predicha a partir de la puntuación y la probabilidad predicha según el modelo

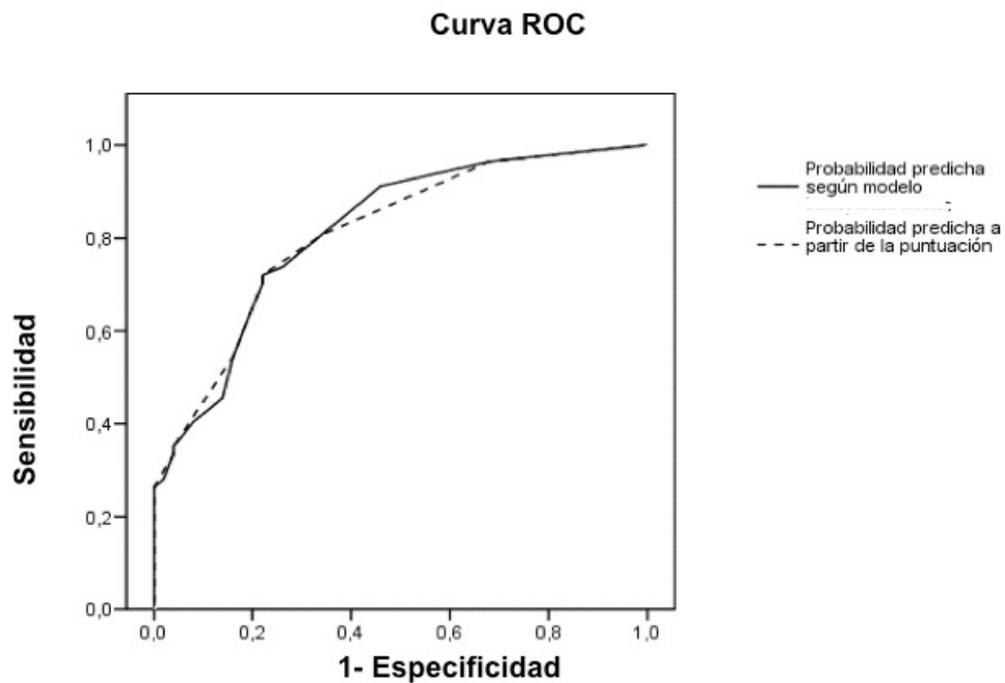


Figura 25. Curvas ROC de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico del modelo y del sistema de puntuación

Los pacientes fueron igualmente divididos en tres grupos de riesgo (de ausencia de respuesta a la OTF) según la puntuación: riesgo bajo (≤ 4 puntos), riesgo moderado (5-9 puntos) y alto (≥ 10 puntos). En la tabla 32 se muestra la distribución de los pacientes de acuerdo a las variables explicativas del modelo y se puede observar como la probabilidad de ausencia de respuesta a la OTF aumenta conforme aumenta el tiempo de evolución de IC y el DTDVI indexado y esta probabilidad es mayor si el paciente tiene una miocardiopatía isquémica. Además, esta misma tabla muestra como la probabilidad observada es similar a la probabilidad predicha por el modelo y a la probabilidad predicha por el sistema de puntuación. En la tabla 33 se muestran las probabilidades observadas y las predichas por el modelo según cada punto, que difieren $< 10\%$ en la mayoría de los puntos. En la tabla 34 se puede observar que las probabilidades de ausencia de respuesta a la OTF observadas y predichas en cada grupo de riesgo varían $< 2\%$. Finalmente, también en esta ocasión la clasificación de los tres grupos de riesgo según la puntuación estratifica correctamente el riesgo de los pacientes ya que las probabilidades de ausencia de RRVI predichas a partir de la puntuación son prácticamente idénticas a las probabilidades observadas y las predichas por el modelo en cada grupo de riesgo y aumentan gradualmente al incrementarse el nivel de riesgo (Figura. 26).

Tabla 32. Distribución de los pacientes de acuerdo a los predictores independientes de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico (etiología de la miocardiopatía, tiempo de evolución de IC y DTDVI indexado) y a la puntuación, y probabilidades de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico observadas, predichas por el modelo y predichas por el sistema de puntuación.

Etiología Isquémica	Tiempo de evolución de IC (meses)		DTDVI indexado		
			< 33 (0p)	33 – 38 (+4p)	> 38 (+5p)
NO (0p)	<12 (0p)	Puntos (pacientes)	0 (n=18)	4 (n=14)	5 (n=8)
		Pr. modelo/ Pr. puntuación	11,9%/11,5%	32,2%/33,6%	42,2%/41,6%
		Pr. observada	11,1%	21,4%	50,0%
	12 – 60 (+5p)	Puntos (pacientes)	5 (n=3)	9 (n=6)	10 (n=1)
		Pr. modelo/ Pr. puntuación	43,5%/41,6%	72,9%/73,5%	80,6%/79,6%
		Pr. observada	33,3%	83,3%	100,0%
	> 60 (+7p)	Puntos (pacientes)	7 (n=1)	11 (n=4)	12 (n=4)
		Pr. modelo/ Pr. puntuación	59,2%/58,4%	83,6%/84,6%	88,7%/88,5%
		Pr. observada	100,0%	75,0%	100,0%
SI (4p)	<12 (0p)	Puntos (pacientes)	4 (n=12)	8 (n=12)	9 (n=6)
		Pr. modelo/ Pr. puntuación	36,6%/33,6%	66,9%/66,4%	75,7%/73,5%
		Pr. observada	50,0%	75,0%	50,0%
	12 – 60 (+5p)	Puntos (pacientes)	9 (n=5)	13 (n=2)	14 (n=3)
		Pr. modelo/ Pr. puntuación	76,7%/73,5%	92%/91,5%	94,7%/93,8%
		Pr. observada	60,0%	100,0%	100,0%
	> 60 (+7p)	Puntos (pacientes)	11 (n=2)	15 (n=2)	16 (n=4)
		Pr. modelo/ Pr. puntuación	86,1%/84,6%	95,6%/95,5%	97,1%/96,8%
		Pr. observada	50,0%	100,0%	100,0%

Los colores representan gradientes de riesgo: *riesgo bajo* ($\leq 4p$), *riesgo moderado* ($5 - 9p$), *riesgo alto* ($\geq 10p$).

DTDVI, diámetro telediastólico ventricular izquierdo; IC, insuficiencia cardiaca; OTF, optimización del tratamiento farmacológico; P, puntos; Pr, probabilidad

Tabla 33. Probabilidades de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico, observadas y predichas a partir de la puntuación de riesgo, según cada puntuación y su diferencia.

Puntos	Número pacientes	Pr. Observada (%)	Pr. predicha a partir de la puntuación (%)	Diferencia (%) ^a	Nivel de riesgo
0	18	11,1	11,5	-0,4	BAJO
4	26	34,6	33,6	1,0	BAJO
5	11	45,5	41,6	3,9	MEDIO
7	1	100,0	58,4	41,6	MEDIO
8	12	75,0	66,4	8,6	MEDIO
9	17	64,7	73,5	-8,8	MEDIO
10	1	100,0	79,6	20,4	ALTO
11	6	66,7	84,6	-17,9	ALTO
12	4	100,0	88,5	11,5	ALTO
13	2	100,0	91,5	8,5	ALTO
14	3	100,0	93,8	6,2	ALTO
15	2	100,0	95,5	4,5	ALTO
16	4	100,0	96,8	3,2	ALTO

^aProbabilidad observada - probabilidad predicha
Pr, probabilidad

Tabla 34. Probabilidades de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico observadas y predichas por el modelo según cada grupo de riesgo y su diferencia

Grupo de riesgo según puntuación	Número de pacientes	Pr. Observada (%)	Pr. predicha a partir de la puntuación (%)	Diferencia (%) ^a
<i>Bajo</i>	44	25,0	24,6	0,4
<i>Moderado</i>	42	64,3	62,9	1,4
<i>Alto</i>	21	90,5	90,7	-0,2

^aProbabilidad observada – probabilidad predicha a partir de la puntuación
Pr, probabilidad

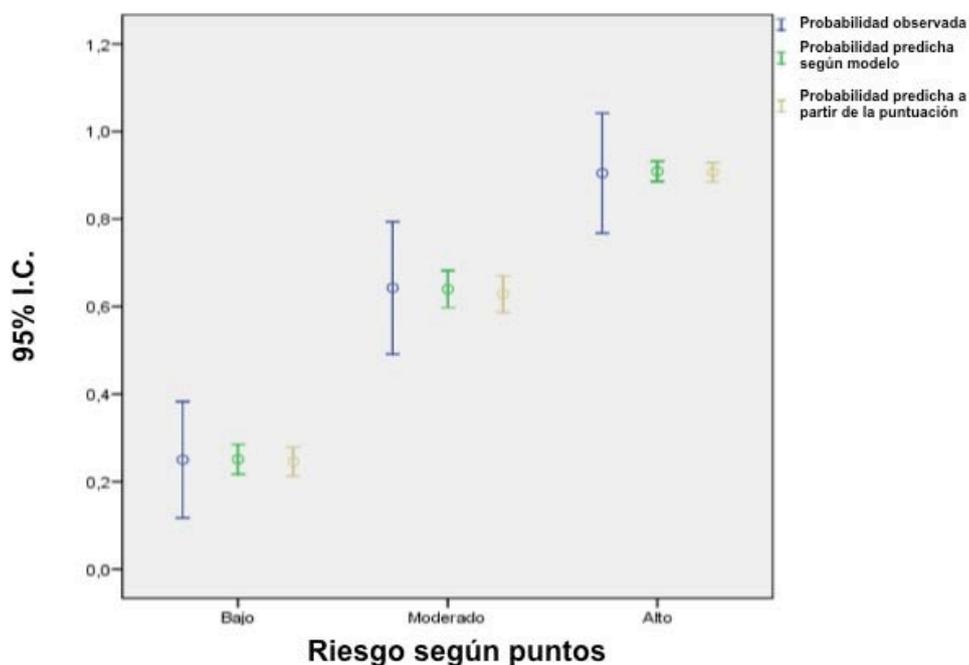


Figura 26. Probabilidades de ausencia de respuesta a la optimización del tratamiento farmacológico observadas, predichas según el modelo y predichas a partir de la puntuación en los tres grupos de riesgo.

10. MORTALIDAD DURANTE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Tres pacientes fallecieron durante el estudio, todos a causa de muerte cardiovascular:

-El primero de ellos era un paciente con cardiopatía isquémica, FEVI basal del 28%, clase funcional III de la NYHA, IC de 36 meses de duración y DTDVI indexado de 31mm/m². Basalmente el paciente recibía el 33% y el 25% de la dosis objetivo de ARA II y BB. Durante un ingreso por isquemia grave de extremidad inferior, presentó parada cardíaca intrahospitalaria por fibrilación ventricular. La maniobras de resucitación cardiopulmonar no consiguieron

reanimar al paciente. Este paciente tenía 9 puntos en la puntuación de riesgo de ausencia de RRVI (riesgo moderado de ausencia de RRVI).

-El segundo paciente estaba afecto de una miocardiopatía dilatada no isquémica, FEVI basal del 20%, clase funcional II de la NYHA, tiempo de IC de 14 años de evolución y DTDVI indexado de 40 mm/m². El tratamiento de base incluía IECAs y BB a unas dosis del 50% y 12,5% respecto la dosis objetivo, respectivamente. El paciente presentó un muerte súbita en su domicilio. Presentaba 12 puntos en la puntuación de riesgo de ausencia de RRVI (riesgo alto de ausencia de RRVI)

- El último paciente falleció a causa de IC. Se trataba de un paciente con miocardiopatía isquémica, FEVI del 33 % , CF basal I (pero con difícil evaluación por vasculopatía periférica que condicionaba dificultad para la deambulación). El tiempo de evolución de la IC era de 6 meses y el DTDVI indexado basal de 30 mm/m². El tratamiento de base incluía IECAs y BB a unas dosis del 50% y 25% de la dosis objetivo, respectivamente. Este paciente presentaba 4 puntos en la puntuación de riesgo de ausencia de RRVI (riesgo bajo de ausencia de RRVI).

DISCUSIÓN

1. HALLAZGOS PRINCIPALES DEL ESTUDIO

Según nuestro conocimiento este es el primer estudio observacional y prospectivo que analiza lo que sucede durante el periodo de OTF necesario para considerar el implante de un DAI en prevención primaria en pacientes con disfunción ventricular severa tanto de etiología isquémica como no isquémica. En este estudio hemos demostrado que la OTF en una UIC en pacientes con FEVI \leq 35% no portadores de DAI permite alcanzar dosis altas de los fármacos favorecedores del RRVl y modificadores del curso de la enfermedad, mejora la FEVI de forma importante así como los síntomas del paciente y reduce las indicaciones de DAI en prevención primaria con una baja mortalidad. Además hemos creado una puntuación de riesgo para predecir la ausencia de RRVl y la combinación de ausencia de RRVl o mortalidad cardiovascular durante la OTF con una alta capacidad de discriminación.

2. MAGNITUD DE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En este estudio observacional hemos conseguido alcanzar un grado de OTF para la IC muy alto y es uno de los puntos más importantes de nuestro trabajo. Al final del estudio un 98,1%, 100% y 90,4% recibían tratamiento con IECA/ARA-II, BB y AA respectivamente y lo que es, como mínimo igual de importante, es que aproximadamente un 70% o más de los pacientes recibían la dosis objetivo de estos fármacos. Este nivel de OTF alcanzado en este estudio es, según nuestro conocimiento, el más alto reportado hasta el momento y es muy superior a la de otros estudios ya comentados con anterioridad (de Groote P et al., 2009; Anguita Sánchez M et al., 2010, Harjola VP et al., 2010, Maggioni AP et al., 2010, Cohen Solal A et al., 2012) y, probablemente, sea la razón de la importante mejoría en la FEVI y de los parámetros del RVI, sobretodo teniendo en cuenta que excluimos del estudio aquellas causas de disfunción ventricular izquierda potencialmente reversible de forma espontanea o por otras causas no debidas a la OTF (miocarditis, miocardiopatía peri parto, miocardiopatía enólica,

IAM o revascularización coronaria reciente, taquimiocardiopatía). La realización de las titulaciones de fármacos dentro del hospital (en el hospital de día de la UIC) ha contribuido de forma importante a poder alcanzar estas dosis altas de fármacos, que no se alcanzan en otros estudios por miedo a los efectos secundarios (Cohen Solal A et al., 2012) y refuerza la idea de que los pacientes con disfunción ventricular izquierda severa deberían ser tratados en una UIC, tal y como otros estudios han sugerido, para alcanzar el TFO (Gouya G et al., 2011; Driscoll A et al., 2014) y para reducir los eventos cardiovasculares (Galatius S et al., 2002; McDonald K et al., 2002).

Es en los BB donde hemos conseguido en nuestro estudio llegar a la dosis objetivo en una mayor proporción de pacientes: un 76% de los pacientes tomaban la dosis objetivo a los 6 meses, proporción superior al estudio de Driscoll A et al, en el que solamente el 54% de los pacientes tomaban una dosis de BB > 25% de la dosis objetivo aun dentro de un programa de IC con las titulaciones dirigidas por una enfermera y supervisadas por un médico (Driscoll A et al., 2011). En otro estudio observacional realizado también dentro de una UIC solamente el 37% de los pacientes llegaban a la dosis objetivo de BB (Gouya G et al., 2011). Además en ninguno de estos estudios no se reportan datos de la FEVI en el seguimiento después de la titulación.

El uso de BB en el subgrupo de población de pacientes con IC y EPOC ha demostrado una reducción en la mortalidad global (Andell P et al., 2015). Es, por tanto, importante su administración en este subgrupo de población aunque esté frecuentemente infrautilizado por miedo a una exacerbación del EPOC (Straburzynska-Migaj E et al., 2015). Nuestro estudio muestra que es posible la administración de BB en pacientes con EPOC e IC y a una dosis alta. Todos los pacientes con EPOC tomaban BB en nuestro estudio con buena tolerancia y a una dosis alta: el porcentaje de dosis respecto a la dosis objetivo a los 6 meses era del 79% y un 60% de los pacientes con EPOC realizaban la dosis objetivo. La tasa de uso y dosis de BB en pacientes con IC y EPOC reportadas en este trabajo son superiores a las de otros estudios. Aunque un 80% de los pacientes de Polonia con IC y EPOC que participaban en el ESC-HF Pilot Survey Registry

recibían BB, solamente entre 0-10% lo recibían a la dosis objetivo (Straburzynska-Migaj E et al., 2015). En el estudio EVEREST, en el que se investigaba a pacientes con IC y FEVI \leq 40%, se observó que mientras en pacientes sin EPOC un 71,1% de los pacientes tomaban BB, en los pacientes con EPOC solamente lo hacía un 63,0% siendo las diferencias estadísticamente significativas (Mentz RJ et al., 2012).

En nuestro estudio solamente el 15,4% de los pacientes tomaban ivabradina al final del estudio debido principalmente, y tal y como hemos demostrado, a que al titular a los pacientes hasta la dosis objetivo o máximas toleradas de BB antes de iniciar ivabradina, posterior a la titulación de BB muy pocos pacientes tenían una FC \geq 70 lpm, criterio para iniciar la ivabradina según las guías de práctica clínica (McMurray JJ et al, 2012).

El tiempo necesario para llevar a cabo la OTF es una información muy importante para saber cuanto tiempo necesitamos para que el paciente esté en el TFO que recomiendan las guías para considerar el implante de un DAI en prevención primaria. En nuestro caso fue, para la titulación de todos los fármacos, de 79 ± 59 días , un tiempo incluso inferior a los 90 ± 14 días necesario para titular solamente los BB en otro estudio (Driscoll A et al., 2014).

Un dato un tanto sorprendente de nuestro estudio es que los pacientes en los cuales se consigue RRVI no alcanzan dosis significativamente mayores que en los que no se consigue el RRVI. Y este resultado es contradictorio con otros estudios randomizados en los cuales una dosis alta ha demostrado tener mayor beneficio clínico que una dosis menor (Bristow MR et al., 1996; Packer M et al., 1999; Konstam MA et al., 2009) pero está en consonancia con el estudio de Bhat PK et al (Bhat PK et al., 2012) . Creemos que existen dos razones que pueden explicar este hallazgo. En primer lugar, un explicación sería que nuestro estudio no es randomizado (en todos los pacientes se intentaba alcanzar las dosis objetivo) y como se alcanzan dosis de fármacos altas en la mayoría de pacientes no es posible encontrar diferencias significativas en la dosis de fármacos en función de si se consigue o no el RRVI. Y la otra razón sería que el efecto

farmacológico (más allá de la modificación de la PA y FC) sea de diferente magnitud en cada paciente para una misma dosis de fármaco por diversas razones como la edad, la polimedicación o por razones farmacogenéticas (Voora D et al., 2012, Tavazzi L et al, 2013). Podría ser que los pacientes en nuestro estudio que no alcanzan la dosis objetivo de los fármacos por limitaciones hemodinámicas (normalmente sintomáticas), sí hubieran obtenido el efecto farmacológico deseado y por tanto haber alcanzado el RRVI por las razones anteriormente comentadas.

3. IMPACTO DE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SOBRE EL REMODELADO Y LA FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

En nuestro estudio hemos demostrado, que tras una buena OTF para la IC, se obtiene una mejoría significativa en los parámetros del RVI. Hemos observado una disminución de los diámetros y volúmenes ventriculares, un aumento significativo de la FEVI ($\geq 5\%$ en valor absoluto) en casi un 70% de los pacientes, prácticamente el 50% de los pacientes tenían una FEVI $>35\%$ a los 6 meses (considerado como RRVI en nuestro estudio) y el aumento en la FEVI medio fue del 11% en valor absoluto (FEVI 26 ± 6 vs 37 ± 11 , basal y a los 6 meses, respectivamente, $p<0,001$) a pesar de que no eran pacientes seleccionados con una IC de reciente inicio (tiempo medio de IC de 27 ± 44 meses). Este aumento en la FEVI es superior al demostrado en estudios randomizados en los que se realiza la introducción y titulación de un solo fármaco (Groenning BA et al., 2000; Wong M et al., 2002; Hayashi M et al., 2003; Solomon SD et al., 2005;,) y probablemente sea debido a que en nuestro estudio se ha llevado a cabo una optimización global del TF, es decir, la introducción y / o titulación escalonada de todos los fármacos que son capaces de producir RRVI (IECA/ARA-II, BB, AA y ivabradina) y por tanto que exista un efecto sumatorio. Adicionalmente, este aumento de la FEVI observado en nuestro estudio también es superior al aumento de 7% en valor absoluto observado en el estudio IMPROVE HF, un estudio observacional y prospectivo realizado con pacientes

con IC con FEVI reducida donde se realizaba una intervención sobre los médicos tratantes que consistía en tratar de implementar las guías de práctica clínica. Sin embargo en este estudio el seguimiento fue a 24 meses y no se reportan las dosis de fármacos alcanzadas (Wilcox JE et al., 2012). Además esta mejoría del 11% en valor absoluto es superior a la mejoría de la FEVI con la resincronización cardiaca a los 6 meses de seguimiento, que estuvo en el 5,1% en el estudio CONTAK-CD (Higgins SL et al., 2003) y en el 3,8% en el MIRACLE ICD II (Abraham WT et al., 2004), aunque el perfil de los pacientes de estos dos últimos estudios era de más gravedad que el nuestro, con dimensiones del VI mayores y QRS ancho en la totalidad de los pacientes.

Sin lugar a dudas, este aumento importante en la FEVI conseguido mediante la optimización global del TF es otro de los hallazgos más importantes del estudio. La mayor reducción del VTSVI (23,2%) en comparación al VTDVI (15,8%) en nuestro estudio y la correlación negativa de mayor magnitud entre la variación del VTSVI y la variación en la FEVI ($r=-0,675$, $p=0,000$) que entre la variación del VTDVI y la variación en la FEVI ($r=-0,552$, $p=0,000$), explica el aumento en la FEVI de los pacientes de nuestro estudio.

Hemos observado también una reducción estadísticamente significativa en el grado de insuficiencia mitral y en la PSAP. Las correlaciones positivas entre la variación del grado de IM y la variación del VTDVI ($r=0,295$, $p=0,003$), entre la variación del grado de IM y la variación del VTSVI ($r=0,308$, $p=0,002$) y entre la variación del grado de IM y la variación en la FEVI ($r=-0,244$, $p=0,013$), aunque moderadas, apoyan la teoría que la reducción del grado de IM es debido al RRVI.

A pesar de la importante mejoría observada en la FEVI en solamente un periodo de 6 meses, no se puede descartar que la FEVI hubiera continuado mejorando aún más allá de estos 6 meses ya que en estudios en pacientes con disfunción ventricular izquierda randomizados a IECA vs placebo (Greenberg B et al, 1995) y BB vs placebo (CIBIS-II Investigators and Committees, 1999), el efecto positivo

sobre el RVI y sobre los eventos cardiovasculares de estos fármacos es mayor a los 12 meses que a los 4 -6 meses de introducido el fármaco.

Adicionalmente hemos demostrado una reducción significativa en la PSAP. Por tanto , en conclusión hemos demostrado una reducción de las dimensiones del ventrículo izquierdo, una mejoría importante en la FEVI y una reducción de la insuficiencia mitral y de la PSAP, todas ellos variables que se han visto asociadas a un aumento en la mortalidad cardiovascular (tanto súbita como no súbita) en diversos estudios (White HD et al., 1987; Blondheim DS et al., 1991; Strange G et al., 2012 Narayanan K et al., 2014).

4. EFECTO DE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO A NIVEL CLÍNICO Y EN LOS MARCADORES BIOLÓGICOS CARDIACOS

En nuestro estudio la clase funcional de la NYHA mejoró de $2,18\pm 0,57$ en la visita basal a $1,58\pm 0,63$ en la visita de seguimiento, $p<0,001$. Además un 63,5% de los pacientes había consultado en urgencias o ingresado al menos una vez antes de la inclusión del estudio, mientras que solamente lo hicieron un 4,8% durante los 6 meses de duración del estudio. En este sentido nuestro estudio confirma los resultados de estudios anteriores de que el manejo de los pacientes con disfunción ventricular dentro de un programa de IC, ya sea hospitalario o ambulatorio, mejora los síntomas de los pacientes y reduce los ingresos hospitalarios por IC y estos efectos clínicos beneficiosos son, no solo como consecuencia de un buena OTF si no también debidos a la educación sanitaria (conocimiento de la enfermedad, hábitos dietéticos, autocontrol del peso, ...) que reciben estos pacientes en una UIC multidisciplinar como es la nuestra. (Galatius S et al., 2002; McDonald K et al., 2002; Yu DS et al., 2006; Agvall B et al., 2013). En nuestro trabajo hemos podido ver que esto es así a pesar de disminuir la TA y FC de los pacientes.

Asimismo, hubo una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes (puntuación en el MLWHFQ basal y a los 6 meses de 37 ± 23 vs 27 ± 19 respectivamente, $p<0,001$), que también se ha observado en otros estudios que han analizado el beneficio de los programas especializados para el tratamiento de los pacientes con IC (Gouya G et al., 2011).

En cuanto a los biomarcadores cardiacos la disminución del NT-pro-BNP observada en nuestro estudio (NT-pro-BNP basal y a los 6 meses de 2505 ± 2293 vs 1577 ± 1574 , $p<0,001$, respectivamente) ha sido observado por otros autores al entrar en un programa específico de IC (Gouya G et al., 2011). Dado que el NT-pro-BNP es un marcador de morbilidad y mortalidad en IC (Stanek B et al., 2001), su reducción parece estar asociada a una mejoría en el pronóstico de los pacientes con IC tal y como se ha demostrado en un reciente meta análisis (Savarese G et al., 2014).

Aunque la reducción de los niveles medios de troponina T ultrasensible detectada en nuestro estudio no ha sido estadísticamente significativa ($0,021\pm 0,015$ basal vs $0,019\pm 0,016$ $\mu\text{g} / \text{L}$ a los 6 meses, $p=0,159$), hemos observado que los niveles de troponina-T ultrasensible se han negativizado en varios pacientes tras la OTF, observando que existe una proporción de pacientes significativamente mayor con niveles elevados de troponina-T ultrasensible basalmente que a los 6 meses ($65,8\%$ vs $42,1\%$ respectivamente, $p=0,035$). Los niveles de troponina-T ultrasensible habían mejorado tras la administración de serelaxina (Metra M et al., 2013) y también tras la administración del inhibidor del receptor angiotensin-nepirilisin LCZ696 (Jhund PS et al., 2014) pero es el primer estudio que demuestra que mediante una buena OTF con tratamiento convencional en el manejo de la IC ambulatoria se obtiene una mejoría en este biomarcador, indicando una reducción en el daño miocárdico.

5. IMPACTO DE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LAS INDICACIONES DE DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE

A pesar del beneficio clínico del DAI en cuanto a la reducción de la mortalidad global a expensas de una reducción en la muerte súbita cardiaca (Moss AJ et al., 2002; Bardy GH et al., 2005) la terapia con DAI tiene sus riesgos inherentes como son la infección, la trombosis, los choques inapropiados, la potencial proarritmia, la disfunción del dispositivo y las complicaciones durante el procedimiento que pueden tener un efecto negativo en cuanto a la morbilidad y en la calidad de vida del paciente (Tung R et al., 2008). Además, contrariamente a lo que las guías recomiendan, el TF es frecuentemente subóptimo al indicar un DAI en prevención primaria en la práctica clínica habitual (Hauptman PJ et al., 2010). En el año 2011 se publicó un estudio en una revista de alto impacto que demostraba que en Estados Unidos el 22,5% de los DAI que se implantan, no tienen indicación según las guías de práctica clínica, mayoritariamente porque se implantan en pacientes con IC de menos de 3 meses de duración sin esperar una eventual mejoría en la FEVI con el TF antes de considerar su implante (Al-Khatib SM, 2011). Además existen estudios de diseño retrospectivo en pacientes con disfunción ventricular, portadores de DAI en prevención primaria por criterios MADIT-II o SCD-HeFT, en los que se ha visto una mejoría en la FEVI (después del implante) por encima del límite a partir del cual el DAI ya no se recomienda, en un 12-30% de los pacientes, incluso sin una intervención activa de OTF (Verma A et al., 2010; Foucault A et al., 2012). Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio prospectivo en analizar el impacto de la optimización global del TF en las indicaciones de DAI en prevención primaria en pacientes con disfunción ventricular izquierda severa. Hemos observado una reducción en las indicaciones potenciales de DAI de aproximadamente el 50% en valor absoluto, tras la OTF en una cohorte de pacientes con $FEVI \leq 35\%$ con miocardiopatía isquémica y no isquémica siendo este uno de los hallazgos más importantes del trabajo. Esta reducción en las indicaciones potenciales de DAI observadas en nuestro estudio son a consecuencia, principalmente, de que

aproximadamente un 50% de los pacientes aumentan la FEVI \geq 35% a los 6 meses tras la OTF. La reevaluación de la FEVI de los pacientes con disfunción ventricular no se realiza de forma periódica en la práctica clínica con la frecuencia que sería deseada (Miller AL et al., 2013). Nuestro trabajo pone de manifiesto que este aspecto es importante para identificar, no solamente aquellos pacientes que presentan RRVI sino también aquellos pacientes en los cuales persiste la FEVI \leq 35% tras la OTF y van a ser candidatos definitivos a implante de DAI. Pensamos que nuestro estudio tiene aplicabilidad clínica en el sentido de que la OTF en una UIC en pacientes con severa disfunción ventricular izquierda debe ser considerada para intentar mejorar la FEVI antes de considerar el implante de un DAI en prevención primaria.

6. FACTORES PREDICTORES DE AUSENCIA DE REMODELADO REVERSO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO Y DE AUSENCIA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Aun con la OTF, al final del seguimiento todavía existían 54 pacientes (52%) con FEVI \leq 35% y 45 pacientes (43%) con indicación de DAI en nuestro estudio. Para estos pacientes, la OTF previa a la consideración de un implante de DAI (tal y como las guías indican) ha podido haber supuesto la exposición a un potencial riesgo de morir súbitamente. Para evitar someter a determinados pacientes a un proceso de OTF que no va a mejorar la FEVI por encima del límite en el cual se recomienda el implante de un DAI, es necesario la identificación de los factores predictores de ausencia de RRVI. En nuestro estudio hemos demostrado que la miocardiopatía isquémica, el tiempo de evolución de IC y el DTDVI indexado son factores predictores independientes de ausencia de RRVI y de la combinación de ausencia de RRVI o muerte cardiovascular durante el estudio (ausencia de respuesta a la OTF). Considerando solamente los pacientes con miocardiopatía isquémica, la probabilidad de ausencia de RRVI o de ausencia de respuesta a la OTF es todavía mayor si el paciente tiene el antecedente de IAM. Estos hallazgos parecen coherentes dado que a priori parece más difícil mejorar la contracción

de un tejido que en un su mayor parte puede ser cicatriz (miocardiopatía isquémica, IAM) que un tejido donde normalmente no existe una cicatriz o existen áreas de fibrosis poco extensas (miocardiopatía no isquémica). Por otro lado, es congruente también que los pacientes con mayor tiempo de evolución y con una VI de mayor dimensión representan pacientes con una miocardiopatía más evolucionada en la ya se haya llegado demasiado tarde para establecer un proceso de RRVI. Estos hallazgos son importantes ya que nos indican que, sino queremos llegar a un punto de no retorno, el TF para la IC debe empezarse y titularse nada más establecerse el diagnóstico de IC con FEVI reducida.

Hemos creado además una puntuación de riesgo con estos tres factores predictores independientes para calcular de una manera fácil e intuitiva la probabilidad de ausencia de RRVI y de ausencia de respuesta a la OTF, con una alta capacidad de discriminación (AUC de 0,811 y 0,810, respectivamente), de un determinado paciente. A nuestro juicio, esta es la primera puntuación de riesgo existente para el cálculo de la probabilidad de ausencia de RRVI en pacientes con disfunción ventricular izquierda severa no portadores de DAI. Nuestro estudio demuestra que la probabilidad de ausencia de RRVI es distinta según las características clínicas de cada paciente. P. ej., según la puntuación de riesgo de nuestro modelo, un paciente con miocardiopatía no isquémica, tiempo de evolución de IC < 12 meses y un DTDVI indexado <33mm/m² tiene una probabilidad de continuar presentado una FEVI≤35% tras la OTF (ausencia de RRVI) de solamente el 11,5%. En cambio, si tenemos un paciente con una miocardiopatía isquémica, un tiempo de evolución de IC > 5 años y un DTDVI indexado >38mm la probabilidad que el paciente continúe presentado una FEVI≤35% tras la OTF es tan alta como del 96.8%. Está claro pues, que en el primer paciente, previo a la consideración del implante de un DAI en prevención primaria se deba realizar una OTF seguida de una reevaluación de la FEVI, pero esta OTF es probable que no esté justificado en el segundo caso debido a la baja probabilidad de mejoría en la FEVI por encima del límite del 35%, en contraposición a lo que las guías recomiendan actualmente, donde todos los pacientes deben estar bajo TFO para ser considerados para el implante de un DAI en prevención primaria. En nuestro estudio, 18 de los 25 pacientes (72%)

con un VI severamente dilatado ($DTDVI > 38\text{mm/m}^2$) continuaban con una FEVI $\leq 35\%$ a los 6 meses tras la OTF. Este hecho, junto con que recientemente se ha publicado un estudio en el que se demuestra que la severa dilatación del VI es un factor predictor independiente (incluso de la FEVI) de muerte súbita (Narayanan K et al., 2014), hacen al menos cuestionable que los pacientes con muy severa dilatación del VI tengan que pasar por el proceso de OTF antes de considerar el implante de un DAI en prevención primaria directamente. En contraposición, el hecho de que los pacientes con cardiopatía isquémica que reciben un DAI en prevención primaria con una revascularización coronaria en los 6 meses anteriores, no tienen un beneficio del DAI en cuanto a reducción de mortalidad (Goldenberg I et al., 2006), avala la actitud de intentar la OTF en pacientes con cardiopatía isquémica, FEVI $\leq 35\%$ con una revascularización coronaria en los últimos 6 meses.

Hemos identificado en el análisis univariable que el QRS ancho ($\geq 120\text{ms}$) se asocia a la ausencia de RRVI en nuestro estudio, lo cual puede traducir una mayor dificultad en la respuesta al TF debido a que la mayor duración del QRS puede ser un marcador de mayor evolución de la enfermedad o que, parte de la disfunción ventricular de estos pacientes pueda estar causada por la asincronía inter e intraventricular que no es posible tratar con TF. Hemos observado también que el TAPSE $\leq 14\text{mm}$ se asocia a la ausencia de RRVI. Una enfermedad más evolucionada, con ya afectación del VD puede explicar este último hallazgo. Es interesante remarcar que ni la FEVI basal, ni el grado de IM basal, ni la clase funcional basal, constituyen factores predictores de ausencia RRVI ni en el nuestro ni en otros estudios (Bhat PK et al., 2012). A partir de estos hallazgos se intuye que, más que la que la severidad de la cardiopatía, lo que importa es su grado de evolución y su etiología, para predecir la respuesta al TF.

Existen otros estudios publicados en la literatura que han analizado los factores predictores de RRVI. En un estudio de casos y controles, realizado a partir de pacientes tratados en una UIC, la menor duración del QRS, el sexo femenino, la etiología no isquémica y la mayor TA sistólica eran factores predictores de

recuperación de la función ventricular ($FEVI \geq 40\%$). Sin embargo en este estudio no se realizó el ecocardiograma al cabo de un tiempo determinado ni se reportan las dosis de TF para la IC alcanzadas (Binkley PF et al., 2008). Bhat PK et al., en un estudio realizado a partir de una base de datos de ecocardiografía, en pacientes con IC de reciente inicio demostraron que el menor DTSVI indexado el sexo femenino y la etiología no isquémica eran factores predictores de RRVI ($FEVI > 35\%$) (Bhat PK et al., 2012). No obstante se trataba de un estudio retrospectivo sin un seguimiento estandarizado. En otro estudio de un grupo italiano, identificaron el BRIHH y una mayor TA sistólica como factores independientes de RRVI. Sin embargo el RR fue analizado en este estudio en base a un ecocardiograma a los 24 meses de seguimiento, un tiempo demasiado largo para esperar considerar el implante de un DAI (Merlo M et al., 2011). A diferencia de nuestro estudio (donde no hemos observado que los biomarcadores cardíacos sean predictores de RRVI), un trabajo publicado recientemente ha mostrado que un nivel sanguíneo de biomarcador cardíaco ST2 < 48 ng/ml (junto a la etiología no isquémica, la ausencia de BRI, la menor duración de la IC y la mayor FEVI basal (a diferencia de nuestro estudio) son factores predictores de RRVI. Los autores de este trabajo, a partir de estos factores de riesgo crearon también una puntuación de riesgo de RRVI, que aunque fue validada en otra cohorte de pacientes, el área bajo la curva fue algo inferior a la nuestra (0,79 en la cohorte de derivación y 0,73 en la cohorte de validación). Además, en este último estudio, no se reportan las dosis de los fármacos para la IC alcanzadas, el seguimiento ecocardiográfico se realizó a los 12 meses y no se excluyeron los pacientes con DAI o TRC, con lo que el tipo de población del estudio parece algo distinta a la nuestra (Lupón J et al., 2015).

7. EL DESFIBRILADOR EXTERNO TIPO CHALECO COMO PUENTE A LA MEJORÍA DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR O AL DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE

La baja tasa de mortalidad observada en nuestro estudio es probablemente debida a la alta utilización de los fármacos modificadores del curso de la

enfermedad (IECA/ARA-II, BB y AA) y a que en todos los pacientes se había llegado (o al menos intentado llegar) a la dosis objetivo de los mismos en el ámbito de una UIC multidisciplinar. En nuestro estudio, fallecieron tres pacientes (tasa de mortalidad global del 2,8%), dos de ellos debido a muerte súbita (tasa de muerte súbita del 1,9%). La mortalidad en nuestro estudio es inferior la de otros estudios de cohortes de pacientes con IC. Datos de seguimiento del EuroHeart Failure Survey II (en la que participaron 30 países) mostraron que la mortalidad al año después de un ingreso por IC era del 16,4% y 23,2% en pacientes con IC de novo y pacientes con IC crónica descompensada, respectivamente. Aunque la edad media de los pacientes era superior a la de nuestro estudio (71 vs 66 años respectivamente), la FEVI media de los pacientes era superior, del 38%. Un menor uso de IECA/ARA-II (83,5%), BB (64,9%) y AA (46,8%), puede justificar esta mayor tasa de mortalidad. Además, las dosis de los fármacos para la IC son desconocidas (Harjola VP et al., 2010). En otro estudio observacional realizado en 396 pacientes con IC de reciente diagnóstico, edad media de 75 años observaron una mortalidad global del 14% a los 6 meses. En este estudio, del total de fallecidos (59 pacientes), 13 lo hicieron por muerte súbita (22%). También se observó una baja tasa de uso de IECA/ARA-II, BB y AA: 77%, 31% y 20% respectivamente (Mehta PA et al., 2008). En otro estudio observacional retrospectivo, realizado, al igual que el nuestro, en el ámbito de una UIC y en el que los pacientes seguían un proceso de titulación de BB seguido de un ecocardiograma a los 6 meses previo a la consideración del implante de un DAI, que incluyó 224 pacientes con severa disfunción ventricular de reciente diagnóstico (edad media 52 ± 12 , DTDVI 61 ± 8 , 76% miocardiopatía no isquémica) observaron una mortalidad total a 6 meses (sin DAI) del 2,3% (similar a la observada en nuestro trabajo) y del 6,8% a los 18 meses. No reportan en este estudio la tasa de muerte súbita durante la optimización del TF. En este estudio, la mayor duración del QRS, el menor espesor de las paredes ventriculares, el parar o no llegar a la dosis objetivo de BB se asociaron a mayor mortalidad a 18 meses (Teeter WA et al., 2012). Incluso, en el grupo randomizado a DAI de los estudios MADIT-II y SCD-HeFT, la mortalidad a los 6 meses después del implante era similar aunque algo superior a la de nuestro estudio: del 4% y 3% respectivamente (Moss AJ et al., 2002; Bardy GH et al.,

2005). En nuestro estudio no pudimos hacer un análisis de los predictores de mortalidad durante la OTF debido a la baja tasa de mortalidad y al relativo reducido tamaño muestral del estudio. Si bien no es posible extraer conclusiones del análisis descriptivo de los fallecidos por su poco número, éste mostró que ninguno de los dos fallecidos súbitamente se encontraba en el grupo de bajo riesgo de ausencia de RRVF (uno en el grupo de alto riesgo y otro en el de moderado).

Aunque de nuestro estudio y del estudio del Teeter WA et al. (Teeter WA et al., 2012), se deduce que la tasa de mortalidad de los pacientes con severa disfunción ventricular que son tratados en una UIC con dosis altas de BB, IECA/ARA-II y AA, es baja, no es nula y viene dada en parte por la muerte súbita.

Es posible que el uso de un desfibrilador tipo chaleco pudiera haber evitado la muerte de los dos pacientes de nuestro estudio que fallecieron de muerte súbita durante la OTF. Este dispositivo, no disponible actualmente en nuestro centro, consiste en un chaleco que monta dos electrodos de desfibrilación tipo parche en la espalda, un cinturón elástico con otro electrodo de desfibrilación tipo parche en su parte anterior y 4 electrodos de monitorización conectados a un sistema de monitorización y desfibrilación alojado en una funda en la cadera (Klein HU et al., 2013) (ver figura 27). Es un dispositivo altamente eficaz para tratar mediante choque una taquicardia ventricular (TV) o una fibrilación ventricular (FV) (Auricchio A et al., 1998). Existen algunas series de casos y registros que han demostrado su eficacia y utilidad en determinados grupos de población con riesgo potencial y eventualmente transitorio de arritmias ventriculares como son aquellos pacientes con disfunción ventricular severa, postinfarto (Epstein AE et al., 2013), o en los cuales se espera una potencial mejoría de la FEVI debida a una intervención como la OTF o una revascularización coronaria (Zishiri ET et al., 2013) o simplemente por la potencial reversibilidad espontánea de la disfunción ventricular (miocardiopatía posparto, miocarditis) (Kao AC et al., 2012). El registro WEARIT-II, publicado recientemente, es el mayor estudio prospectivo realizado hasta la fecha con este

dispositivo. En él se incluyeron 2000 pacientes con FEVI media del 25%, los cuales llevaron el dispositivo durante un periodo de evaluación del riesgo arrítmico de 90 días. Un total de 41 pacientes (2%) presentaron al menos un choque apropiado por TV o FV. Los pacientes con cardiopatía isquémica, cardiopatía congénita o familiar tuvieron mayor tasa de descargas apropiadas que los pacientes con miocardiopatía no isquémica: 3 % vs 1% , $p=0,002$ (Kutyifa V et al., 2015). Existen, sin embargo, estudios similares, aunque con menor número de pacientes, en los cuales ninguno de los pacientes ha presentado un solo episodio de arritmia ventricular (Kao AC et al., 2012; Mitrani RD et al., 2013). Además, la incapacidad de estimulación ventricular del dispositivo -existen algunos pacientes fallecidos por asistolia (Chung MK et al., 2010)- y la posible interacción con la estimulación unipolar de un marcapasos que pueda tener implantado el paciente (LaPage MJ et al., 2008) son inconvenientes del dispositivo. Debido a que el dispositivo está todavía en fase de investigación, no ha sido hasta este año 2015 que se ha podido dar algún nivel de recomendación en unas guías de práctica clínica respecto a su uso. Las nuevas guías europeas de manejo de los pacientes con arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita comentan que el desfibrilador externo tipo chaleco se podría considerar en aquellos pacientes adultos con disfunción ventricular izquierda que presentan riesgo de muerte súbita arrítmica por un periodo de tiempo limitado, pero que no son candidatos a un DAI, La clase de recomendación es solamente IIb y el nivel de evidencia C (Priori SG et al., 2015) debido a que no existen estudios randomizados realizados con esta terapia y a que está todavía en fase de investigación. Además se necesitan más estudios para saber cuales son los pacientes que más se benefician de esta terapia durante la OTF diseñados en base a predecir el riesgo de arritmias ventriculares o de muerte súbita durante la OTF. Hasta el momento, en base a nuestro estudio, aquellos pacientes con severa disfunción ventricular izquierda con una probabilidad moderada o alta de ausencia de RRVI con la OTF [el grupo de riesgo moderado (5 - 9 puntos) y alto (≥ 10 puntos) con probabilidades de ausencia de RRVI de 62,6% y 90,8% del respectivamente, y que son los grupos donde han ocurrido una muerte súbita en cada grupo], o aquellos pacientes con alguna característica que añada mayor riesgo de muerte súbita a la disfunción

ventricular izquierda severa [p ej. severa dilatación del VI (Narayanan K et al., 2014)], pero en los que se quiere dar una oportunidad a la OTF para intentar mejorar la FEVI por encima del límite para considerar un DAI en prevención primaria, sean uno de los grupos de pacientes que más se puedan beneficiar de esta terapia.

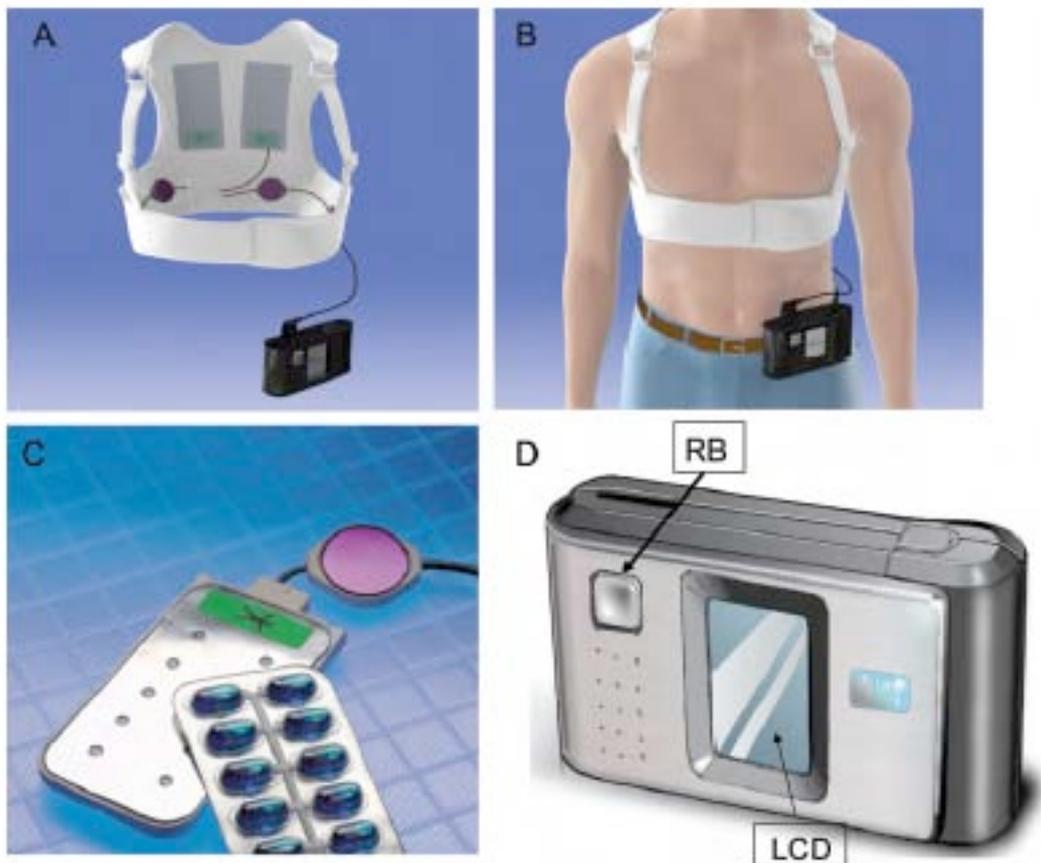


Figura 27. Desfibrilador tipo chaleco LifeVest® model 4000. (A) Chaleco con cinturón elástico conectado al dispositivo de monitorización y desfibrilación. Son visibles los dos electrodos de desfibrilación de la espalda y tres (de los cuatro) electrodos de monitorización electrocardiográfica montados en el cinturón elástico. (B) El LifeVest® model 4000 colocado en un paciente con la unidad de monitorización y desfibrilación alojada en una funda en la cadera. (C) Se visualizan las cápsulas de gel insertadas en cada uno de los parches de desfibrilación y un electrodo de monitorización electrocardiográfica. (D) La unidad de monitorización y desfibrilación del LifeVest® model 4000. Figura adaptada de Klein HU et al., 2013.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones más importantes del estudio es que se utilizó la ecocardiografía como técnica de imagen, en lugar de la resonancia magnética, técnica considerada el gold standard para la cuantificación de las cavidades cardiacas (Lang RM et al., 2005). Sin embargo la ecocardiografía es una técnica de imagen de mayor disponibilidad, representa la práctica clínica habitual y otros estudios también la han utilizado para analizar el RRVI (Binkley PF et al., 2008, Lupón J et al., 2015).

La definición de RRVI usada en nuestro estudio fue la mejoría de la FEVI >35% a los 6 meses. Dado que la variación en la definición de RRVI en respuesta a una terapia es alta en los diversos estudios publicados (Fornwalt BK et al., 2010), escogimos nuestra definición en base a la relevancia clínica para planear la implantación de un DAI en prevención primaria.

El tamaño muestral no excesivamente grande de nuestro estudio probablemente haya impedido encontrar más factores independientes de ausencia de RRVI. Sin embargo, ha sido suficiente para demostrar de forma estadísticamente significativa la mejoría en el TF alcanzada, la mejoría en los parámetros de RVI, la reducción en las indicaciones potenciales de DAI en prevención primaria y también para diseñar una puntuación de riesgo de ausencia de RRVI tras la OTF con una alta capacidad de discriminación.

El cambio en el método de determinación de los biomarcadores cardiacos, impidió la comparación entre los niveles basales y a los 6 meses de muchos pacientes. También provocó una pérdida del tamaño muestral en relación a la comparación de los niveles basales de biomarcadores entre los pacientes con RRVI y ausencia de RRVI a los 6 meses.

El seguimiento de los pacientes fue solamente a 6 meses. No sabemos si aquellos pacientes con FEVI>35% a los 6 meses continúan con FEVI>35% más allá de este periodo o si los pacientes con FEVI≤35% a los 6 meses han

mejorado la FEVI por encima de este valor con posterioridad a los 6 meses. Sin embargo este estudio fue diseñado para evaluar el RRVI durante un periodo de tiempo prudencial previo a la consideración del implante de un DAI.

Por último, la puntuación de riesgo de ausencia de RRVI y de ausencia de respuesta a la OTF está todavía por validar en otra cohorte de pacientes.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

En este estudio, en el que se ha llevado a cabo una optimización global del TF en pacientes con disfunción ventricular izquierda severa ($FEVI \leq 35\%$) en una UIC, se ha demostrado que es posible alcanzar la dosis objetivo de los fármacos modificadores del curso de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. Al final del estudio un 98,1%, un 100% y un 90,4 % de los pacientes tomaban IECA/ARA-II, BB y AA. Un 64,4%, 76,0% y un 72,1% de los pacientes tomaban la dosis objetivo de IECA/ARA-II, BB y AA al final del estudio. Este grado tan elevado de OTF, es superior a la de los otros estudios publicados previamente en la vida real, fuera del ámbito de un ensayo clínico.

Se ha demostrado una mejoría importante de la FEVI (del 11% en valor absoluto) y una reducción estadísticamente significativa de los volúmenes (VTDVI basal y a los 6 meses de 171 ± 53 vs 144 ± 60 ml, respectivamente, $p < 0,001$) y diámetros del VI (DTDVI indexado basal y a los 6 meses de 35 ± 5 vs 33 ± 5 mm/m², respectivamente $p < 0,001$) así como una reducción del grado de IM ($1,9 \pm 1,0$ basal vs $1,4 \pm 0,9$ a los 6 meses, $p < 0,001$) y de la PSAP (basal y a los 6 meses 46 ± 15 vs 38 ± 13 mmHg, respectivamente $p < 0,001$), todas ellas variables con valor pronóstico. En un 48 % de los pacientes se consiguió un RRVI de acuerdo a su definición en este estudio ($FEVI > 35\%$ a los 6 meses). La mejoría en la FEVI alcanzada en nuestro estudio es de mayor grado que la de otros estudios publicados hasta el momento actual donde se ha realizado una OTF e, incluso, mayor que la mejoría obtenida con la resincronización cardiaca.

Este estudio ha confirmado los hallazgos de otros estudios de que el tratamiento de los pacientes con IC con FEVI reducida en una UIC en nuestro ámbito mejora los síntomas (clase funcional NYHA basal y a los 6 meses $2,18 \pm 0,57$ vs $1,58 \pm 0,63$, respectivamente $p < 0,001$), reduce los ingresos hospitalarios por IC (un 63,5% y un 4,8% de los pacientes había consultado a urgencias o ingresado por IC en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio y durante los 6 meses de duración del estudio, respectivamente, $p < 0,001$) y mejora la calidad de vida (puntuación en la MLWHFQ basal y a los 6 meses 37 ± 23 vs 27 ± 19 , respectivamente, $p < 0,001$).

Se ha confirmado que la OTF comporta una disminución de los niveles de NT-pro-BNP (NT-pro-BNP basal y a los 6 meses de 2505 ± 2293 vs 1577 ± 1574 , respectivamente, $p < 0,001$). La reducción en los valores de NT-pro-BNP parece estar asociada a una mejoría pronóstica en otros estudio. Además es el primer estudio que demuestra que la OTF con TF convencional en pacientes con severa disfunción ventricular izquierda produce una reducción en el número de individuos que presentan valores de troponina T ultrasensible elevados.

Hemos demostrado que la mejoría en la FEVI observada reduce las indicaciones potenciales de DAI en prevención primaria en un 52% en valor absoluto.

Hemos demostrado que la etiología isquémica, el tiempo de evolución de la IC y el DTDVI indexado son predictores independientes de ausencia de RRVi (FEVI $\leq 35\%$ a los 6 meses) y de ausencia de respuesta a la OTF (endpoint combinado de ausencia de RRVi a los 6 meses o muerte cardiovascular durante el estudio). A partir de estas tres variables hemos creado una puntuación de riesgo de ausencia de RRVi y otra puntuación de riesgo de ausencia de respuesta a la OTF con una alta capacidad de discriminación (área bajo la curva de 0,811 y 0,810 respectivamente) y que, según nuestro conocimiento, es la primera puntuación de riesgo diseñada para predecir la ausencia de RRVi en una cohorte de pacientes sin DAI.

Nuestro estudio ha mostrado que la mortalidad durante la OTF, aunque fue menor a la reportada en otras series de pacientes de características similares, no fue nula y fue causada mayoritariamente por la muerte súbita que ocurrió en dos pacientes. La utilización de un desfibrilador externo tipo chaleco durante la OTF es probable que pueda evitar la muerte súbita durante la misma, previa a la mejoría de la FEVI o al implante definitivo de un DAI.

CONCLUSIONES

-La OTF para la IC en pacientes con disfunción sistólica severa del VI en una UIC permite conseguir la dosis objetivo de los fármacos modificadores del curso de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, un RRVI en aproximadamente la mitad de los pacientes y una consecuente reducción en las indicaciones potenciales de DAI en prevención primaria del 50%. La tasa de mortalidad fue inferior a la reportada previamente en pacientes con características similares. El uso de un desfibrilador externo tipo chaleco podría acercar dicha mortalidad al valor nulo. Por todo ello, la OTF llevada a cabo en una UIC en pacientes con IC y FEVI reducida es una buena estrategia para mejorar el pronóstico de los pacientes y para intentar mejorar la FEVI previo a la consideración del implante de un DAI en prevención primaria.

-La etiología isquémica, el tiempo de evolución de IC y el DTDVI indexado basal son predictores independientes de ausencia de RRVI y de ausencia de respuesta a la OTF. La puntuación de riesgo diseñada en base a estos tres parámetros predice de forma adecuada la probabilidad de ausencia de RRVI y de ausencia de respuesta a la OTF. Este hallazgo podría influir en la toma de decisiones en cuanto a la necesidad de OTF en determinados pacientes previo a la consideración del implante de un DAI en prevención primaria.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

ABRAHAM WT, FISHER WG, SMITH AL, DELURGIO DB, LEON AR, LOH E, KOCOVIC DZ, PACKER M, CLAVELL AL, HAYES DL, ELLESTAD M, TRUPP RJ, UNDERWOOD J, PICKERING F, TRUEX C, MCATEE P, MESSENGER J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSyncRandomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002, vol. 346, nº 24, p. 1845-1853.

ABRAHAM WT, YOUNG JB, LEÓN AR, ADLER S, BANK AJ, HALL SA, LIEBERMAN R, LIEM LB, O'CONNELL JB, SCHROEDER JS, WHEELAN KR; Multicenter InSync ICD II Study Group. 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*. 2004, vol 110, nº 18, p. 2864-2868.

ACKER MA, BOLLING S, SHEMIN R, KIRKLIN J, OH JK, MANN DL, JESSUP M, SABBAH HN, STARLING RC, KUBO SH; Acorn Trial Principal Investigators and Study Coordinators. Mitral valve surgery in heart failure: insights from the Acorn Clinical Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006, vol. 132, nº 3, p. 568-577.

ACUTE INFARCTION RAMIPRIL EFFICACY (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993, vol 342, nº 8875, p. 821-828.

AGVALL B, ALEHAGEN U, DAHLSTRÖM U. The benefits of using a heart failure management programme in Swedish primary healthcare. *Eur J Heart Fail*. 2013, vol. 15, nº 2, p. 228-236.

ALMENAR L, ZUNZUNEGUI JL, BARÓN G, CARRASCO JI, GÓMEZ-DOBLAS JJ, COMÍN J, BARRIOS V, SUBIRANA MT, DÍAZ-MOLINA B. Actualización en insuficiencia cardiaca, trasplante cardiaco, cardiopatías congénitas y cardiología

clínica. *Rev Esp Cardiol* . 2013, vol. 66, nº 4, p. 290-297.

AL-KHATIB SM, HELLKAMP A, CURTIS J, MARK D, PETERSON E, SANDERS GD, HEIDENREICH PA, HERNANDEZ AF, CURTIS LH, HAMMILL S. Non evidence-based ICD implantations in the United States. *JAMA*. 2011, vol. 305, nº1, p. 43-49.

ANDELL P, ERLINGE D, SMITH JG, SUNDSTRÖM J, LINDAHL B, JAMES S, KOUL S. β -blocker use and mortality in COPD patients after myocardial infarction: a Swedish nationwide observational study. *J Am Heart Assoc*. 2015 Apr 8;4(4). pii: e001611. doi: 10.1161/JAHA.114.001611.

ANGUITA SÁNCHEZ M, JIMÉNEZ-NAVARRO M, CRESPO M, ALONSO-PULPÓN L, DE TERESA E, CASTRO-BEIRAS A, ROIG E, ARTIGAS R, ZAPATA A, LÓPEZ DE ULIBARRI I, MUÑIZ J; OBELICA study researchers. Effect of a training program for primary care physicians on the optimization of beta-blocker treatment in elderly patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2010, vol. 63, nº6, p. 677-685.

ASKOXYLAKIS V, THIEKE C, PLEGER ST, MOST P, TANNER J, LINDEL K, KATUS HA, DEBUS J, BISCHOF M. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. *BMC Cancer*. 2010, vol. 10, nº 105.

ATHANASULEAS CL, BUCKBERG GD, STANLEY AW, SILER W, DOR V, DI DONATO M, MENICANTI L, ALMEIDA DE OLIVEIRA S, BEYERSDORF F, KRON IL, SUMA H, KOUCHOUKOS NT, MOORE W, MCCARTHY PM, OZ MC, FONTAN F, SCOTT ML, ACCOLA KA; RESTORE GROUP. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol*. 2004, vol. 44, nº 7, p. 1439-1445.

AURICCHIO A, KLEIN H, GELLER CJ, REEK S, HEILMAN MS, SZYMKIEWICZ SJ. Clinical efficacy of the wearable cardioverter-defibrillator in acutely

terminating episodes of ventricular fibrillation. *Am J Cardiol.* 1998, vol. 81, n° 10, p. 1253-1256.

BALDASSERONI S, OPASICH C, GORINI M, LUCCI D, MARCHIONNI N, MARINI M, CAMPANA C, PERINI G, DEORSOLA A, MASOTTI G, TAVAZZI L, MAGGIONI AP; ITALIAN NETWORK ON CONGESTIVE HEART FAILURE INVESTIGATORS Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002, vol. 143, n° 3, p. 398-405.

BARBONE A, HOLMES JW, HEERDT PM, THE' AH, NAKA Y, JOSHI N, DAINES M, MARKS AR, OZ MC, BURKHOFF D. Comparison of right and left ventricular responses to left ventricular assist device support in patients with severe heart failure: a primary role of mechanical unloading underlying reverse remodeling. *Circulation.* 2001, vol 104, n° 6, p. 670-675.

BARDY GH, LEE KL, MARK DB, POOLE JE, PACKER DL, BOINEAU R, DOMANSKI M, TROUTMAN C, ANDERSON J, JOHNSON G, MCNULTY SE, CLAPP-CHANNING N, DAVIDSON-RAY LD, FRAULO ES, FISHBEIN DP, LUCERI RM, IP JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005, vol. 352, n° 3, p. 225-237.

BATISTA RJ, SANTOS JL, TAKESHITA N, BOCCHINO L, LIMA PN, CUNHA MA. Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease. *J Card Surg.* 1996, vol. 11, n° 2, p. 96-97.

BEYGUI F, ANGUITA M, TEBBE U, COMIN-COLET J, GALINIER M, BRAMLAGE P, TURGONYI E, LINS K, IMEKRAZ L, DE FRUTOS T, BÖHM M. A real-world perspective on the prevalence and treatment of heart failure with a reduced ejection fraction but no specific or only mild symptoms. *Heart Fail Rev.* 2015, vol. 20, n° 5, p. 545-552.

BHAT PK, ASHWATH ML, ROSENBAUM DS, COSTANTINI O. Usefulness of left ventricular end-systolic dimension by echocardiography to predict reverse remodeling in patients with newly diagnosed severe left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 2012, vol. 110, n° 1, p. 83-87.

BINKLEY PF, LESINSKI A, FERGUSON JP, HATTON PS, YAMOKOSKI L, HARDIKAR S, COOKE GE, LEIER CV. Recovery of normal ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy: predictors of an increasingly prevalent clinical event. *Am Heart J.* 2008, vol. 155, n° 1, p. 69-74.

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.* 1991, vol. 122, n° 3 Pt 1, p. 763-771.

BOLLI R, CHUGH AR, D'AMARIO D, LOUGHRAN JH, STODDARD MF, IKRAM S, BEACHE GM, WAGNER SG, LERI A, HOSODA T, SANADA F, ELMORE JB, GOICHBERG P, CAPPETTA D, SOLANKHI NK, FAHSAH I, ROKOSH DG, SLAUGHTER MS, KAJSTURA J, ANVERSA P. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet.* 2011, vol. 378, n° 9806, p. 1847-1857.

BORBÉLY A, VAN DER VELDEN J, PAPP Z, BRONZWAER JG, EDES I, STIENEN GJ, PAULUS WJ. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation.* 2005, vol. 111, n° 6, p. 774-781.

BORGGREFE MM, LAWO T, BUTTER C, SCHMIDINGER H, LUNATI M, PIESKE B, MISIER AR, CURNIS A, BÖCKER D, REMPPIS A, KAUTZNER J, STÜHLINGER M, LECLERQ C, TÁBORSKY M, FRIGERIO M, PARIDES M, BURKHOFF D, HINDRICKS G. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2008, vol. 29, n° 8, p. 1019-1028.

BORLAUG BA, PAULUS WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011, vol 32, n° 6, p. 670–679.

BRAUNWALD E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013, vol 1, n°1, p. 1-20.

BRENYO A, BARSHESHET A, KUTYIFA V, RUWALD AC, RAO M, ZAREBA W, POULEUR AC, KNAPPE D, SOLOMON SD, MCNITT S, HUANG DT, MOSS AJ, GOLDENBERG I. Predictors of spontaneous reverse remodeling in mild heart failure patients with left ventricular dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2014, vol.7, n° 4, p. 565-572.

BRIGNOLE M, AURICCHIO A, BARON-ESQUIVIAS G, BORDACHAR P, BORIANI G, BREITHARDT OA, CLELAND J, DEHARO JC, DELGADO V, ELLIOTT PM, GORENEK B, ISRAEL CW, LECLERCQ C, LINDE C, MONT L, PADELETTI L, SUTTON R, VARDAS PE. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013, vol. 34, n° 29, p. 2281-2329.

BRILLA CG, ZHOU G, MATSUBARA L, WEBER KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol*. 1994, vol. 26, n° 7, p. 809-20.

BRISTOW MR, O'CONNELL JB, GILBERT EM, FRENCH WJ, LEATHERMAN G, KANTROWITZ NE, ORIE J, SMUCKER ML, MARSHALL G, KELLY P. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Bucindolol Investigators. *Circulation*. 1994, vol. 89, n° 4, p. 1632-1642.

BRISTOW MR, GILBERT EM, ABRAHAM WT, ADAMS KF, FOWLER MB,

HERSHBERGER RE, KUBO SH, NARAHARA KA, INGERSOLL H, KRUEGER S, YOUNG S, SHUSTERMAN N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996, vol. 94, n° 11, p. 2807-2816.

BRISTOW MR, SAXON LA, BOEHMER J, KRUEGER S, KASS DA, DE MARCO T, CARSON P, DICARLO L, DEMETS D, WHITE BG, DEVRIES DW, FELDMAN AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004, vol 350, n° 21, p. 2140-2150.

CHUGH AR, BEACHE GM, LOUGHRAN JH, MEWTON N, ELMORE JB, KAJSTURA J, PAPPAS P, TATOOLES A, STODDARD MF, LIMA JA, SLAUGHTER MS, ANVERSA P, BOLLI R. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. *Circulation*. 2012, vol. 126 (11 Suppl 1):S54-64.

CHUNG MK, SZYMKIEWICZ SJ, SHAO M, ZISHIRI E, NIEBAUER MJ, LINDSAY BD, TCHOU PJ. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2010 vol. 56, n° 3, p. 194-203.

CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; vol. 353, n° 9146, p. 9-13.

CLELAND JG, DAUBERT JC, ERDMANN E, FREEMANTLE N, GRAS D, KAPPENBERGER L, TAVAZZI L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005, vol 352, n° 15, p. 1539-1549.

COHEN SOLAL A, LEURS I, ASSYAG P, BEAUVAIS F, CLERSON P, CONTRE C, THEBAUT JF, GENOUN M; French National College of Cardiologists. Optimization of heart Failure medical Treatment after hospital discharge according to left ventricular Ejection fraction: the FUTURE survey. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012, vol. 105, n° 6-7, p. 355-65.

COHN JN, ARCHIBALD DG, ZIESCHE S, FRANCIOSA JA, HARSTON WE, TRISTANI FE, DUNKMAN WB, JACOBS W, FRANCIS GS, FLOHR KH et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986, vol. 314, n° 24, p. 1547-1552.

COHN JN, JOHNSON G, ZIESCHE S, COBB F, FRANCIS G, TRISTANI F, SMITH R, DUNKMAN WB, LOEB H, WONG M, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991, vol. 325, n° 5, p. 303-310.

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*. 2000, vol 35, n° 3, p. 569-582.

COHN JN, TOGNONI G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001, vol 345, n° 23, p. 1667-1675.

CONNOLLY SJ, GENT M, ROBERTS RS, DORIAN P, ROY D, SHELDON RS, MITCHELL LB, GREEN MS, KLEIN GJ, O'BRIEN B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000, vol. 101, n° 11, p. 1297-302.

DELGADO R 3RD, RADOVANCEVIC B, MASSIN EK, FRAZIER OH, BENEDICT

C. Neurohormonal changes after implantation of a left ventricular assist system. *ASAIO J.* 1998, vol. 44, n° 4, p. 299-302.

DE GROOTE P, ISNARD R, CLERSON P, JONDEAU G, GALINIER M, ASSYAG P, DEMIL N, DUCARDONNET A, THEBAUT JF, KOMAJDA M. Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reco Programme. *Eur J Heart Fail.* 2009, vol. 11, n° 1, p. 85-91.

DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G, MCMURRAY JJ, PONIKOWSKI P, POOLE-WILSON PA, STRÖMBERG A, VAN VELDHUISEN DJ, ATAR D, HOES AW, KEREN A, MEBAZAA A, NIEMINEN M, PRIORI SG, SWEDBERG K; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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). *Eur Heart J.* 2008 vol. 29, n° 19, p. 2388-2442.

DIPLA K, MATTIELLO JA, JEEVANANDAM V, HOUSER SR, MARGULIES KB. Myocyte recovery after mechanical circulatory support in humans with end-stage heart failure. *Circulation.* 1998, vol. 97, n° 23, p. 2316-2322.

DOUGHTY RN, WHALLEY GA, GAMBLE G, MACMAHON S, SHARPE N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol.* 1997, vol. 29, n° 5, p. 73 -92.

DRAKOS SG, KFOURY AG, HAMMOND EH, REID BB, REVELO MP, RASMUSSEN BY, WHITEHEAD KJ, SALAMA ME, SELZMAN CH, STEHLIK J, CLAYSON SE, BRISTOW MR, RENLUND DG, LI DY. Impact of mechanical

unloading on microvasculature and associated central remodeling features of the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*. 2010, vol. 56, n° 5, p. 382-391.

DRISCOLL A, KRUM H, WOLFE R, TONKIN A; BENCH Study Group. Nurse-led titration of β -adrenoreceptor blocking agents in chronic heart failure patients in the community. *J Card Fail*. 2011, vol. 17, n° 3, p. 224-230.

DRISCOLL A, SRIVASTAVA P, TOIA D, GIBCUS J, HARE DL. A nurse-led up-titration clinic improves chronic heart failure optimization of beta-adrenergic receptor blocking therapy--a randomized controlled trial. *BMC Res Notes*. 2014 Sep 23;7:668. doi: 10.1186/1756-0500-7-668.

ENGELHARDT S, HEIN L, WIESMANN F, LOHSE MJ. Progressive hypertrophy and heart failure in beta1-adrenergic receptor transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999, vol. 96, n° 12, p. 7059-7064.

EPSTEIN AE, DIMARCO JP, ELLENBOGEN KA, ESTES NA 3RD, FREEDMAN RA, GETTES LS, GILLINOV AM, GREGORATOS G, HAMMILL SC, HAYES DL, HLATKY MA, NEWBY LK, PAGE RL, SCHOENFELD MH, SILKA MJ, STEVENSON LW, SWEENEY MO, SMITH SC JR, JACOBS AK, ADAMS CD, ANDERSON JL, BULLER CE, CREAGER MA, ETTINGER SM, FAXON DP, HALPERIN JL, HIRATZKA LF, HUNT SA, KRUMHOLZ HM, KUSHNER FG, LYTLE BW, NISHIMURA RA, ORNATO JP, PAGE RL, RIEGEL B, TARKINGTON LG, YANCY CW. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008, vol. 51, n° 21, p. 1-62.

EPSTEIN AE, ABRAHAM WT, BIANCO NR, KERN KB, MIRRO M, RAO SV, RHEE EK, SOLOMON SD, SZYMKIEWICZ SJ. Wearable cardioverter-defibrillator use in patients perceived to be at high risk early post-myocardial infarction *J Am Coll Cardiol*. 2013, vol. 62, n° 21, p. 2000-2007.

FLATHER MD, YUSUF S, KØBER L, PFEFFER M, HALL A, MURRAY G, TORP-PEDERSEN C, BALL S, POGUE J, MOYÉ L, BRAUNWALD E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000, vol. 355, n° 9215, 1575-1581.

FLATHER MD, SHIBATA MC, COATS AJ, VAN VELDHUISEN DJ, PARKHOMENKO A, BORBOLA J, COHEN-SOLAL A, DUMITRASCU D, FERRARI R, LECHAT P, SOLER-SOLER J, TAVAZZI L, SPINAROVA L, TOMAN J, BÖHM M, ANKER SD, THOMPSON SG, POOLE-WILSON PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005, vol. 26, n° 3, p. 215-225.

FORNWALT BK, SPRAGUE WW, BEDELL P, SUEVER JD, GERRITSE B, MERLINO JD, FYFE DA, LEÓN AR, OSHINSKI JN. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010, vol. 121, n° 18, p. 1985-1991.

FOUCAULT A, AMELOT M, GOMES S, CHAMP-RIGOT L, SALOUX E, PELLISSIER A, LABOMBARDA F, SCANU P, MILLIEZ P. Primary prevention with a defibrillator: are therapies always really optimized before implantation? *Europace*. 2012, vol. 14, n° 11, p. 1572-1577.

FOX K, FORD I, STEG PG, TENDERA M, FERRARI R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008, vol. 372, n° 9641, p. 807-816.

FRACCAROLLO D, GALUPPO P, HILDEMANN S, CHRIST M, ERTL G, BAUERSACHS J. Additive improvement of left ventricular remodeling and neurohormonal activation by aldosterone receptor blockade with eplerenone and ACE inhibition in rats with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003, vol. 42, n° 9, p. 1666-1673.

GALATIUS S, GUSTAFSSON F, NIELSEN PH, ATAR D, HILDEBRANDT PR. An integrated approach to diagnosis and therapeutic management of patients with systolic heart failure in the Copenhagen metropolitan area. *Am Heart J.* 2002 Aug;144(2):E2.

GALIÈ N, HOEPER MM, HUMBERT M, TORBICKI A, VACHIERY JL, BARBERA JA, BEGHETTI M, CORRIS P, GAINE S, GIBBS JS, GOMEZ-SANCHEZ MA, JONDEAU G, KLEPETKO W, OPITZ C, PEACOCK A, RUBIN L, ZELLWEGER M, SIMONNEAU G; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009, vol. 30, n° 20, p. 2493-2537.

GOLDENBERG I, MOSS AJ, MCNITT S, ZAREBA W, HALL WJ, ANDREWS ML, WILBER DJ, KLEIN HU; MADIT-II Investigators. Time dependence of defibrillator benefit after coronary revascularization in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol.* 2006, vol. 47, n° 9, p. 1811-1817.

GOUYA G, HAMMER A, ELHENICKY M, NEUHOLD S, WOLZT M, HÜLSMANN M, PACHER R. Benefit of specialized clinics for the treatment of patients with heart failure. *Eur J Intern Med.* 2011, vol. 22, n° 4, p. 428-431.

GRANGER CB, MCMURRAY JJ, YUSUF S, HELD P, MICHELSON EL,

OLOFSSON B, OSTERGREN J, PFEFFER MA, SWEDBERG K; CHARM Investigators and Committees. 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*. 2003, vol. 362, n° 9386, p. 772- 776.

GREENBERG B, QUINONES MA, KOILPILLAI C, LIMACHER M, SHINDLER D, BENEDICT C, SHELTON B. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation*. 1995, vol. 91, n° 10, p. 2573-2581.

GROENNING BA, NILSSON JC, SONDERGAARD L, FRITZ-HANSEN T, LARSSON HB, HILDEBRANDT PR. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000, vol. 36, n° 7, p. 2072-2080.

HALL SA, CIGARROA CG, MARCOUX L, RISSER RC, GRAYBURN PA, EICHHORN EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol*. 1995, vol.25, n° 5, p. 1154-1161.

HARJOLA VP, FOLLATH F, NIEMINEN MS, BRUTSAERT D, DICKSTEIN K, DREXLER H, HOCHADEL M, KOMAJDA M, LOPEZ-SENDON JL, PONIKOWSKI P, TAVAZZI L. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010, vol. 12, n° 3, p. 239-248.

HAUPTMAN PJ, SWINDLE JP, MASOUDI FA, BURROUGHS TE. Underutilization of beta-blockers in patients undergoing implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization procedures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010, vol. 3, n° 2, p. 204-211

HAUPTMAN PJ, SCHWARTZ PJ, GOLD MR, BORGGREFE M, VAN VELDHUISEN DJ, STARLING RC, MANN DL. Rationale and study design of the increase of vagal tone in heart failure study: INOVATE-HF. *Am Heart J*. 2012, vol. 163, n° 6, p. 954-962.

HAYASHI M, TSUTAMOTO T, WADA A, TSUTSUI T, ISHII C, OHNO K, FUJII M, TANIGUCHIA, HAMATANI T, NOZATO Y, KATAOKA K, MORIGAMI N, OHNISHI M, KINOSHITA M, HORIE M. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003, vol. 107, n° 20, p. 2559-2565.

HIGGINS SL, HUMMEL JD, NIAZI IK, GIUDICI MC, WORLEY SJ, SAXON LA, BOEHMER JP, HIGGINBOTHAM MB, DE MARCO T, FOSTER E, YONG PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003, vol. 42, n° 8, p. 1454-1459.

HOHNLOSER SH, KUCK KH, DORIAN P, ROBERTS RS, HAMPTON JR, HATALA R, FAIN E, GENT M, CONNOLLY SJ; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004, vol. 351, n° 24, p. 2481-2488.

HOLLY TA, BONOW RO, ARNOLD JM, OH JK, VARADARAJAN P, POHOST GM, HADDAD H, JONES RH, VELAZQUEZ EJ, BIRKENFELD B, ASCH FM, MALINOWSKI M, BARRETTO R, KALIL RA, BERMAN DS, SUN JL, LEE KL, PANZA JA. Myocardial viability and impact of surgical ventricular reconstruction on outcomes of patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass surgery: results of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014, vol. 148, n° 6, p. 2677-2684.

JEEVANANTHAM V, BUTLER M, SAAD A, ABDEL-LATIF A, ZUBA-SURMA EK,

DAWN B. Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2012, vol. 126, n° 5, p. 551-568.

JHUND PS, CLAGGETT BL, VOORS AA, ZILE MR, PACKER M, PIESKE BM, KRAIGHER-KRAINER E, SHAH AM, PRESCOTT MF, SHI V, LEFKOWITZ M, MCMURRAY JJ, SOLOMON SD; PARAMOUNT Investigators. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696. *Circ Heart Fail*. 2014; vol. 7, n° 6, p. 953-959.

JONDEAU G, NEUDER Y, EICHER JC, JOURDAIN P, FAUVEAU E, GALINIER M, JEGOU A, BAUER F, TROCHU JN, BOUZAMONDO A, TANGUY ML, LECHAT P; B-CONVINCED Investigators. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *Eur Heart J*. 2009, vol. 30, n° 18, p. 2186-2192.

JONES RH, VELAZQUEZ EJ, MICHLER RE, SOPKO G, OH JK, O'CONNOR CM, HILL JA, MENICANTI L, SADOWSKI Z, DESVIGNE-NICKENS P, ROULEAU JL, LEE KL; STICH Hypothesis 2 Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med*. 2009, vol 360, n° 17, p. 1705-1717.

KADISH A, DYER A, DAUBERT JP, QUIGG R, ESTES NA, ANDERSON KP, CALKINS H, HOCH D, GOLDBERGER J, SHALABY A, SANDERS WE, SCHAECHTER A, LEVINE JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004, vol. 350, n° 21, p. 2151-2158.

KAHWASH R, BURKHOFF D, ABRAHAM WT. Cardiac contractility modulation

in patients with advanced heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013, vol. 11, n° 5, p. 635-645.

KAO AC, KRAUSE SW, HANDA R, KARIA D, REYES G, BIANCO NR, SZYMKIEWICZ SJ; Wearable defibrillator use In heart Failure (WIF) Investigators. Wearable defibrillator use in heart failure (WIF): results of a prospective registry. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012 Dec 12;12:123. doi: 10.1186/1471-2261-12-123.

KASS DA, BAUGHMAN KL, PAK PH, CHO PW, LEVIN HR, GARDNER TJ, HALPERIN HR, TSITLIK JE, ACKER MA. Reverse remodeling from cardiomyoplasty in human heart failure. External constraint versus active assist. *Circulation.* 1995, vol. 91, n° 9, p. 2314- 2318.

KEHAT I, Molkenin JD. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation. *Circulation.* 2010, vol. 122, n° 25, p. 2727-2735.

KHAN NK, GOODE KM, CLELAND JG, RIGBY AS, FREEMANTLE N, EASTAUGH J, CLARK AL, DE SILVA R, CALVERT MJ, SWEDBERG K, KOMAJDA M, MAREEV V, FOLLATH F; EuroHeart Failure Survey Investigators. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge. *Eur J Heart Fail.* 2007, vol. 9, n° 5, p. 491-501.

KLEIN HU, GOLDENBERG I, MOSS AJ. Risk stratification for implantable cardioverter defibrillator therapy: the role of the wearable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J.* 2013, vol. 34, n° 29, p. 2230-2242.

KLOTZ S, BARBONE A, REIKEN S, HOLMES JW, NAKA Y, OZ MC, MARKS AR, BURKHOFF D. Left ventricular assist device support normalizes left and right ventricular beta-adrenergic pathway properties. *J Am Coll Cardiol.* 2005, vol. 45, n° 5, p. 668-676.

KOITABASHI N, KASS DA. Reverse remodeling in heart failure--mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2011, vol. 9, n° 3, p. 147-157.

KONSTAM MA, ROUSSEAU MF, KRONENBERG MW, UDELSON JE, MELIN J, STEWART D, DOLAN N, EDENS TR, AHN S, KINAN D. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation*. 1992, vol. 86, n° 2, p. 431-438.

KONSTAM MA, NEATON JD, DICKSTEIN K, DREXLER H, KOMAJDA M, MARTINEZ FA, RIEGGER GA, MALBECQ W, SMITH RD, GUPTHA S, POOLE-WILSON PA; HEAAL INVESTIGATORS. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009, vol. 374, n° 9704, p.1840-1848.

KONSTAM MA, KRAMER DG, PATEL AR, MARON MS, UDELSON JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; vol. 4, n° 1, p. 98-108.

KØBER L, TORP-PEDERSEN C, CARLSEN JE, BAGGER H, ELIASSEN P, LYNGBORG K, VIDEBAEK J, COLE DS, AUCLERT L, PAULY NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. 1995, vol. 333, n° 25, p. 1670-1676.

KUCK KH, CAPPATO R, SIEBELS J, RÜPPEL R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000, vol.102, n° 7, p. 748-54.

KUCK KH, BORDACHAR P, BORGGREFE M, BORIANI G, BURRI H, LEYVA F, SCHAUERTE P, THEUNS D, THIBAUT B. New devices in heart failure: an

European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Europace*. 2014, vol 16, n° 1, p. 109-128.

KUSCHYK J, ROEGER S, SCHNEIDER R, STREITNER F, STACH K, RUDIC B, WEIß C, SCHIMPF R, PAPAVALILLIU T, ROUSSO B, BURKHOFF D, BORGGREFE M. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol*. 2015 vol. 183, p. 76-81.

KUTYIFA V, MOSS AJ, KLEIN H, BITON Y, MCNITT S, MACKECKNIE B, ZAREBA W, GOLDENBERG I. Use of the Wearable Cardioverter Defibrillator in High-Risk Cardiac Patients: Data from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Circulation*. 2015 Aug 27. pii: CIRCULATIONAHA.115.015677. [Epub ahead of print]

LANCELLOTTI P, MOURA L, PIERARD LA, AGRICOLA E, POPESCU BA, TRIBOUILLOY C, HAGENDORFF A, MONIN JL, BADANO L, ZAMORANO JL; European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010, vol. 11, n° 4, p. 307-32.

LANCELLOTTI P, TRIBOUILLOY C, HAGENDORFF A, POPESCU BA, EDVARDBSEN T, PIERARD LA, BADANO L, ZAMORANO JL; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013, vol. 14, n° 7, p. 611-44.

LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB, FLACHSKAMPF FA, FOSTER E, PELLIKKA PA, PICARD MH, ROMAN MJ, SEWARD J, SHANEWISE JS,

SOLOMON SD, SPENCER KT, SUTTON MS, STEWART WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005, vol. 18, n° 12, p. 1440-63.

LAPAGE MJ, CANTER CE, RHEE EK. A fatal device-device interaction between a wearable automated defibrillator and a unipolar ventricular pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008, vol. 31, n° 7, p. 912-915.

LECHAT P, PACKER M, CHALON S, CUCHERAT M, ARAB T, BOISSEL JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation*. 1998; vol. 98, n° 12, p. 1184-1191.

LEVEY AS, STEVENS LA, SCHMID CH, ZHANG YL, CASTRO AF, FELDMAN HI, KUSEK JW, EGGERS P, VAN LENTE F, GREENE T, CORESH J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009, vol. 150, n° 9, p. 604-612.

LEVINE TB, LEVINE AB, BOLENBAUGH J, STOMEL RJ. Impact of left ventricular size on pharmacologic reverse remodeling in heart failure. *Clin Cardiol*. 2000, vol 23, n° 5, p. 355-358.

LIU B, DUAN CY, LUO CF, OU CW, SUN K, WU ZY, HUANG H, CHENG CF, LI YP, CHEN MS. Effectiveness and safety of selected bone marrow stem cells on left ventricular function in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2014, vol. 177, n° 3, p. 764-

770.

LOWES BD, GILBERT EM, ABRAHAM WT, MINOBE WA, LARRABEE P, FERGUSON D, WOLFEL EE, LINDENFELD J, TSVETKOVA T, ROBERTSON AD, QUAIFE RA, BRISTOW MR. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med*. 2002, vol. 346, nº 18, p. 1357-1365.

LUPÓN J, GAGGIN HK, DE ANTONIO M, DOMINGO M, GALÁN A, ZAMORA E, VILA J, PEÑAFIEL J, URRUTIA A, FERRER E, VALLEJO N, JANUZZI JL, BAYES-GENIS A. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol*. 2015, vol. 184, p. 337-343.

MAGGIONI AP, DAHLSTRÖM U, FILIPPATOS G, CHIONCEL O, LEIRO MC, DROZDZ J, FRUHWALD F, GULLESTAD L, LOGEART D, METRA M, PARISSIS J, PERSSON H, PONIKOWSKI P, RAUCHHAUS M, VOORS A, NIELSEN OW, ZANNAD F, TAVAZZI L; HEART FAILURE ASSOCIATION OF ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010, vol. 12, nº 10, p. 1076-1084.

MAKKAR RR, SMITH RR, CHENG K, MALLIARAS K, THOMSON LE, BERMAN D, CZER LS, MARBÁN L, MENDIZABAL A, JOHNSTON PV, RUSSELL SD, SCHULERI KH, LARDO AC, GERSTENBLITH G, MARBÁN E. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2012, vol. 379, nº 9819, p. 895-904.

MANN DL, KENT RL, PARSONS B, COOPER G 4TH. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. 1992, vol. 85, nº 2, p. 790-804.

MCDONALD K, LEDWIDGE M, CAHILL J, QUIGLEY P, MAURER B, TRAVERS B, RYDER M, KIERAN E, TIMMONS L, RYAN E. Heart failure management:

multidisciplinary care has intrinsic benefit above the optimization of medical care. *J Card Fail.* 2002, vol. 8, n° 3, p. 142-148.

MCMURRAY JJ, OSTERGREN J, SWEDBERG K, GRANGER CB, HELD P, MICHELSON EL, OLOFSSON B, YUSUF S, PFEFFER MA; CHARM Investigators and Committees. 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.* 2003, vol. 362, n° 9386, p. 767-771.

MCMURRAY JJ, COHEN-SOLAL A, DIETZ R, EICHHORN E, ERHARDT L, HOBBS FD, KRUM H, MAGGIONI A, MCKELVIE RS, PIÑA IL, SOLER-SOLER J, SWEDBERG K. 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.* 2005, vol. 7, n° 5, p. 710-721.

MCMURRAY JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2010, vol 362, n° 3, p. 228-238.

MCMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD, AURICCHIO A, BÖHM M, DICKSTEIN K, FALK V, FILIPPATOS G, FONSECA C, GOMEZ-SANCHEZ MA, JAARSMA T, KØBER L, LIP GY, MAGGIONI AP, PARKHOMENKO A, PIESKE BM, POPESCU BA, RØNNEVIK PK, RUTTEN FH, SCHWITTER J, SEFEROVIC P, STEPINSKA J, TRINDADE PT, VOORS AA, ZANNAD F, ZEIHNER A. 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 Heart J.* 2012, vol 33, n° 14, p. 1787-847.

MEHTA PA, DUBREY SW, MCINTYRE HF, WALKER DM, HARDMAN SM, SUTTON GC, MCDONAGH TA, COWIE MR. Mode of death in patients with

newly diagnosed heart failure in the general population. *Eur J Heart Fail.* 2008, vol. 10, n° 11, p. 1108-16.

MENTZ RJ, SCHMIDT PH, KWASNY MJ, AMBROSY AP, O'CONNOR CM, KONSTAM MA, ZANNAD F, MAGGIONI AP, SWEDBERG K, GHEORGHIAD E M. The impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST Trial. *J Card Fail.* 2012, vol. 18, n° 7, p. 515-523.

MERLO M, PYXARAS SA, PINAMONTI B, BARBATI G, DI LENARDA A, SINAGRA G. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2011, vol. 57, n° 13, p. 1468-1476.

METRA M, COTTER G, DAVISON BA, FELKER GM, FILIPPATOS G, GREENBERG BH, PONIKOWSKI P, UNEMORI E, VOORS AA, ADAMS KF JR, DOROBANTU MI, GRINFELD L, JONDEAU G, MARMOR A, MASIP J, PANG PS, WERDAN K, PRESCOTT MF, EDWARDS C, TEICHMAN SL, TRAPANI A, BUSH CA, SAINI R, SCHUMACHER C, SEVERIN T, TEERLINK JR; RELAX-AHF Investigators. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2013, vol. 61, n° 2, p. 196-206.

MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999, vol. 353, n° 9169, p. 2001-2007.

MILLER AL, GOSCH K, DAUGHERTY SL, RATHORE S, PETERSON PN, PETERSON ED, HO PM, CHAN PS, LANFEAR DE, SPERTUS JA, WANG TY. Failure to reassess ejection fraction after acute myocardial infarction in potential implantable cardioverter/defibrillator candidates: insights from the Translational Research Investigating Underlying disparities in acute Myocardial infarction

Patients' Health Status (TRIUMPH) registry. *Am Heart J.* 2013, vol. 166, n° 4, p. 737-743.

MITRANI RD, MCARDLE A, SLANE M, COGAN J, MYERBURG RJ. Wearable defibrillators in uninsured patients with newly diagnosed cardiomyopathy or recent revascularization in a community medical center. *Am Heart J.* 2013, vol. 165, n° 3, p. 386-392.

MOSS AJ, ZAREBA W, HALL WJ, KLEIN H, WILBER DJ, CANNOM DS, DAUBERT JP, HIGGINS SL, BROWN MW, ANDREWS ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002, vol. 346, n° 12, p. 877-883.

MOSS AJ, HALL WJ, CANNOM DS, KLEIN H, BROWN MW, DAUBERT JP, ESTES NA 3RD, FOSTER E, GREENBERG H, HIGGINS SL, PFEFFER MA, SOLOMON SD, WILBER D, ZAREBA W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009, vol 361, n° 14, p. 1329-1338.

MOSTERD A, HOES AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007, vol. 93, n° 9, p.1137-1146.

MÜNDEL T, KURZ S, RAJAGOPALAN S, THOENES M, BERRINGTON WR, THOMPSON JA, FREEMAN BA, HARRISON DG. Hydralazine prevents nitroglycerin tolerance by inhibiting activation of a membrane-bound NADH oxidase. A new action for an old drug. *J Clin Invest.* 1996, vol. 98, n° 6, p. 1465-1470.

NARAYANAN K, REINIER K, TEODORESCU C, UY-EVANADO A, ALEONG R, CHUGH H, NICHOLS GA, GUNSON K, LONDON B, JUI J, CHUGH SS. Left ventricular diameter and risk stratification for sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc.* 2014, vol. 3, n° 5, p. 1-6

NGUYEN TH, HOANG TA, DASH N, CHRISTLIEB I, LUPETIN AR, BECKMAN I, SCHAPIRO RL, MAGOVERN GJ. Latissimus dorsi cardiomyoplasty: radiographic findings. *Am J Roentgenol*. 1988, vol.150, n° 3, p. 545-547.

OHTANI T, MOHAMMED SF, YAMAMOTO K, DUNLAY SM, WESTON SA, SAKATA Y, RODEHEFFER RJ, ROGER VL, REDFIELD MM. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodelling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2012, vol. 33, n° 14, p. 1742-1749.

PACKER M, POOLE-WILSON PA, ARMSTRONG PW, CLELAND JG, HOROWITZ JD, MASSIE BM, RYDÉN L, THYGESEN K, URETSKY BF. 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*. 1999, vol. 100, n°23, p. 2312-2318.

PACKER M, COATS AJ, FOWLER MB, KATUS HA, KRUM H, MOHACSI P, ROULEAU JL, TENDERA M, CASTAIGNE A, ROECKER EB, SCHULTZ MK, DEMETS DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001, vol. 344, n° 22, p. 1651-1658.

PACKER M, ANTONOPOULOS GV, BERLIN JA, CHITTAMS J, KONSTAM MA, UDELSON JE. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2001; vol. 141, n° 6, p. 899-907.

PACKER M, FOWLER MB, ROECKER EB, COATS AJ, KATUS HA, KRUM H, MOHACSI P, ROULEAU JL, TENDERA M, STAIGER C, HOLCSLAW TL, AMANN-ZALAN I, DEMETS DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective

randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002, vol. 106, n. 17, p. 2194-2199.

PAPPONE C, AUGELLO G, ROSANIO S, VICEDOMINI G, SANTINELLI V, ROMANO M, AGRICOLA E, MAGGI F, BUCHMAYR G, MORETTI G, MIKA Y, BEN-HAIM SA, WOLZT M, STIX G, SCHMIDINGER H. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004, vol. 15, n° 4, p. 418-427.

PATEL HJ, LANKFORD EB, POLIDORI DJ, PILLA JJ, PLAPPERT T, ST JOHN SUTTON MS, ACKER MA. Dynamic cardiomyoplasty: its chronic and acute effects on the failing heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997, vol. 114, n° 2, p. 169-178.

PATEL HJ, POLIDORI DJ, PILLA JJ, PLAPPERT T, KASS D, ST JOHN SUTTON M, LANKFORD EB, ACKER MA. Stabilization of chronic remodeling by asynchronous cardiomyoplasty in dilated cardiomyopathy: effects of a conditioned muscle wrap. *Circulation*. 1997, vol. 96, n° 10, p. 3665-3671.

PAULUS WJ, TSCHOPE C, SANDERSON JE, RUSCONI C, FLACHSKAMPF FA, RADEMAKERS FE, MARINO P, SMISETH OA, DE KEULENAER G, LEITE-MOREIRA AF, BORBELY A, EDES I, HANDOKO ML, HEYMANS S, PEZZALI N, PIESKE B, DICKSTEIN K, FRASER AG, BRUTSAERT DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007, vol. 28, n° 20, p. 2539–2550.

PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYÉ LA, BASTA L, BROWN EJ JR, CUDDY TE, DAVIS BR, GELTMAN EM, GOLDMAN S, FLAKER GC, on behalf of The SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with

left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med*. 1992, vol. 327, n° 10: p. 669-677.

PFEFFER MA, MCMURRAY JJ, VELAZQUEZ EJ, ROULEAU JL, KØBER L, MAGGIONI AP, SOLOMON SD, SWEDBERG K, VAN DE WERF F, WHITE H, LEIMBERGER JD, HENIS M, EDWARDS S, ZELENKOFKSKE S, SELLERS MA, CALIFF RM; VALSARTAN IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION TRIAL INVESTIGATORS. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003, vol. 349, n° 20, p. 1893-1906.

PITT B, ZANNAD F, REMME WJ, CODY R, CASTAIGNE A, PEREZ A, PALENSKY J, WITTES J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999, vol. 341, n° 10, p. 709-717.

PITT B, REMME W, ZANNAD F, NEATON J, MARTINEZ F, RONIKER B, BITTMAN R, HURLEY S, KLEIMAN J, GATLIN M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003, vol. 348, n°14, p. 1309-1321.

POCOCK SJ, WANG D, PFEFFER MA, YUSUF S, MCMURRAY JJ, SWEDBERG KB, OSTERGREN J, MICHELSON EL, PIEPER KS, GRANGER CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006, vol. 27, n° 1, p. 65-75.

PRIORI SG, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTI A, BLOM N, BORGGREFE M, CAMM J, ELLIOTT PM, FITZSIMONS D, HATALA R, HINDRICKS G, KIRCHHOF P, KJELDSEN K, KUCK KH, HERNANDEZ-MADRID A, NIKOLAOU N, NOREKVÅL TM, SPAULDING C, VAN VELDHUISEN DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and

the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. pii: ehv316. [Epub ahead of print]

QUIÑONES MA, OTTO CM, STODDARD M, WAGGONER A, ZOGHBI WA; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002, vol. 15, n° 2, p. 167-84.

RECTOR TS, COHN JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J*. 1992, vol. 124, n° 4, p. 1017-1025.

REIKEN S, WEHRENS XREIKEN S ET AL., 2003H, VEST JA, BARBONE A, KLOTZ S, MANCINI D, BURKHOFF D, MARKS AR. Beta-blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation*. 2003, vol. 107, n° 19, p. 2459-2466.

SAAVEDRA WF, TUNIN RS, PAOLOCCI N, MISHIMA T, SUZUKI G, EMALA CW, CHAUDHRY PA, ANAGNOSTOPOULOS P, GUPTA RC, SABBAH HN, KASS DA. Reverse remodeling and enhanced adrenergic reserve from passive external support in experimental dilated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002, vol. 39, n°12, p. 2069-2076.

SABBAH HN, SHAROV VG, GUPTA RC, MISHRA S, RASTOGI S, UNDROVINAS AI, CHAUDHRY PA, TODOR A, MISHIMA T, TANHEHCO EJ, SUZUKI G. Reversal of chronic molecular and cellular abnormalities due to heart

failure by passive mechanical ventricular containment. *Circ Res.* 2003, vol. 93, n° 11, p. 1095-101.

SABBAH HN. Effects of cardiac support device on reverse remodeling: molecular, biochemical, and structural mechanisms. *J Card Fail.* 2004, vol. 10, n°6 Suppl, S207-14.

SABBAH HN. Electrical vagus nerve stimulation for the treatment of chronic heart failure. *Cleve Clin J Med.* 2011 Aug;78 Suppl 1:S24-9.

SAVARESE G, MUSELLA F, D'AMORE C, VASSALLO E, LOSCO T, GAMBARDELLA F, CECERE M, PETRAGLIA L, PAGANO G, FIMIANI L, RENGO G, LEOSCO D, TRIMARCO B, PERRONE-FILARDI P. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2014, vol. 2, n° 2, p. 148-158.

SCHAER B, STICHERLING C, SZILI-TOROK T, OSSWALD S, JORDAENS L, THEUNS DA. Impact of left ventricular ejection fraction on occurrence of ventricular events in defibrillator patients with coronary artery disease. *Europace.* 2011, vol. 13, n° 11, p. 1562-1567.

SHAH AM, MANN DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet.* 2011, vol. 378, n° 9792, p. 704-712.

SIEBELS J, KUCK KH. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J.* 1994, vol. 127, n° 4, p. 1139-1144.

SOLOMON SD, SKALI H, ANAVEKAR NS, BOURGOUN M, BARVIK S, GHALI JK, WARNICA JW, KHRAKOVSKAYA M, ARNOLD JM, SCHWARTZ Y, VELAZQUEZ EJ, CALIFF RM, MCMURRAY JV, PFEFFER MA. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both

after myocardial infarction. *Circulation*. 2005, vol. 111, n° 25, p. 3411-3419.

STANEK B, FREY B, HÜLSMANN M, BERGER R, STURM B, STRAMETZ-JURANEK J, BERGLER-KLEIN J, MOSER P, BOJIC A, HARTTER E, PACHER R. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001, vol. 38, n° 2, p. 436-442.

STARLING RC, MCCARTHY PM, BUDA T, WONG J, GOORMASTIC M, SMEDIRA NG, THOMAS JD, BLACKSTONE EH, YOUNG JB. Results of partial left ventriculectomy for dilated cardiomyopathy: hemodynamic, clinical and echocardiographic observations. *J Am Coll Cardiol*. 2000, vol. 36, n° 7, p. 2098-2103.

STEINBECK G, ANDRESEN D, SEIDL K, BRACHMANN J, HOFFMANN E, WOJCIECHOWSKI D, KORNACEWICZ-JACH Z, SREDNIAWA B, LUPKOVICS G, HOFGÄRTNER F, LUBINSKI A, ROSENQVIST M, HABETS A, WEGSCHEIDER K, SENEGES J; IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009, vol. 361, 15, p. 1427-1436.

STRABURZYŃSKA-MIGAJ E, KAŁUŻNA-OLEKSY M, MAGGIONI AP, GRAJEK S, OPOLSKI G, PONIKOWSKI P, JANKOWSKA E, BALSAM P, POŁOŃSKI L, DROŻDŹ J. Patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) – Polish population. *Arch Med Sci*. 2015, vol. 11, n° 4, p. 743-750.

STRANGE G, PLAYFORD D, STEWART S, DEAGUE JA, NELSON H, KENT A, GABBAY E. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart*. 2012, vol. 98, n° 24, p. 1805-11.

STRICKBERGER SA, HUMMEL JD, BARTLETT TG, FRUMIN HI, SCHUGER CD, BEAU SL, BITAR C, MORADY F; AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with

nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 2003, vol. 41, n° 10, p. 1707-1712.

SWEDBERG K, KOMAJDA M, BÖHM M, BORER JS, FORD I, DUBOST-BRAMA A, LEREBOURS G, TAVAZZI L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010, vol. 376, n° 9744, p. 875-885.

TANG AS, WELLS GA, TALAJIC M, ARNOLD MO, SHELDON R, CONNOLLY S, HOHNLOSER SH, NICHOL G, BIRNIE DH, SAPP JL, YEE R, HEALEY JS, ROULEAU JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010, vol. 363, n° 25, p. 2385-2395.

TARDIF JC, O'MEARA E, KOMAJDA M, BÖHM M, BORER JS, FORD I, TAVAZZI L, SWEDBERG K; SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J*. 2011, vol. 32, n° 20, p. 2507-2515.

TAVAZZI L, MAGGIONI AP, BORER JS. Should we revise our approach to 'optimal medical therapy'? The case of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013, vol. 34, n° 36, p. 2792-2794.

TAYLOR AL, ZIESCHE S, YANCY C, CARSON P, D'AGOSTINO R JR, FERDINAND K, TAYLOR M, ADAMS K, SABOLINSKI M, WORCEL M, COHN JN; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004, vol. 351, n° 20, p. 2049-2057.

TEETER WA, THIBODEAU JT, RAO K, BRICKNER ME, TOTO KH, NELSON LL, MISHKIN JD, AYERS CR, MILLER JG, MAMMEN PP, PATEL PC, MARKHAM DW, DRAZNER MH. The natural history of new-onset heart failure

with a severely depressed left ventricular ejection fraction: implications for timing of implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Am Heart J.* 2012, vol. 164, n° 3, p. 358-364.

THE ANTIRRHYTHMICS VERSUS IMPLANTABLE DEFIBRILLATORS (AVID) INVESTIGATORS. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997, vol. 337, n° 22, p. 1576-1583.

THE CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987, vol. 316, n° 23, p. 1429-1435.

THE SOLVD INVESTIGATORS. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991, vol. 325, n° 5, p. 293-302.

TUNG R, ZIMETBAUM P, JOSEPHSON ME. A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2008, vol. 52, n° 14, p. 1111-1121.

VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F, ANTUNES MJ, BARÓN-ESQUIVIAS G, BAUMGARTNER H, BORGER MA, CARREL TP, DE BONIS M, EVANGELISTA A, FALK V, IUNG B, LANCELLOTTI P, PIERARD L, PRICE S, SCHÄFERS HJ, SCHULER G, STEPINSKA J, SWEDBERG K, TAKKENBERG J, VON OPPELL UO, WINDECKER S, ZAMORANO JL, ZEMBALA M. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012, vol. 33, n° 19, p. 2451-2496.

VAN HEEREBEEK L, BORBÉLY A, NIESSEN HW, BRONZWAER JG, VAN

DER VELDEN J, STIENEN GJ, LINKE WA, LAARMAN GJ, PAULUS WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006, vol 113, n°16, p.1966-1973.

VELIOTES DG, WOODIWISS AJ, DEFTEREOS DA, GRAY D, OSADCHII O, NORTON GR. Aldosterone receptor blockade prevents the transition to cardiac pump dysfunction induced by beta-adrenoreceptor activation. *Hypertension*. 2005 vol. 45, n° 5, p. 914-920.

VERMA A, WULFFHART Z, LAKKIREDDY D, KHAYKIN Y, KAPLAN A, SARA K B, BIRIA M, PILLARISETTI J, BHAT P, DI BIASE L, CONSTANTINI O, QUAN K, NATALE A.. Incidence of left ventricular function improvement after primary prevention ICD implantation for non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a multicentre experience. *Heart*. 2010, vol. 96, n° 7, p. 510-505

VERNOOY K, VERBEEK XA, PESCHAR M, CRIJNS HJ, ARTS T, CORNELUSSEN RN, PRINZEN FW. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J*. 2005, vol 26, n° 1, p. 91-98.

VOORA D, GINSBURG GS. Clinical application of cardiovascular pharmacogenetics. *J Am Coll Cardiol*. 2012, vol. 60, n° 1, p. 9-20.

WHITE HD, NORRIS RM, BROWN MA, BRANDT PW, WHITLOCK RM, WILD CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987, vol. 76, n° 1, p. 44-51.

WILCOX JE, FONAROW GC, YANCY CW, ALBERT NM, CURTIS AB, HEYWOOD JT, INGE PJ, MCBRIDE ML, MEHRA MR, O'CONNOR CM, REYNOLDS D, WALSH MN, GHEORGHIAD E M. Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J*. 2012, vol.163, n° 1, p. 49-56.

WONG M, STASZEWSKY L, LATINI R, BARLERA S, VOLPI A, CHIANG YT, BENZA RL, GOTTLIEB SO, KLEEMANN TD, ROSCONI F, VANDERVOORT PM, COHN JN; Val-HeFT Heart Failure Trial Investigators. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2002, vol. 40, n° 5, p. 970-975.

YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B, BUTLER J, CASEY DE JR, DRAZNER MH, FONAROW GC, GERACI SA, HORWICH T, JANUZZI JL, JOHNSON MR, KASPER EK, LEVY WC, MASOUDI FA, MCBRIDE PE, MCMURRAY JJ, MITCHELL JE, PETERSON PN, RIEGEL B, SAM F, STEVENSON LW, TANG WH, TSAI EJ, WILKOFF BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013, vol. 62, n° 16, p. 147-239.

YOSHIDA M, MA J, TOMITA T, MORIKAWA N, TANAKA N, MASAMURA K, KAWAI Y, MIYAMORI I. Mineralocorticoid receptor is overexpressed in cardiomyocytes of patients with congestive heart failure. *Congest Heart Fail*. 2005 vol 11, n°1, p. 12-16.

YU DS, THOMPSON DR, LEE DT. Disease management programmes for older people with heart failure: crucial characteristics which improve post-discharge outcomes. *Eur Heart J*. 2006, vol. 27, n° 5, p. 596-612.

ZAFEIRIDIS A, JEEVANANDAM V, HOUSER SR, MARGULIES KB. Regression of cellular hypertrophy after left ventricular assist device support. *Circulation*. 1998, vol. 98, n° 7, p. 656-662.

ZANNAD F, MCMURRAY JJ, KRUM H, VAN VELDHUISEN DJ, SWEDBERG K, SHI H, VINCENT J, POCOCK SJ, PITT B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011, vol 364, n°11, p. 11-21.

ZIPES DP, CAMM AJ, BORGGREFE M, BUXTON AE, CHAITMAN B, FROMER M, GREGORATOS G, KLEIN G, MOSS AJ, MYERBURG RJ, PRIORI SG, QUINONES MA, RODEN DM, SILKA MJ, TRACY C, SMITH SC JR, JACOBS AK, ADAMS CD, ANTMAN EM, ANDERSON JL, HUNT SA, HALPERIN JL, NISHIMURA R, ORNATO JP, PAGE RL, RIEGEL B, PRIORI SG, BLANC JJ, BUDAJ A, CAMM AJ, DEAN V, DECKERS JW, DESPRES C, DICKSTEIN K, LEKAKIS J, MCGREGOR K, METRA M, MORAIS J, OSTER SPEY A, TAMARGO JL, ZAMORANO JL; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006; vol. 48, n° 5, p. 247-346.

ZISHIRI ET, WILLIAMS S, CRONIN EM, BLACKSTONE EH, ELLIS SG, ROSELLI EE, SMEDIRA NG, GILLINOV AM, GLAD JA, TCHOU PJ, SZYMKIEWICZ SJ, CHUNG MK. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013, vol. 6, n° 1, p. 117-128.

