

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y**  
**DERMATOLOGÍA**



**REMODELADO INVERSO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO A  
LARGO PLAZO EN MIOCARDIOPATÍA DILATADA**

**Tesis Doctoral**

**ISABEL RUIZ ZAMORA**

**Málaga, 2015**


**Director de tesis: Dr. D. José Manuel García Pinilla**

**Co-director de tesis: Dr. D. Eduardo De Teresa Galván**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Isabel Ruiz Zamora

 <http://orcid.org/0000-0003-1103-4217>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y**  
**DERMATOLOGÍA**

D. José Manuel García Pinilla, Director de la Unidad de Insuficiencia Cardiaca del Hospital Universitario Virgen de la Victoria y D. Eduardo de Teresa Galván, Catedrático de Cardiología del Departamento de Medicina de la Universidad de Málaga,

CERTIFICAN: Que el trabajo de investigación que lleva por título "**Remodelado Inverso del Ventrículo Izquierdo a Largo Plazo en Miocardiopatía Dilatada**", presentado por D<sup>a</sup>. Isabel Ruiz Zamora con DNI 14627355-E, para optar al Grado de Doctor en Medicina, ha sido realizado bajo nuestra dirección; consideramos que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Málaga.

Una vez finalizada, autorizamos su presentación, y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos y firmamos el presente certificado en Málaga, 2015.

José Manuel García Pinilla

Eduardo De Teresa Galván



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

*A mi familia*

«Comprender las cosas que nos rodean es la mejor preparación  
para comprender las cosas que hay mas allá»

Hipatia



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## AGRADECIMIENTOS:

–Al **Dr. D. José Manuel García Pinilla**, Director de esta Tesis, por su imprescindible labor en su diseño, orientación y corrección, así como por su trabajo concienzudo y dedicación en la práctica clínica diaria, sin los cuales no hubiera sido posible llevar a cabo este estudio.

–Al **Dr. D. Eduardo De Teresa Galván**, Co-director de esta Tesis, por su inestimable orientación, aportando los conocimientos y experiencia adquiridos en una vida dedicada a la enseñanza y a la investigación.

–Al **Dr. D. Fernando Cabrera Bueno**, al **Dr. D. Juan José Gómez Doblas**, y al **Dr. D. Manuel Francisco Jiménez Navarro**, todos ellos miembros de la Unidad de Gestión Clínica del Corazón del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria.

–Al **Dr. D. Jorge Rodríguez Capitán**, por su valiosa ayuda en la revisión y presentación de este trabajo.

–A Raquel Pérez Villardón, por su apoyo en la traducción de las publicaciones que se han derivado de éste trabajo.

–A mis padres y a mi hermano, por su apoyo incondicional.

–A Eduardo, por su paciencia y su apoyo diario durante los años en los que se ha desarrollado este trabajo, aligerando considerablemente la carga que el mismo ha supuesto.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1 RAZÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2 CONCEPTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA .....</b>	<b>16</b>
<b>1.3 IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA .....</b>	<b>17</b>
<b>1.4 REMODELADO CARDIACO .....</b>	<b>28</b>
<b>1.5 REMODELADO INVERSO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.....</b>	<b>32</b>
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>73</b>
<b>3. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>77</b>
<b>3.1 POBLACIÓN A ESTUDIO.....</b>	<b>79</b>
<b>3.2 VARIABLES ANALIZADAS.....</b>	<b>79</b>
<b>3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>84</b>
<b>3.4 SEGUIMIENTO .....</b>	<b>85</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>87</b>
<b>4.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN .....</b>	<b>89</b>
<b>4.2 REMODELADO INVERSO SOSTENIDO DEL VI .....</b>	<b>96</b>
<i>4.2.1 Incidencia actual de remodelado inverso sostenido del VI .....</i>	<i>96</i>
<i>4.2.2 Factores relacionados con el remodelado inverso sostenido del VI .....</i>	<i>97</i>
<b>4.3 PRONÓSTICO A LARGO PLAZO Y RELACIÓN CON EL REMODELADO INVERSO SOSTENIDO DEL VI.....</b>	<b>100</b>
<i>4.3.1 Incidencia de eventos y evolución sintomática durante el seguimiento .....</i>	<i>100</i>
<i>4.3.2 Pronóstico a largo plazo en función del desarrollo de remodelado inverso sostenido del VI.....</i>	<i>102</i>
<i>4.3.3 Factores relacionados con el pronóstico a largo plazo .....</i>	<i>105</i>
<b>4.4 NORMALIZACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VI A LARGO PLAZO EN MCD110</b>	

4.4.1 <i>Incidencia de la normalización de la función sistólica del VI a largo plazo en miocardiopatía dilatada</i> .....	110
4.4.2 <i>Pronóstico de los pacientes con normalización de la FEVI a largo plazo en miocardiopatía dilatada</i> .....	110
4.4.3 <i>Factores relacionados con la normalización de la FEVI a largo plazo</i> .....	114
<b>4.5 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS</b> .....	<b>118</b>
4.5.1 <i>Miocardiopatía dilatada idiopática</i> .....	118
4.5.2 <i>Miocardiopatía dilatada isquémica</i> .....	144
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>167</b>
<b>5.1 IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD</b> .....	<b>169</b>
<b>5.2 IMPLICACIONES DEL REMODELADO INVERSO DEL VI</b> .....	<b>170</b>
<b>5.3 INCIDENCIA DE REMODELADO INVERSO SOSTENIDO DEL VI</b> .....	<b>173</b>
<b>5.4 FACTORES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE REMODELADO INVERSO SOSTENIDO</b> .....	<b>176</b>
<b>5.5 PRONÓSTICO A LARGO PLAZO Y RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE REMODELADO INVERSO SOSTENIDO DEL VI</b> .....	<b>178</b>
<b>5.6 FEVI COMO ESTIMADOR DEL REMODELADO INVERSO</b> .....	<b>184</b>
<b>5.7 NORMALIZACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VI A LARGO PLAZO EN MCD</b> .....	<b>185</b>
<b>5.8 MIOCARDIOPATÍA DILATADA IDIOPÁTICA</b> .....	<b>186</b>
<b>5.9 MIOCARDIOPATÍA DILATADA ISQUÉMICA</b> .....	<b>192</b>
<b>5.10 LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b> .....	<b>195</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>197</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>201</b>
<b>8. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS</b> .....	<b>225</b>
<b>9. PUBLICACIONES</b> .....	<b>235</b>

## **ABREVIATURAS**

**IC:** Insuficiencia Cardíaca

**RI:** Remodelado Inverso

**MCD:** Miocardiopatía Dilatada

**ESC:** European Society of Cardiology

**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

**FA:** Fibrilación auricular

**FRCV:** Factores de Riesgo Cardiovascular

**IAM:** Infarto Agudo de Miocardio

**FEVI:** Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

**CVE:** Cardioversión Eléctrica

**SCACEST:** Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del segmento ST

**DTDVI:** Diámetro Telediastólico del Ventrículo Izquierdo

**ICP:** Intervención Coronaria Percutánea

**IECAs:** Inhibidores del Enzima Convertidor de Angiotensina

**ARA-II:** Antagonistas de los Receptores de Angiotensina-II

**DM:** Diabetes Mellitus

**TRC-M:** Terapia de Resincronización Cardíaca con función Marcapasos

**TRC-D:** Terapia de Resincronización Cardíaca asociada a Desfibrilador

**DAI:** Desfibrilador Automático Implantable

**SAHOS:** Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño

**CPAP:** Continuous Positive Airway Pressure

**DTSVI:** Diámetro Telesistólico del Ventrículo Izquierdo

**TV:** Taquicardia Ventricular

**RNM:** Resonancia Magnética

**BRIHH:** Bloqueo de Rama Izquierda del Haz de His

**VTDVI:** Volumen Telediastólico del Ventrículo Izquierdo

**HTP:** Hipertensión Pulmonar

**AAS:** Ácido Acetilsalicílico

**ACO:** Anticoagulación Oral

**NYHA:** New York Heart Association

**DL:** Dislipemia

## 1. INTRODUCCIÓN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 1.1 Razón del estudio

La insuficiencia cardiaca (IC) constituye uno de los mayores problemas de salud ya que se sitúa como la principal causa de mortalidad en la población occidental<sup>1</sup> y se trata de una enfermedad crónica por lo que conlleva una importante morbilidad y gasto sanitario asociado.<sup>2</sup>

Aunque la incidencia de la IC parece estar disminuyendo en los países occidentales en las últimas dos décadas,<sup>3-7</sup> hay una tendencia al aumento tanto de la prevalencia como de las hospitalizaciones por IC debido en gran parte a la mayor supervivencia de los pacientes.<sup>6-8</sup> A pesar de la alta prevalencia de la enfermedad, el curso clínico de la misma en la actualidad no está completamente aclarado ya que éste ha ido cambiando en los últimos tiempos debido, entre otros factores, a la introducción de nuevas terapias para la IC y al mejor tratamiento de las enfermedades concomitantes.

Se ha descrito que el desarrollo de remodelado inverso (RI) sostenido del VI, entendido como la regresión de la hipertrofia de los cardiomiocitos así como de las distorsiones en el tamaño, forma y función de las cavidades cardiacas ocurrido tras un remodelado patológico, juega un papel importante en el pronóstico de los pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD). Aun así, la incidencia y el alcance del RI no se conoce con exactitud y su desarrollo depende, además de factores intrínsecos – como por ejemplo la etiología de la MCD -, de agentes externos como el tratamiento empleado. Los estudios que se han centrado en describir el proceso de RI en MCD y sus consecuencias tienen numerosas limitaciones tales como un número reducido de pacientes, seguimiento clínico o ecocardiográfico a corto plazo o falta de empleo del total del arsenal terapéutico –médico y con dispositivos- del que se dispone en la actualidad.<sup>9-22</sup> Además, el diseño de algunos de estos trabajos no permitió el cálculo de

la incidencia de RI ni la comparación del pronóstico de los pacientes con y sin recuperación en la función sistólica ya que estudiaron a los pacientes una vez se había desarrollado el RI.<sup>23-26</sup>

Por tanto es necesaria la realización de estudios que ayuden a conocer la incidencia actual de RI, su implicación en el curso clínico de la enfermedad y los factores se relacionan con el desarrollo del mismo. Se podría así establecer una estratificación pronóstica de los pacientes con MCD que permitiera, por un lado, evitar la morbilidad derivada de la aplicación de tratamientos agresivos a pacientes con un buen pronóstico, que evolucionarían favorablemente con el tratamiento médico estándar y, por otro lado derivar los recursos sanitarios a aquéllos pacientes con peor pronóstico y mayores necesidades terapéuticas.

## **1.2 Concepto de insuficiencia cardiaca**

La IC es una anomalía en la estructura o función cardiaca que conlleva un fallo en el aporte de oxígeno acorde con los requerimientos metabólicos de los tejidos, a pesar de unas presiones de llenado adecuadas (o sólo a expensas de unas presiones de llenado elevadas).<sup>27</sup>

Desde un abordaje práctico, la IC es un síndrome clínico en el que los pacientes desarrollan síntomas típicos (p. ej. disnea, edematización de extremidades inferiores y fatiga) y signos (p. ej. aumento de la presión venosa yugular, crepitantes pulmonares y desplazamiento del latido en punta cardiaco) a consecuencia de una estructura y/o función cardiaca anormales.



El diagnóstico de la IC es difícil debido a que la gran mayoría de los síntomas no son patognomónicos y muchos de los signos que son consecuencia de la retención de agua y sodio se resuelven habitualmente de manera rápida tras el tratamiento diurético y, por tanto, pueden no estar presentes en los pacientes que reciben este tratamiento. Por ello, identificar la alteración cardiaca subyacente es, junto a la clínica, uno de los pilares fundamentales en el diagnóstico de la IC según las Guías de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca Aguda y Crónica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC).

Habitualmente, la causa principal de la IC es la disfunción sistólica aunque otras alteraciones tales como anormalidad en la relajación miocárdica, función valvular, pericardio, endocardio o alteraciones de la conducción o el ritmo cardiaco pueden ser causa de IC e incluso pueden estar presentes varias alteraciones. La identificación de la etiología del fracaso cardiaco es crucial para instaurar un tratamiento adecuado.

### **1.3 Importancia epidemiológica de la insuficiencia cardiaca**

La importancia actual de la IC radica en que es una enfermedad prevalente que conlleva una alta morbimortalidad y que habitualmente tiene un curso crónico con múltiples reagudizaciones que con frecuencia precisan hospitalización, lo que acarrea un importante coste sanitario.

La estimación de la incidencia y prevalencia de la IC varía considerablemente debido a la falta de uniformidad en su definición y a la ausencia de un patrón oro para su diagnóstico. Además, otras patologías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la obesidad así como la falta de entrenamiento físico pueden provocar síntomas similares a los de la IC.

- **Prevalencia e incidencia de insuficiencia cardiaca**

El método ideal para la estimación de la prevalencia y la incidencia de una enfermedad son los estudios basados en muestras aleatorizadas, diseñados para este fin, llevados a cabo por personal cualificado, realizando una exploración física y empleando tests adecuados además de usar métodos diagnósticos objetivos como el ECG, la ecocardiografía o la determinación de marcadores de fallo cardiaco. En la práctica disponemos de pocos estudios realizados con esta metodología y en muchos casos el cálculo de prevalencia e incidencia se realiza de manera indirecta.

En base a los estudios disponibles – algunos de los más relevantes se describen a continuación- se asume que la prevalencia de IC en la población general del mundo occidental oscila entre el 1-2% y que la incidencia se sitúa en torno al 5-10 por cada 1000 personas/año, aunque estos datos varían según los diferentes estudios.<sup>2-3</sup>

- En el Estudio Rotterdam participaron 7983 pacientes mayores de 55 años (el 78% de la población que fue invitada a participar) entre 1990 y 1993, determinándose la presencia de IC en base a valoración clínica de expertos atendiendo a unos criterios específicos y valoración ecocardiográfica (modo M). Se determinó una prevalencia de IC en esta población del 3,4% y una incidencia que osciló entre 2,5/1000 personas/año entre los individuos entre 55 y 64 años y de 44/1000 personas/año en las personas mayores de 85 años.<sup>8</sup>
- En el estudio Hillingdom, llevado a cabo en 1996, la población de estudio estuvo formada por 151000 individuos mayores de 25 años valorados por 82 médicos de atención primaria que remitieron los casos sospechosos de ICC a un panel de expertos que realizaron una valoración clínica, electrocardiográfica y

ecocardiográfica. Se determinó una incidencia media del 1,3/1000 personas/año variando entre el 0,02/1000 personas/año en la población entre 25-34 años y 11,6/1000 personas/año entre los mayores de 85 años.<sup>28</sup>

- Uno de los estudios diseñados con muestreo aleatorizado fue el realizado en Olmsted County, Minnesota, en la población mayor de 45 años entre 1997 y 2000, empleando para el diagnóstico de IC los criterios de Framingham y ecocardiografía bidimensional. La prevalencia de IC fue del 2,2% teniendo el 56% de estos sujetos una FE menor del 50%. La prevalencia de disfunción sistólica (FE < 50%) entre la población fue del 6,0% y la prevalencia de disfunción sistólica significativa (FE < 40%) del 2,0%. La prevalencia de IC fue mucho mayor entre los individuos con disfunción sistólica aunque menos de la mitad de los pacientes con disfunción sistólica moderada o severa reconocían síntomas de fracaso cardiaco.<sup>29</sup>
- Con respecto a España, la prevalencia de IC pudo ser estimada en base al estudio PRICE, realizado en 2008 mediante el muestreo aleatorio de la población mayor de 45 años perteneciente a 15 centros repartidos por la geografía española. 1776 individuos (el 66% de los que fueron invitados a participar) fueron evaluados por médicos de atención primaria que, siguiendo los Criterios Modificados de Framingham, remitieron a los pacientes con sospecha de ICC para valoración cardiológica, realizándose en estos casos además un estudio con ecocardiografía-doppler. La prevalencia de IC se situó en el 6,8%, teniendo el 52% de estos individuos FEVI deprimida (< 45%). La prevalencia de IC fue similar para ambos sexos (6,5% en hombres y 7% en mujeres). En cambio, la prevalencia de IC aumentó rápidamente con la edad, siendo del 1,3% en pacientes de 45-54

años, del 5,5% en el grupo de 55-64 años, del 8% en los pacientes de 65-74 años y del 16% en la población mayor de 75 años.<sup>30</sup>

- El estudio OFRECE, publicado en 2014, proporcionó datos más recientes en cuanto a la prevalencia de IC en España aunque con mayores limitaciones metodológicas ya que, aunque también se realizó un muestreo aleatorizado, fue diseñado para determinar la prevalencia de fibrilación auricular (FA) en la población española de más de 40 años. Además de la presencia de FA, se documentó la existencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y de enfermedades prevalentes, entre ellas el diagnóstico previo de IC, lo que permitió estimar una prevalencia poblacional de esta última del 3,1%.<sup>31</sup>

- **Tendencias temporales en la incidencia de insuficiencia cardiaca**

Algunos estudios o registros recogen datos con una duración en el tiempo suficiente como para establecer tendencias temporales en la incidencia y hospitalizaciones por IC.

Las tasas de incidencia y de hospitalización ajustadas por edad que se recogen en registros de países como EEUU, Suecia, Escocia y Australia muestran un aumento considerable de la incidencia de IC en los años 80 y primera parte de la década de los 90 con un descenso posterior de la misma.<sup>4-7</sup>

No obstante hay indicios de que esta tendencia general en la reducción de incidencia en la población general no se cumple en los grupos de individuos de menor edad, cuya tasa de incidencia de IC parece estar aumentando.<sup>32-33</sup>

- El estudio Framingham permitió comparar la incidencia de IC a lo largo de cinco décadas, ya que se registraron los nuevos casos de IC desde 1950 hasta 1999. En el sexo masculino, la incidencia de IC fue de 6,27/1000 personas/año

entre 1950 y 1959 y de 5,64/1000 personas/año entre 1990-1999, sin diferencias significativas entre ambos periodos. En el caso de las mujeres, la incidencia de IC entre 1950 y 1959 fue de 4,2/1000 personas/año y entre 1990 y 1999 de 3,27/1000 personas/año, registrándose una reducción significativa de la incidencia de la enfermedad entre ambos periodos.<sup>4</sup>

- El registro sueco documentó los nuevos casos de IC entre 1988 y 2000: en 1988 la incidencia de IC fue de 2,67/1000 personas/año para los hombres y de 2,05/1000 personas/año para mujeres. Se observó un aumento progresivo de la incidencia de la enfermedad hasta que en 1993 alcanzó su máximo, reduciéndose progresivamente hasta los 2,37/1000 personas/año en varones y 1,71/1000 personas/año en mujeres registrados en 2000.<sup>5</sup>
- La incidencia de IC en los individuos mayores de 65 años en EEUU fue estimada a partir del registro de los beneficiarios de Medicare que fueron diagnosticados de IC entre 1994 y 2003. La incidencia de IC disminuyó de 32 casos por 1000 personas/año en 1994 a 29 casos por 1000 personas/año en 2003. Esta disminución fue más marcada en los asegurados entre 80-84 años (de 57,5 a 48,4 por 1000 personas/año) y aumentó discretamente entre los pacientes entre 65-69 años (de 17,5 a 19,3 por 1000 personas/año).<sup>32</sup>
- De datos más recientes del registro sueco también se extrae una diferencia en la tendencia de la incidencia de IC en adultos jóvenes con respecto a los individuos de mayor edad. Los individuos con edades entre 18-44 años y 45-54 años supusieron el 1% y el 3% respectivamente de las hospitalizaciones por IC ocurridas en Suecia entre 1987 y 2006. Desde el primero al último periodo de 5 años, la incidencia de IC se incrementó en un 50 y un 43% entre la población

entre 18-34 años y 35-44 años respectivamente.<sup>33</sup> El incremento de casos de IC debidos a miocardiopatías parece ser la principal causa del aumento del número de hospitalizaciones entre los adultos jóvenes, aunque otras causas como la obesidad y el abuso de drogas y alcohol pueden ser factores contribuyentes en esta tendencia.

- **Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca**

El mayor gasto de recursos sanitarios en IC está provocado por las hospitalizaciones por descompensación de la enfermedad y suponen además una merma en la calidad de vida de los pacientes, por lo que es fundamental conocer las causas y analizar los cambios en la incidencia de estas descompensaciones.

Las tasas de hospitalización por IC son difíciles de interpretar ya que resultan de la interacción de múltiples circunstancias tales como la prevalencia y la incidencia de la enfermedad, la supervivencia de los pacientes, los patrones de derivación desde otros niveles asistenciales y las posibilidades de tratamiento en medio no hospitalario.

No obstante, las tasas de hospitalización de IC ajustadas por edad parecen haber llegado a su punto máximo en la primera parte de los años 90, al menos en Escocia, Holanda, Australia y Suecia.<sup>6-7,34</sup> A pesar de esta disminución de la tasa de hospitalización ajustada por edad, se ha registrado un incremento en el número total de hospitalizaciones por IC debido probablemente al envejecimiento de la población y a la mayor supervivencia de los pacientes con IC.

- En Holanda el número total de hospitalizaciones por IC aumentó un 72% entre 1980 y 1999. Parte de este incremento se justifica por el envejecimiento poblacional ya que la edad media de los pacientes hospitalizados aumentó de 71,2 a 72,9 años en hombres y de 75,0 a 77,7 años en mujeres en este periodo.

Después de alcanzar el máximo en 1992 (hombres) y 1993 (mujeres) las tasas de hospitalización ajustadas por edad comenzaron a descender entre un 1 y un 1,5% al año. La mortalidad intrahospitalaria descendió del 18,6 al 13,5 %.<sup>34</sup>

- El registro escocés analizó los datos de hospitalizaciones por IC entre 1990 y 1996. Las hospitalizaciones con diagnóstico principal de IC aumentaron en dicho periodo un 16% en hombres y un 12% en mujeres aunque el pico de hospitalizaciones por IC se registró en 1993 con un 24% de incremento en hombres y un 21% en mujeres. El aumento de ingresos con diagnóstico secundario de IC fue más marcado (110% para hombres y 60% en caso de las mujeres). Las rehospitalizaciones por ICC también fueron más frecuentes, con un aumento de un 53%, constituyendo el 23% de todas las hospitalizaciones en 1996.<sup>6</sup>
- En el registro del Oeste de Australia, que recogió datos entre 1990 y 2005, a pesar del descenso de los ingresos por IC ajustados por edad, se observó un incremento del número total de hospitalizaciones no programadas por IC del 14,9% debido en parte al envejecimiento de la población y al aumento de la supervivencia de los pacientes con IC. Durante este periodo, las hospitalizaciones ajustadas por edad descendieron de 191,0 a 103,2 ingresos por cada 100000 personas/año en hombres (descenso anual del 3,5%) y de 130,5 a 75,1 ingresos por cada 100000 personas/año en mujeres (descenso anual del 3,1%).<sup>7</sup>
- En España, el registro BADAPIC proporcionó datos de hospitalizaciones por IC a largo plazo en una población de pacientes ambulatorios seguidos en Unidades Especializadas en IC. En este registro se incluyeron 4720 pacientes con

diagnóstico de IC provenientes de 62 centros que fueron seguidos durante una media de 40 meses. La edad media de los pacientes fue de  $65 \pm 12$  años, con un porcentaje de mujeres del 29%, incluyéndose una proporción considerable de pacientes con IC con FEVI preservada (27% en varones y 60% en mujeres). Durante este periodo, las tasas de supervivencia libres de reingreso fueron del 77% para los varones y del 60% para las mujeres, habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.<sup>35</sup>

- **Mortalidad por insuficiencia cardiaca**

La mortalidad por IC sigue siendo muy elevada, manteniéndose como primera causa de muerte en la población general occidental por delante de otras enfermedades altamente prevalentes y con gran morbilidad como el cáncer.<sup>1-3</sup>

Aunque se ha registrado un descenso en la mortalidad en las últimas décadas – descensos más o menos marcados según los diferentes estudios<sup>4-7</sup> - coincidiendo con la introducción de nuevos tratamientos como betabloqueantes e IECAs y del mejor tratamiento de las patologías concomitantes, parece haber un estancamiento en las tasas de mortalidad desde comienzos de la pasada década.<sup>33</sup>

- El estudio Framingham estimó la tasa de mortalidad por IC en la última mitad del siglo pasado basándose en 1075 casos de IC documentados en este periodo. La tasa de mortalidad ajustada por edad a los 30 días, 1 año y 5 años en el sexo masculino se redujo desde un 12, 30 y 70% respectivamente en el periodo de 1950-1969 hasta un 11, 28 y 59% en el periodo comprendido entre 1990 y 1999. En el sexo femenino las correspondientes tasas fueron 18, 28 y 57% entre 1950 y 1959 disminuyendo hasta el 10, 24 y 45% entre 1990 y 1999. En conjunto,



hubo una mejoría en la tasa de supervivencia del 12% por década ( $p = 0,01$  para hombres y  $p = 0,02$  para mujeres).<sup>4</sup>

- En el registro sueco, con pacientes incluidos entre los años 1988 y 2000, se observó una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días. También hubo una reducción de la mortalidad anual, que fue más marcada entre los grupos de menor edad, con una importante reducción total de mortalidad para el conjunto del periodo que alcanzó el 69% entre los varones y el 80% entre las mujeres de 45-54 años. La reducción anual observada fue del 9% entre los hombres y del 10% entre las mujeres entre 45-54 años. En cambio, la reducción de la mortalidad anual en la población entre 75-84 años fue del 4% para los hombres y del 5% para las mujeres. De este modo, en el año 2000, la mortalidad anual para varones con diagnóstico de ICC oscilaba entre el 4% para pacientes entre 45-54 años y el 14% entre 75-84 años; para el sexo femenino, la mortalidad anual fue del 5% en el grupo de edad entre 45-54 años y del 15% entre 75-84 años.<sup>5</sup>
- El registro escocés recogió los datos de mortalidad por IC del país entre 1990 y 1996. La mortalidad intrahospitalaria disminuyó muy ligeramente, de manera similar para hombres y mujeres (del 15,8% en 1990 al 15,2% en 1996) y la mortalidad anual se mantuvo prácticamente estable durante el periodo (37% de mortalidad anual en 1990 para ambos sexos; 37% de mortalidad en 1996 para el sexo masculino y 36% de mortalidad para el sexo femenino). En cambio, el número total de fallecimientos secundarios a IC aumentó discretamente (12% de aumento para varones y cifras similares en mujeres).<sup>6</sup>

- La mortalidad estimada por IC en EEUU entre los asegurados de Medicare mayores de 65 años disminuyó ligeramente entre 1994 y 2003, aunque el pronóstico de estos pacientes continuó siendo sombrío. En 2002, la mortalidad ajustada a un año fue del 27,5%, más de 3 veces superior que la mortalidad ajustada por edad y sexo para esta población.<sup>32</sup>
- En el registro del Oeste de Australia, que recogió datos entre 1990 y 2005, la mortalidad tras un ingreso no electivo por IC fue del 9,5% a los 30 días y del 26,7% al año. La OR de la mortalidad a los 30 días después de una hospitalización por IC disminuyó a 0,73 durante este periodo. Del mismo modo, la mortalidad ajustada al año disminuyó para ambos sexos y en todos los grupos de edad, con una reducción media anual del 3,0%.<sup>7</sup>
- La mortalidad cardiovascular así como la secundaria a cáncer son las principales causas de muerte en la población general. El impacto sanitario de la IC ha sido comparado frente a las formas más prevalentes de cáncer en base al registro sueco que recogió datos de ambas enfermedades entre 1988 y 2004. A pesar de la mejoría en la tasa de supervivencia a corto y medio plazo (7% anual para hombres y 6% para mujeres), la IC se asoció con una tasa de mortalidad del 59% a los 5 años (196400 fallecimientos) versus 58% (131000 fallecimientos) en pacientes con cáncer. Durante 10 años de seguimiento, la IC se asoció con 66318 versus 55364 años potenciales de vida perdidos para todas las formas comunes de cáncer en hombres. En el caso de las mujeres fueron 59535 versus 64533 años potenciales de vida perdidos para IC y cáncer respectivamente. Así se confirma que la IC es, junto con el cáncer, una de las principales cargas para la sanidad, con una pobre supervivencia y causa de numerosos años de vida perdidos de manera prematura.<sup>1</sup>

- La mortalidad por insuficiencia cardiaca a largo plazo fue también determinada en la extensión del estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). Este estudio fue diseñado para determinar diferencias en mortalidad cardiovascular así como en la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) administrando de manera aleatorizada diferentes estrategias antihipertensivas (lisinopril y amlodipino en comparación con clortalidona) en pacientes hipertensos con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. El estudio constó de una fase activa de una duración media de 4,9 años, en la que se administró el fármaco asignado en el estudio, y de una extensión del seguimiento de manera prospectiva por un periodo adicional de 4 años, incluyéndose en dicha extensión sólo los pacientes que desarrollaron IC durante la primera fase del estudio. Así, los pacientes con nuevo diagnóstico de IC fueron seguidos durante una media de 8,9 años, que terminó en el año 2006. De los 1761 pacientes que fueron diagnosticados de IC durante el ensayo, 1348 (76,6%) fallecieron. La mortalidad por todas las causas fue similar en todos los grupos de tratamiento, con hazard ratios de 0,95 (IC 95% 0,81-1,12) y 1,05 (IC 95% 0,89-1,25) respectivamente para amlodipino y lisinopril en comparación con clortalidona. Las tasas de mortalidad ajustadas a 10 años para amlodipino y lisinopril comparadas con clortalidona fueron 86%, 87% y 83% respectivamente. La tasa de mortalidad por cualquier causa fue también similar entre los pacientes con FE reducida (84%) y FE preservada (81%), sin diferencias significativas entre los diferentes brazos de tratamiento.<sup>36</sup>
- Datos recientes del registro sueco de IC, que recogió datos de adultos entre 18-84 años entre los años 1987 y 2006, mostraron una reducción progresiva de la mortalidad al año del primer ingreso por IC hasta 2001, con un estancamiento en

las cifras de mortalidad anual para todos los grupos de edad a partir de esta fecha.<sup>33</sup>

- En cuanto a la mortalidad por IC en España, de nuevo el estudio BADAPIC facilitó datos a largo plazo en pacientes ambulatorios seguidos en Unidades Especializadas en IC. La supervivencia en los 40 meses de seguimiento medio fue del 73% en los varones y del 70% en las mujeres, sin diferencias significativas entre ambos sexos.<sup>35</sup>

#### **1.4 Remodelado cardiaco**

Para comprender el proceso de RI es necesario, en primer lugar, conocer los cambios subyacentes al remodelado cardiaco patológico que a continuación se describen brevemente.

El remodelado cardiaco es un proceso por el que se ven alterados el tamaño, la forma y la función ventricular como consecuencia una lesión inflingida al miocardio.

En este proceso participan factores mecánicos, neurohormonales y genéticos que provocan cambios en el miocardio a múltiples niveles – afectación a nivel molecular, celular e intersticial- lo que finalmente resulta en dilatación, aumento de esfericidad y reducción de la función cardiaca. Estos cambios maladaptativos, que afectan a la función de bomba del corazón y a la utilización energética del miocardio, pueden aumentar el riesgo de eventos tales como disfunción valvular, fallo cardiaco, arritmias y tromboembolismo.

- **Fisiopatología del remodelado cardiaco: cambios maladaptativos**

El remodelado cardiaco fue bien documentado en modelos experimentales animales con ratas, llevados a cabo por Pfeffer y Pfeffer hace tres décadas. En el modelo de infarto miocárdico, demostraron que la mortalidad en ratas estaba fuertemente asociada al grado de dilatación ventricular y a la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).<sup>37-38</sup>

El periodo postinfarto se dividió por convención en dos fases: remodelado inicial (hasta 72 horas post-IAM) y remodelado tardío (a partir de las 72 horas). En el remodelado inicial se produce la expansión del área infartada, que puede resultar en ruptura ventricular o formación aneurismática en el área del infarto. Tras el establecimiento del área necrótica, la cavidad ventricular aumenta de tamaño debido a la expansión o al estiramiento y adelgazamiento de los segmentos infartados. En cambio, en el remodelado tardío el ventrículo se comporta como una entidad única y se produce una dilatación tiempo-dependiente, distorsión de la forma ventricular e hipertrofia de la pared miocárdica, proceso que puede continuar por meses o años.<sup>39</sup> Pfeffer y Pfeffer observaron que las ratas con pequeños infartos (área infartada < 20%) no desarrollaban dilatación cardiaca mientras que las ratas con infartos moderados (entre 20 y 40% de miocardio infartado) presentaban una progresiva dilatación que ocurría en el área no infartada.<sup>37</sup>

En el remodelado cardiaco se han demostrado cambios fisiopatológicos a todos los niveles de la estructura cardiaca.<sup>40-43</sup>

- *A nivel celular*, son muchos los cambios que se observan en el cardiomiocito, que experimenta hipertrofia, aumento de expresión del gen de la cadena pesada de  $\alpha$ -miosina y menor expresión del gen de la cadena pesada de  $\beta$ -miosina,<sup>44</sup>

cambios en el acoplamiento excitación-contracción que causa alteraciones en la propiedades contráctiles de la célula<sup>45</sup>, pérdida de miofilamentos<sup>46</sup>, desensibilización a estímulos  $\beta$ -adrenérgicos<sup>47</sup>, anormalidades en las mitocondrias que conllevan una producción energética deficiente y una progresiva pérdida y desestructuración del citoesqueleto<sup>46</sup>. Todos estos cambios provocan un menor acortamiento y una relajación tardía del cardiomiocito en el corazón remodelado.

Además, hay cada vez más evidencias que sugieren que hay una pérdida progresiva de miocitos a través de mecanismos de necrosis, apoptosis o autofagia, lo cual también contribuye al remodelado cardíaco y a la pérdida progresiva de la función cardíaca.<sup>48</sup>

- Los cambios en la *matriz extracelular* constituyen otra importante maladaptación que sufre el miocardio en el proceso de remodelado. La matriz extracelular constituye un entramado que mantiene a los miocitos orientados y alineados para que se produzca un acoplamiento entre ellos que permita una contractilidad eficiente del músculo cardíaco. El desequilibrio entre los inhibidores y activadores de metaloproteinasas provoca un aumento en la degradación del colágeno y secundariamente la proliferación de fibroblastos, los cuales fabrican un exceso de subtipos de colágeno diferentes a los que habitualmente componen la matriz extracelular, lo que causa un aumento de la fibrosis intersticial.<sup>49</sup> El resultado final de esta alteración en la matriz extracelular es la progresiva dilatación del VI, el aumento de la esfericidad del mismo y consecuentemente la pérdida de contractilidad efectiva.<sup>48</sup> Se ha demostrado que esta deformación de la geometría del VI está relacionada con la

supervivencia de los pacientes en situaciones que suponen un aumento del estrés miocárdico tales como la cirugía cardiaca.<sup>50</sup>

- Las anomalías causadas en la *geometría del VI* contribuyen al fallo de la función cardiaca. La alteración en el ratio entre el diámetro de la cavidad y el espesor del miocardio provoca un aumento en el estrés en la pared miocárdica que a su vez tiene múltiples consecuencias a nivel del miocardio tales como:<sup>51</sup>
  - Hipoperfusión del subendocardio, que resulta en isquemia y empeoramiento de la función contráctil.
  - Aumento del estrés oxidativo, que provoca la activación de familias de genes que son sensibles a la generación de radicales libres - p ej factor de necrosis tumoral (TNF) e interleukina 1 $\beta$  -.
  - Expresión de genes que se activan por el estiramiento de las fibras miocárdicas - como la angiotensina II, la endotelina o el TNF -.

Además, la dilatación del VI también conlleva, por un lado, dilatación del anillo mitral y el cambio de la posición relativa de los músculos papilares lo que implica un malfuncionamiento del aparato subvalvular mitral, generando regurgitación funcional de la válvula y, por tanto, una mayor sobrecarga de volumen al ventrículo patológico.<sup>52</sup>

En conjunto, las alteraciones en la mecánica cardiaca secundarias al remodelado ventricular contribuyen a la progresión de la disfunción cardiaca, de manera independiente al estado neurohormonal del paciente.

- **Etiología del remodelado cardiaco**

El remodelado cardiaco puede ser resultado tanto de situaciones fisiológicas como patológicas. El remodelado fisiológico es el que tiene lugar en los atletas, como consecuencia de cambios compensatorios que afectan a las proporciones y la función cardiaca, debidos al entrenamiento físico mantenido, e implica mecanismos fisiopatológicos diferentes al remodelado que ocurre de manera patológica y que, por tanto, quedan fuera del objetivo de esta revisión.

El remodelado patológico puede ocurrir tras un IAM, sobrecarga de presión (estenosis aórtica, hipertensión), enfermedad inflamatoria del músculo cardiaco (miocarditis), presencia de tóxicos miocárdicos (alcohol, cocaína, quimioterapia), aumento de actividad cardiaca (taquimiocardiopatía, hipertiroidismo), de manera idiopática (MCD idiopática, MCD periparto) o debido a sobrecarga de volumen (regurgitación valvular).

### **1.5 Remodelado inverso del ventrículo izquierdo**

El término *remodelado inverso* describe la regresión de la hipertrofia ocurrida en los cardiomiocitos así como de las distorsiones en el tamaño, forma y función de las cavidades cardiacas, que puede ocurrir de forma espontánea o bien en respuesta a intervenciones terapéuticas.

Además, el RI se ha asociado a mejoras en el pronóstico de los pacientes que lo desarrollan como se describe más adelante por lo que es un objetivo adecuado en el tratamiento de los pacientes con MCD.



○ **Fisiopatología del remodelado inverso del VI: cambios adaptativos**

Aunque los mecanismos moleculares precisos que son responsables de la recuperación de la forma y función normales del VI no están completamente aclarados, sí existe evidencia de que hay parámetros que vuelven a la normalidad tras intervenciones terapéuticas.

Los efectos beneficiosos del tratamiento farmacológico ya fueron puestos de manifiesto hace 30 años en modelos animales. El reconocimiento de la importancia fisiopatológica del RI se expandió tras los resultados del estudio de Pfeffer y Pfeffer, que emplearon IECAs en el tratamiento de ratas infartadas, demostrando que estos fármacos previenen el remodelado cardiaco y, en algunos casos, inducen su regresión. Las ratas tratadas con IECAs en las que se previno la aparición de remodelado y en las que se produjo RI presentaron un mejor pronóstico que aquéllas que no recibieron el tratamiento. Además, se observó que las ratas que más se beneficiaban de la intervención eran aquéllas con un tamaño de infarto moderado (tamaño del área infartada entre el 20-40% del miocardio).<sup>38</sup>

Por otro lado, se han observado una serie de cambios favorables en la biología de los miocitos, la composición del miocardio y de las propiedades de la cámara ventricular.<sup>40-43,53</sup>

- Con respecto a los cambios observados a *nivel celular*, se ha objetivado, en primer lugar, una disminución de la hipertrofia de los cardiomiocitos en los estudios de pacientes que han sido tratados con asistencias ventriculares, terapia de resincronización cardiaca (TRC) o betabloqueantes.<sup>55</sup> Estos cambios morfológicos fueron acompañados por cambios en la expresión de genes, incluyendo la reversión de la expresión anormal de los genes fetales, genes

implicados en sarcomerogénesis, señalización  $\beta$ -adrenérgica, el citoesqueleto y genes implicados en el acoplamiento excitación contracción, hasta niveles que se observan en los corazones no patológicos.<sup>56-57</sup> Tras el tratamiento con asistencias ventriculares también se han puesto de manifiesto cambios en la proteómica celular, entre los que se encuentran modificaciones en el nivel de activación de las proteínas cinasas ligadas al crecimiento celular, incluyendo las cinasas reguladas extracelularmente (cinasa-1 (Erk-1) y Erk-2 y p38), mientras que los niveles de actividad de Akt y GSK-3 $\beta$  (reguladores negativos de hipertrofia) se mantenían estables. El tratamiento con betabloqueantes y asistencias ventriculares además provocó una disminución en la hiperfosforilación de los receptores de rianodina, que están implicados en la inactivación de la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico en los corazones patológicos e incrementan la disfunción ventricular.<sup>58</sup> La normalización de la densidad de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos en el miocardio y el aumento de la respuesta inotrópica a isoproterenol ha sido también demostrada tras el tratamiento tanto con asistencias ventriculares como con TRC. Además se ha comprobado, tras la reducción de la precarga en los pacientes con asistencias ventriculares, el regreso a niveles más normales de proteínas sarcoméricas, proteínas citoesqueléticas y mejor organización de las mismas.<sup>59</sup> En conjunto, se cree que estos cambios genéticos y proteómicos deberían conducir a mejoras funcionales en los cardiomiocitos patológicos. De hecho, se ha comprobado un aumento de la contractilidad en miocitos aislados de corazones que habían recibido asistencia ventricular en comparación con miocitos aislados previamente a este tratamiento.<sup>60-62</sup>

- Además de los cambios en los miocitos, la restauración de la *matriz extracelular* y de la *microcirculación* en el miocardio son puntos críticos en el RI cardiaco. Desafortunadamente hay poca información con respecto a este tema. Incluso hay desacuerdo entre diferentes grupos a cerca de la cantidad total de colágeno cardiaco tras el tratamiento con asistencias ventriculares, ya que unos reportan un aumento del colágeno total y otros una disminución del mismo. La causa de esta controversia puede radicar en el empleo de IECAs: en el caso de pacientes en tratamiento con IECAs disminuyen los niveles de colágeno que, en cambio, aumentan en los pacientes que no los toman ya que se han detectado aumentos en los niveles de angiotensina II (un péptido profibrótico) en los pacientes tratados con asistencias ventriculares.<sup>63</sup>

La densidad de la microvasculatura está reducida en los pacientes con IC, lo que se ha relacionado con la disminución en la capacidad contráctil y remodelado del miocardio. Aunque los estudios no son concluyentes, la literatura sugiere que hay un incremento en la angiogénesis ligada a genes que se activan con la descarga hemodinámica que supone el tratamiento con asistencias ventriculares. Aun así, se desconoce si este hallazgo tiene significación funcional ya que la reserva del flujo coronario se mantiene disminuida en estos pacientes.<sup>42</sup>

- Por último, se ha objetivado mejoría en la *relación entre la presión y el volumen telediastólica del VI* con tratamientos que inducen RI sin que se hubieran producido en la misma medida cambios en la compleja estructura de la cámara ventricular. Por ejemplo, se ha objetivado mejoría en la relación presión/volumen telediastólicos en pacientes con tan solo 30 días de soporte con

asistencias ventriculares aún sin que hubiera ocurrido un cambio en el ratio entre el radio de la cavidad y el grosor parietal.<sup>64</sup>

- **Factores asociados al remodelado inverso**

El RI se ha observado en escenarios clínicos muy diversos. En algunas situaciones, ocurre de manera espontánea en una proporción relativamente alta de pacientes, incluso en pacientes con disfunciones ventriculares muy severas. En otras ocasiones, el RI se observa tras la retirada de un insulto tóxico al miocardio o bien secundariamente a diversos tratamientos, que han demostrado frente a placebo revertir los cambios ocurridos en el ventrículo patológico<sup>40-41,64-67</sup> En la Figura 1 se muestran las situaciones clínicas en las que se puede presentar el RI así como los mecanismos fisiopatológicos asociadas a cada una de ellas.

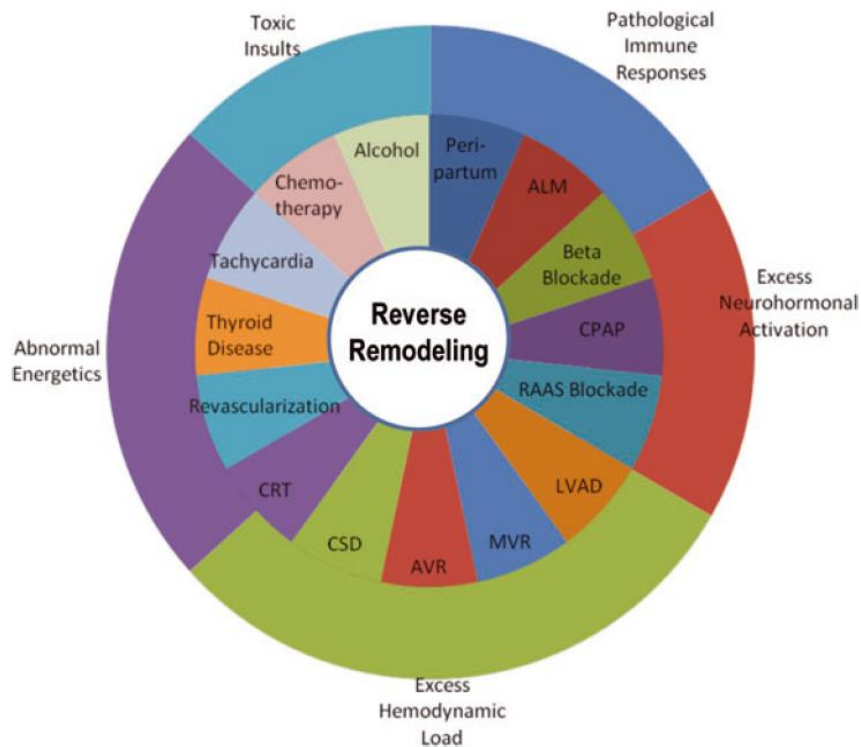


Figura 1. Remodelado inverso en distintas situaciones clínicas. El remodelado inverso puede presentarse en una gran variedad de situaciones como muestra el círculo medio del diagrama. El círculo exterior muestra los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en cada situación. (Abreviaciones: ALM, miocarditis linfocítica aguda; CPAP, presión de aire positiva continua RASS, sistema renina-angiotensina-aldosterona; LVAD, dispositivo de asistencia ventricular; MVR, reparación/sustitución valvular mitral; AVR, sustitución valvular aórtica; CSD, dispositivo de soporte cardiaco; CRT, terapia de resincronización cardiaca). Reproducido de Hellowell and

Margulies<sup>40</sup>

A continuación se enumeran las situaciones más frecuentes en las que se observa el desarrollo de RI en la práctica clínica:

- ***Espontáneo o tras la retirada de tóxicos miocárdicos.*** En algunas etiologías concretas de MCD se ha observado recuperación espontánea de la función ventricular en un porcentaje elevado de los casos, sin que se haya demostrado un claro impacto del tratamiento en este fenómeno.
- ***Taquimiocardiopatías.*** Las arritmias cardíacas son frecuentes en pacientes con IC y pueden exacerbar o precipitar episodios de descompensación pero, por otro lado, pueden provocar una cardiopatía inducida por arritmias en el caso de pacientes con corazón estructuralmente sano. La fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida y las taquicardias auriculares son las causas más frecuentes de taquimiocardiopatía, aunque también se ha observado disfunción ventricular a consecuencia de taquicardias ventriculares (TV) lentas o extrasistolia ventricular frecuente. Tras el tratamiento con tratamiento antiarrítmico, ablación con radiofrecuencia y/o cardioversión eléctrica (CVE) a menudo se observa recuperación de la función ventricular. En las series publicadas, más del 90% de pacientes han demostrado durante el seguimiento un incremento de la FEVI de más de un 10% y entre un 79 y un 97% de los pacientes normalizaron la función cardíaca.<sup>68</sup> No obstante se ha objetivado una rápida recurrencia de la disfunción ventricular en presencia de nuevos episodios de taquicardia,<sup>68-70</sup> lo cual podría ser explicado por persistencia de cierto grado de remodelado. Esta teoría se apoya en que se han documentado cambios microestructurales así como persistencia de hipertrofia en modelos animales en los que se indujo una taquimiocardiopatía y una posterior

recuperación de la función ventricular<sup>71</sup> y en que los volúmenes ventriculares medidos en pacientes tras la recuperación de una taquimiocardiopatía son superiores comparados con los de controles.<sup>69</sup>

- En algunos casos de *hipertiroidismo* se ha objetivado también el desarrollo de MCD en pacientes sin cardiopatía estructural previa. Aunque la causa no está esclarecida completamente y muchos de los pacientes presentan taquiarritmias (taquicardia sinusal, FA) como consecuencia del exceso de hormona tiroidea, también se ha descrito la presencia de autoanticuerpos frente a receptores betaadrenérgicos y muscarínicos, que pueden jugar un papel en la fisiopatología de la enfermedad. Aunque los datos en este tipo de miocardiopatía son limitados, tras el tratamiento del hipertiroidismo se ha demostrado recuperación al menos parcial de la FEVI en aproximadamente el 90% de los casos. No obstante se ha registrado persistencia de algún grado de disfunción ventricular (FEVI < 50%) hasta en dos tercios de los pacientes tras el control del cuadro de hipertiroidismo, si bien el seguimiento de las series de pacientes publicadas es a corto o medio plazo (3-12 meses).<sup>72-73</sup>
- La *miocardiopatía enólica* es una complicación del abuso de alcohol a largo plazo, ya que el grado de disfunción ventricular se relaciona con el consumo de alcohol total durante la vida del paciente.<sup>74</sup> En los países desarrollados puede ser la causa de hasta el 25% de las MCD sintomáticas y de hasta un tercio de las disfunciones ventriculares asintomáticas. La susceptibilidad genética se ha postulado como la causa de un diferente umbral de consumo de alcohol en cada paciente para el desarrollo de esta miocardiopatía. Los datos de los que se disponen provienen de series de

pacientes con resultados dispares, aunque en general el cese del consumo de alcohol se ha relacionado con la normalización de la función cardiaca (FE > 50%) en el 69-82% de los casos<sup>75-76</sup>. También hay datos ecocardiográficos que apoyan que una reducción del consumo de alcohol hasta niveles bajos o moderados (20-60 g alcohol/día) podría contribuir a la recuperación de la función cardiaca en rangos similares a los de la abstinencia total de alcohol.<sup>75</sup> Otras series han reportado una recuperación poco marcada de la función ventricular con la disminución sin cese total del consumo alcohólico aunque acompañada de una mejoría del pronóstico a largo plazo.<sup>77</sup> Aun así, no hay evidencia suficiente para afirmar que una reducción de la ingesta alcohólica hasta alcanzar un consumo moderado sea suficiente para lograr una mejoría sostenida en estos pacientes.

- El término *miocarditis* se refiere a la inflamación del músculo cardiaco como consecuencia a la exposición de agentes externos –como virus, bacterias, parásitos, toxinas o drogas- o bien como respuesta autoinmunitaria a antígenos propios. La etiología más frecuente es la vírica y una de las mayores dificultades para conocer su historia natural es que la evidencia histológica de la miocarditis a menudo no es posible de obtener o es equívoca. A pesar de ello, el pronóstico de las miocarditis víricas documentadas lleva a la resolución de los síntomas junto con recuperación en la función cardiaca en el 35-100% de los casos.<sup>78-80</sup> No obstante, el pronóstico se ha demostrado influido por el modo de presentación de la enfermedad ya que, paradójicamente, hay datos que apoyan que las miocarditis con presentación fulminante tienen un mejor pronóstico que aquéllas con presentación menos grave.<sup>79-81</sup> En el Myocarditis Treatment



Trial, que incluyó 111 pacientes con diagnóstico de miocarditis, se objetivó una mejoría de la FEVI media del 25% tanto en los dos grupos de tratamiento (azatioprina y ciclosporina o azatioprina más prednisona) como en el grupo control, sin diferencias entre grupos, manteniéndose la mejoría de la FEVI hasta la semana 52 de seguimiento. Por tanto, no se demostró la eficacia en cuanto a la recuperación de la función ventricular de los fármacos inmunosupresores para el tratamiento de la miocarditis. Cabe destacar que este estudio se realizó previamente a la estandarización del uso de fármacos para el bloqueo neurohormonal de la IC, por lo que representa la verdadera historia natural de la enfermedad.<sup>78</sup> Otros datos acerca de la historia natural de la miocarditis así como de su evolución con diferentes abordajes terapéuticos con inmunosupresores proceden de series de pacientes cortas y sin grupo control, por lo que actualmente no existe un tratamiento específico universalmente recomendado para la miocarditis aparte del tratamiento estándar para la MCD. En los casos con presentación más grave puede estar indicado tratamiento inotrope, asistencias ventriculares e incluso el trasplante cardiaco.<sup>82</sup>

- La *miocardiopatía periparto* es una entidad de etiología desconocida que ocurre durante el final del embarazo o en el puerperio temprano. Los factores etiológicos que se barajan como posibles son la autoinmunidad o las condiciones hemodinámicas específicas del embarazo, aunque parte de las miocardiopatías clasificadas como periparto pueden ser de etiología viral o bien miocardiopatías de causa genética que son desenmascaradas por el embarazo.

El pronóstico de la miocardiopatía periparto está ligado en la mayoría de los casos con la mejoría de la función ventricular, que se ha observado en el 60-100% de las pacientes durante el seguimiento. La normalización de la función cardíaca (FEVI > 50%) es muy variable en los distintos estudios, habiéndose observado en el 6-72% de los casos<sup>83-88</sup> lo que puede deberse a que la mayoría de los datos proceden de estudios retrospectivos y en muchas de las series el número de pacientes es reducido y seguimiento es relativamente corto.

Cabe destacar el reciente estudio prospectivo llevado a cabo por McNamara et al que incluyó 100 mujeres con miocardiopatía periparto con un seguimiento clínico y ecocardiográfico de 12 meses. La FEVI basal fue  $0,35 \pm 0,10$ , siendo la FEVI al final del seguimiento  $0,53 \pm 0,10$ . La normalización de la función sistólica ocurrió en el 72% de los casos, aunque en el 13% de los pacientes ocurrieron eventos mayores y/o persistía MCD grave. No se registró ninguna muerte durante el periodo del estudio. Un mayor deterioro de la FEVI y un remodelado cardíaco más marcado se asociaron con la falta de recuperación cardíaca.<sup>85</sup>

Otros estudios también apoyan que el grado de recuperación de la función cardíaca depende de la gravedad de la enfermedad al diagnóstico.<sup>88</sup> En este sentido, en el estudio publicado por Loyaga-Rendon et al incluyendo 99 pacientes con miocardiopatía periparto con presentación grave – todas las pacientes precisaron soporte circulatorio - sólo el 6% experimentó una recuperación total de la función cardíaca y, aunque la supervivencia a 2 años fue del 83%, el 48% de las mujeres precisaron trasplante cardíaco a los 3 años. Los eventos de las pacientes con

miocardiopatía periparto en este estudio fueron menos frecuentes que en las pacientes con MCD de otra etiología, aunque los autores concluyen que este mejor pronóstico podría atribuirse a la menor edad y menor comorbilidad de las pacientes con miocardiopatía periparto.<sup>89</sup>

También existe controversia en el tiempo que transcurre habitualmente hasta la mejoría de la función cardiaca ya que, aunque algunos estudios han demostrado persistencia de la disfunción ventricular si no existe recuperación precoz,<sup>90</sup> en otras series se ha observado que la recuperación de la función cardiaca puede ser tardía (hasta en el 70% de los casos más allá de los 6 meses del diagnóstico).<sup>14,84</sup>

En otro trabajo se ha demostrado que, en embarazos sucesivos, el deterioro importante de la función sistólica es frecuente (en torno al 25% de los casos) y el riesgo es mayor entre las pacientes en las que persiste deterioro de la FEVI. En este último grupo se ha objetivado una mortalidad próxima al 20%.<sup>91</sup>

- **Revascularización miocárdica.**

- Tanto la fibrinólisis como la revascularización percutánea se han asociado con el desarrollo de RI tras la *isquemia miocárdica aguda*. Estos procedimientos permiten que las áreas de miocardio aturcido recuperen su balance energético habitual y comiencen de nuevo a contraerse. En el subestudio ecocardiográfico del ensayo clínico GISSI-3, que incluyó 614 pacientes realizando ecocardiogramas seriados en las primeras 48 horas, al alta hospitalaria, a las 6 semanas y a los 6 meses de un IAM, se documentó que el 26% de los pacientes redujeron los volúmenes del ventrículo

izquierdo en más de un 5% tras la fibrinólisis y que el 31% de los pacientes tratados mostró RI durante el seguimiento posterior con una reducción > 5% en el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) durante el seguimiento.<sup>92</sup>

En pacientes tratados percutáneamente, el estudio AIMICI, que incluyó 110 pacientes con un seguimiento ecocardiográfico de 6 meses y clínico de 2 años, mostró que la angioplastia primaria en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) produjo un aumento de la FEVI > 10% en el 39% de los pacientes. En ese estudio, el RI fue el único predictor independiente de eventos a largo plazo.<sup>93</sup>

- En cambio, los beneficios de la revascularización percutánea de la arteria culpable *cuando el IAM está ya establecido* son menos claros: un metaanálisis publicado en 2008 incluyendo a 648 pacientes provenientes de 5 estudios que aleatorizaron a intervención coronaria percutánea (ICP) o a tratamiento médico a pacientes estables con más de 12 horas de evolución tras un IAM, mostraron un aumento estadísticamente significativo de la FEVI en los pacientes tratado mediante ICP, si bien el aumento de la FEVI media fue pequeño (3,1%) y al igual que la reducción de volúmenes diastólicos (5,1 ml) y sistólicos (5,3 ml).<sup>94</sup> Sin embargo, en estos ensayos la modesta mejora en la función cardíaca no se tradujo en una reducción significativa de eventos clínicos.
- En el caso de la *MCD isquémica* ha habido numerosos estudios que han demostrado el beneficio potencial de la revascularización ligado al concepto de hibernación miocárdica, definido como un estado de reducción

persistente de la función miocárdica como consecuencia de la disminución del flujo coronario, que puede ser parcial o completamente revertido si el balance entre la oferta y la demanda de oxígeno se restablece. Los estudios iniciales que describieron la hibernación miocárdica afirmaron que la función ventricular puede aumentar de manera importante, e incluso normalizarse, tras la revascularización percutánea.<sup>95</sup> Se han demostrado aumentos significativos de la FEVI hasta en el 40% de los pacientes después de varios meses tras la revascularización quirúrgica.<sup>96</sup> La detección de viabilidad miocárdica tanto con ecocardiografía de estrés con dobutamina, gammagrafía de perfusión miocárdica, cardio-RNM con contraste o tomografía de emisión de positrones se han asociado con una alta probabilidad de aumento de la función ventricular tras la revascularización quirúrgica, lo que se asocia a una mejoría pronóstica significativa en términos de mortalidad. Cuanto mayor es el número de segmentos miocárdicos viables, mayor es la probabilidad de incremento de la FEVI, de la capacidad funcional y de supervivencia tras la revascularización.<sup>97-98</sup> En cambio, la presencia de adelgazamiento en la pared miocárdica  $\leq 6$  mm por ecocardiografía<sup>99</sup> o de dilatación muy severa del VI<sup>100</sup> indican una probabilidad muy baja de aumento de la contractilidad en estos segmentos tras la revascularización. Así, las técnicas de imagen juegan un papel central en la predicción de la aparición de RI tras la revascularización miocárdica en MCD isquémica.

- **Betabloqueantes.** Son los fármacos más fuertemente ligados tanto al RI como a la mejoría pronóstica. Varios grandes ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con MCD con disfunción sistólica (BEST, CIBIS-II, COPERNICUS,

MERRIT-HF, SENIORS) han demostrado un beneficio pronóstico secundario al tratamiento con betabloqueantes. Los ensayos CIBIS-II, COPERNICUS y MERRIT-HF compararon con placebo bisoprolol, carvedilol y metoprolol respectivamente, y mostraron un aumento de supervivencia relativa en torno al 34% y una reducción relativa de los reingresos por IC que osciló entre el 28 y 36%.<sup>101-103</sup> El estudio BEST mostró una tendencia no significativa a la disminución de mortalidad con buccinolol en comparación con placebo, si bien se ha argumentado que esta falta de significación estadística podría deberse a la diferente población de estudio y, por tanto, a una desigual respuesta a los betabloqueantes en los distintos grupos poblacionales y no a una diferencia entre los tipos de betabloqueantes.<sup>104</sup> El estudio SENIORS testó la eficacia de nebivolol en pacientes con clínica de ICC en los mayores de 70 años, tanto en función sistólica deprimida como conservada (el 37% tenían una FEVI > 35%) encontrándose también una tendencia no significativa a la reducción de mortalidad.<sup>105</sup>

El estudio COMET, que comparó carvedilol frente a metoprolol, mostró una reducción de mortalidad y de hospitalizaciones en el brazo tratado con carvedilol.<sup>106</sup> En el estudio realizado por Konishi et al no hubo diferencias pronósticas en los pacientes tratados con carvedilol o bisoprolol.<sup>107</sup> Sin embargo, en un reciente metaanálisis comparando carvedilol con los betabloqueantes cardioselectivos (bisoprolol, metoprolol, atenolol y nebivolol) se concluyó una reducción significativa de mortalidad a favor del tratamiento con carvedilol.<sup>108</sup>

Además de estos beneficios en la supervivencia, algunos de los estudios también han objetivado evidencia de RI asociada al tratamiento. El subestudio

con cardio-RNM del ensayo MERIT-HF demostró, tras 6 meses de tratamiento con metoprolol, un aumento considerable de la FEVI media que pasó del 29% al 37% junto con una reducción significativa del volumen telediastólico del VI (VTDVI) medio del 16% y del VTSVI medio del 24% mientras que en grupo placebo no hubo mejorías significativas en estos parámetros.<sup>109</sup> Similares resultados sobre el efecto del metoprolol en la FEVI y en los volúmenes ventriculares se encontraron en el estudio piloto RESOLVD.<sup>110</sup> El REVERT, otro estudio llevado a cabo con metoprolol, mostró que los beneficios de RI asociados con el fármaco se producían también en pacientes con disfunción ventriculares asintomática y con dilatación ligera del VI.<sup>87</sup>

En el estudio COMET que comparó carvedilol frente a metoprolol se observó un mayor grado de RI con carvedilol – si bien la dosis objetivo de metoprolol fue 50 mg/12 h en lugar de 100 mg /12 horas como lo fue en el estudio MERIT-HF<sup>111</sup>-. No obstante, la superioridad en cuanto a RI del carvedilol fue apoyada por los resultados de un metaanálisis que incluyó a 2184 pacientes provenientes de 19 ensayos controlados y aleatorizados que testaron metoprolol vs placebo, carvedilol vs placebo o carvedilol vs metoprolol, que mostró mayores aumentos en la FEVI media para dosis equivalentes de carvedilol en comparación con metoprolol.<sup>112</sup>

El cambio entre distintos tipos de betabloqueantes fue abordado en una fase postestudio del COMET, que avaló la seguridad y el beneficio clínico en el cambio de metoprolol a carvedilol.<sup>113</sup>

Otros ensayos aportaron más datos a cerca del RI que se indujo con carvedilol en los distintos subgrupos poblacionales. En el estudio MOCHA se

observó que los efectos del carvedilol son dosis dependientes tanto en reducción de mortalidad y de hospitalizaciones como en aumento de la FEVI, y más marcados en MCD no isquémica. Sin embargo, no se encontró beneficio sintomático con respecto a placebo en cuanto a capacidad de ejercicio submáximo que se evaluó empleando dos tests diferentes.<sup>114</sup> En el estudio CHRISTMAS los pacientes se dividieron en dos grupos en función de la existencia o no de miocardio hibernado en pacientes con MCD isquémica. Aunque no hubo diferencias significativas en cuanto a aumento de la FEVI en los dos grupos, sí se observó que la disminución de volúmenes inducida por carvedilol fue más marcada cuanto mayor era la cantidad de miocardio hibernado.<sup>115</sup>

Desde el punto de vista biomecánico, varios estudios realizados con tejido cardíaco humano o de modelos animales demostraron que el empleo de betabloqueantes a largo plazo mejora la contractilidad de los miocitos patológicos, su reserva contráctil así como su manejo del calcio. Además, la capacidad para reducir el estrés oxidativo y la apoptosis de miocitos cardíacos que posee el carvedilol podría explicar su superioridad frente a metoprolol.<sup>40</sup>

- **Antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona**

- Los Inhibidores del Enzima Convertidor de Angiotensina (IECAs) han demostrado una mejoría en el pronóstico de pacientes con disfunción sistólica sintomáticos. Los ensayos CONSENSUS y SOLVD-Treatment con enalapril y el ensayo ATLAS con lisinopril mostraron tanto reducciones significativas de mortalidad (RRR entre el 16 y 27%) como de ingresos por ICC.<sup>116-118</sup> Un metaanálisis de ensayos clínicos más pequeños



mostró además un beneficio de los IECAs en cuanto a la mejora de la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de estos pacientes.<sup>119</sup>

Los IECAs también han demostrado un beneficio pronóstico en los pacientes con disfunción ventricular sistólica asintomática. En el SOLVD-Prevention Trial se objetivó una reducción relativa de un 20% para el combinado de muerte y hospitalización por ICC en esta población.<sup>120</sup>

En cuanto a la inducción de RI, aunque se ha probado que el antagonismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona previene el remodelado cardiaco patológico - incluyendo dilatación e hipertrofia - tras un IAM, la evidencia de la reversión del remodelado ya establecido con estos fármacos es menos sólida. En los subestudios ecocardiográficos del SOLVD, los pacientes aleatorizados a placebo mostraron aumentos de los volúmenes de VI durante el seguimiento, mientras que los pacientes aleatorizados a enalapril, mostraron únicamente una tendencia a la reducción de volúmenes ventriculares.<sup>121</sup>

- Los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina-II (ARA-II) también han demostrado reducir los eventos en los pacientes con disfunción sistólica. En el estudio CHARM-Alternative se testó candesartán frente a placebo en pacientes intolerantes a IECAS, con una reducción relativa de la mortalidad del 27%.<sup>122</sup> De igual modo, en un subestudio del V-HeFT en pacientes que no estaban en tratamiento con IECAs, se objetivó con valsartán una reducción relativa en la mortalidad del 17%.<sup>123</sup>

En estudios comparativos con los IECAS, valsartán fue no inferior a captopril en el estudio VALIANT.<sup>124</sup> En cambio, losartán 50 mg/ 24 h no

alcanzó la no inferioridad en comparación con captopril 50 mg / 8 h en los estudios OPTIMAAL<sup>125</sup> y ELITE.<sup>126</sup> No obstante, el estudio HEAAL<sup>127</sup> demostró que la dosis de losartán 150 mg al día fue superior a la dosis de 50 mg al día en la reducción del combinado muerte y hospitalización, lo cual subraya la importancia de intentar alcanzar las dosis objetivo de los fármacos.

En combinación con IECAS, otros estudios mostraron mejoría pronóstica al añadir al tratamiento un ARA-II. En los estudios Val-HeFT y CHARM-Added con valsartán y candesartán respectivamente se observó un beneficio en hospitalización por ICC cuando se añadían a un IECA. Además, en el CHARM-Added se objetivó una reducción relativa de mortalidad del 16% con respecto al tratamiento de base (betabloqueantes e IECAs).<sup>128-129</sup> Sin embargo esta afirmación es controvertida porque se ha argumentado que este beneficio se limitó a los pacientes con dosis insuficientes de betabloqueantes además de existir otras limitaciones metodológicas en estos estudios y un aumento de efectos adversos derivados de esta terapia conjunta.

En el terreno del RI, en el ensayo V-HeFT los resultados clínicos favorables con valsartán se asociaron con incrementos significativos de la FEVI media del 2,9 % así como con una discreta reducción del VTDVI. Fueron los corazones más dilatados los que experimentaron una mayor reducción de volúmenes en este estudio.<sup>130</sup>

- Los antagonistas de los receptores de aldosterona (espironolactona y eplerenona) demostraron en varios ensayos clínicos beneficios en el

pronóstico de los pacientes con MCD. En el estudio RALES, en el que se comparó espironolactona frente a placebo en pacientes con disfunción sistólica con FEVI < 35% y síntomas severos (GF III de la NYHA) en tratamiento con IECAs se observó una reducción relativa de la mortalidad del 30% así como una reducción del 35% en las hospitalizaciones por ICC.<sup>131</sup>

Eplerenona fue testada frente a placebo en los estudios EMPHASIS-HF (en pacientes con FEVI < 30% y GF II de la NYHA) y EPHEBUS (en pacientes con FEVI < 40%, IAM previo y DM tipo 2) observándose una reducción de mortalidad relativa del 37% y 15% respectivamente. Este beneficio fue adicional al tratamiento con IECAs más betabloqueantes.<sup>132-133</sup>

Aunque ha habido estudios con antagonistas de la aldosterona que han fallado en demostrar RI,<sup>134</sup> otros pequeños estudios demostraron que un bloqueo más completo del SRAA añadiendo espironolactona al antagonista de la angiotensina candesartán, hubo una mejoría en la FEVI ( $35 \pm 3\%$  vs  $26 \pm 2\%$ ) junto con una reducción de los DTDVI y DTSVI.<sup>135</sup>

- **Ivabradina.** La ivabradina es un fármaco que inhibe el canal  $I_f$  del nodo sinusal, lo que resulta en una reducción de la frecuencia cardiaca. En el estudio SHIFT se incluyeron 6588 pacientes con IC en GF II-IV de la NYHA, con FEVI  $\leq 35\%$  y una frecuencia cardiaca  $\geq 70$  lpm. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento médico óptimo (incluyendo betabloqueantes, los cuales eran recibidos por el 90% de los pacientes, aunque sólo el 26% los tomaba a la dosis máxima recomendada). El objetivo primario –muerte u hospitalización por IC-

se redujo de manera relativa en un 18%, a expensas de un 26% en la reducción relativa de hospitalizaciones por IC, sin que hubiera diferencias significativas en mortalidad.<sup>136</sup> En cambio, en el estudio BEAUTIFUL que incluyó 10917 pacientes con enfermedad coronaria y FEVI < 40%, no hubo diferencias significativas en cuanto al objetivo combinado de muerte, IAM no fatal u hospitalización por IC.<sup>137</sup>

En lo que se refiere a RI, en el subestudio ecocardiográfico del BEAUTIFUL, que incluyó 426 pacientes, se observó una modesta reducción en el VTDVI en el brazo de ivabradina ( $-1,48 \pm 13,0$  ml/m<sup>2</sup>) vs un ligero incremento del VTDVI en el brazo placebo ( $1,85 \pm 10,54$  ml/m<sup>2</sup>). Se objetivó también un discreto aumento de la FEVI en los pacientes aleatorizados a ivabradina ( $2,00 \pm 7,02\%$ ) vs una FEVI estable ( $0,01 \pm 6,20\%$ ) en los pacientes que recibieron placebo.<sup>138</sup>

- **Terapia de resincronización cardiaca (TRC).** La mejoría de la disincronía en la contractilidad miocárdica mediante estimulación cardiaca en varios puntos se ha asociado con una regresión sustancial de la dilatación e hipertrofia miocárdica, probablemente por la reducción del estrés en la pared miocárdica y, además, se ha objetivado un beneficio tanto en la supervivencia como en la reducción de eventos en los pacientes con MCD.

En pacientes con síntomas moderados o severos de IC (GF III-IV), MCD con FEVI  $\leq 35\%$ , en ritmo sinusal y con duración del QRS  $\geq 120$  mseg, dos grandes ensayos han demostrado un beneficio pronóstico. Entre los ensayos COMPANION y CARE-HF se aleatorizaron 2333 pacientes a tratamiento médico óptimo vs tratamiento médico óptimo más TRC.<sup>139-140</sup> En ambos

estudios se observó tanto una reducción en la mortalidad como en los ingresos por ICC: en el COMPANION la reducción relativa del riesgo de mortalidad fue del 24% con TRC-marcapasos (TRC-M) y del 36% con TRC-desfibrilador (TRC-D); en el estudio CARE-HF el riesgo de mortalidad se redujo de manera relativa en un 36% con TRC-M. Así, la mortalidad absoluta se redujo en el COMPANION en un 8,6% y en el CARE-HF un 16,6%. Además, en el CARE-HF el riesgo relativo de hospitalización por IC se redujo en un 52%. Estos estudios también demostraron una mejoría sintomática y en calidad de vida.

En pacientes con IC con síntomas leves o moderados (GF I-III), MCD con FEVI  $\leq$  30% y con duración del QRS  $\geq$  120-130 mseg, otros dos ensayos principales, MADIT-CRT y RAFT, aleatorizaron 3618 pacientes a tratamiento médico óptimo más desfibrilador automático implantable (DAI) o tratamiento similar más TRC.<sup>141-142</sup> En los dos ensayos clínicos se logró una reducción relativa del riesgo de sufrir el objetivo principal (compuesto de muerte u hospitalización por IC) del 34% en el MADIT-CRT y del 25% en el RAFT. En cuanto a mortalidad, hubo una reducción del riesgo relativo de mortalidad en el RAFT del 25% mientras que en el MADIT-CRT no hubo diferencias significativas entre los grupos. En ambos estudios se encontró una diferencia significativa en la magnitud de la reducción de eventos al dividir a los pacientes en dos subgrupos según la morfología y duración del QRS, resultando la TRC más efectiva cuando el QRS tuvo morfología de BRIHH y/o su duración fue superior a 150 mseg.

En lo que se refiere a RI, son múltiples los ensayos clínicos que han demostrado mejoría de la función cardiaca con el empleo de TRC. En el estudio CARE-HF la TRC indujo una reducción del 21% en el VTSVI indexado, un

20% en el jet de regurgitación mitral y un aumento del 6,9% en la fracción de eyección a los 18 meses.<sup>140</sup> En el ensayo MUSTIC la TRC también indujo disminuciones significativas en los diámetros sistólicos y diastólicos que no se observaron con el dispositivo apagado.<sup>143</sup> Tanto en el CARE-HF como en el MUSTIC el RI fue superior en los pacientes con MCD no isquémica.<sup>140,143</sup> De la misma manera, el análisis de la cohorte americana del REVERSE, que incluyó pacientes con MCD poco sintomáticos, mostró un mayor RI a un año en los pacientes con MCD no isquémica.<sup>144</sup> En la cohorte europea del REVERSE, la TRC también mostró una mejoría en la FEVI y volúmenes ventriculares- además de reducir el riesgo de muerte y hospitalización-.<sup>145</sup> De manera similar, en el ensayo MADIT-CRT se observaron reducciones significativas de la dilatación del VI y aumento de la FEVI en los pacientes con TRC mantenidas durante los 2,4 años de seguimiento medio.<sup>141</sup> Así, se demostró que la TCR es capaz de inducir RI en el VI de manera sostenida en los pacientes con MCD y retraso significativo de la conducción intraventricular.

- **Asistencias ventriculares.** El tratamiento con dispositivos de asistencia ventricular se ha empleado clásicamente para dar apoyo circulatorio a los pacientes con MCD refractaria a tratamiento médico y que están esperando trasplante cardiaco, si bien en los últimos tiempos se ha planteado su uso en el tratamiento de pacientes con IC refractaria no candidatos a trasplante cardiaco como terapia de destino ya que, en pacientes bien seleccionados, se ha demostrado un aumento de supervivencia a medio plazo muy superior al esperado con tratamiento médico aislado. En este sentido en el estudio REMATCH se observó una reducción relativa de la mortalidad por cualquier causa del 48% en pacientes tratados con asistencias ventriculares (supervivencia

anual del 52% vs 25% y supervivencia a los 2 años del 23% vs 8% para el grupo tratado con asistencias ventriculares y para el grupo con tratamiento médico respectivamente).<sup>146</sup> Estos resultados se han mejorado tras la introducción de los dispositivos de asistencia ventricular con flujo continuo como se demuestra en el estudio HEARTMATE-II que mostró una supervivencia a los 2 años del 58% para el grupo de pacientes tratado con dispositivos de flujo continuo vs 24% en pacientes con dispositivos de flujo pulsátil. Además, el número de complicaciones relacionadas con el dispositivo se redujo significativamente en los pacientes con asistencias ventriculares de flujo continuo.<sup>147</sup>

En estas condiciones de extrema gravedad, las asistencias ventriculares han demostrado la posibilidad de RI intenso a consecuencia de la reducción de precarga y postcarga que proporcionan, así como por la modulación del incremento patológico de actividad neurohormonal en estos pacientes. Además, el tejido ventricular izquierdo que se puede obtener durante el implante de estos dispositivos y en el momento del trasplante cardíaco ha permitido demostrar la biología tisular del RI y constatar la regresión de muchas de las características anormales del miocardio patológico tanto a nivel tanto de los miocitos como de la matriz extracelular. Por consiguiente, estos estudios apoyan la idea de que muchos de los cambios que se producen en el corazón en la IC son consecuencia del aumento del estrés en las paredes miocárdicas junto a la activación neurohormonal sistémica mantenida. También sostienen la hipótesis de que la sobrecarga hemodinámica es el principal factor que desencadena el remodelado ya que se ha demostrado una mayor regresión de la hipertrofia celular y de la reserva contráctil en el VI –con más descarga de presión - que en

el ventrículo derecho - que se encuentra menos descargado -. El tratamiento con asistencias ventriculares muestra además que el proceso de RI puede ocurrir en estadios avanzados de una miocardiopatía.<sup>40</sup>

Aunque las adaptaciones del miocardio tras el implante de asistencias ventriculares muestran una plasticidad potencial a nivel celular, estructural y funcional, sólo se han documentado recuperaciones miocárdicas sostenidas tras la retirada de las asistencias en un pequeño porcentaje de casos.<sup>148-150</sup> No obstante, se han descrito mayores tasas de recuperación mantenida en algunas series, y serían posibles probablemente en pacientes con MCD de etiología no isquémica causada por factores potencialmente reversibles.<sup>151</sup> Tal es el caso de la miocarditis aguda con presentación fulminante, pudiendo precisar estos pacientes soporte circulatorio con asistencias ventriculares para superar su fase inicial tras la cual se observa, en la mayoría de los casos, una evolución clínica favorable.<sup>79,81-82</sup>

Hay varias teorías acerca de los factores que pueden contribuir a la falta de durabilidad del RI obtenido durante el tratamiento con asistencias ventriculares. Entre ellas se encuentra una aplicación de la terapia en una fase demasiado evolucionada de la enfermedad, la pérdida de excesiva de miocardio debida a la necrosis o apoptosis celular, el síndrome postcardiotomía o el hecho de que el implante y el explante del dispositivo puedan resultar perjudiciales para el corazón a largo plazo. Por otro lado, hay estudios que muestran que la expresión genética de los corazones con RI es muy diferente a la de los corazones sanos. A esto hay que añadir que se desconoce el momento adecuado para la retirada de los dispositivos de asistencia dado que se dispone de



marcadores de recuperación validados y a que el desarrollo de los tratamientos coadyudantes es limitado.

- **CPAP** (Continous Positive Airway Pressure). El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHOS) induce episodios de hipoxia que se acompañan de picos en la actividad simpática, por lo que el tratamiento de esta patología es uno de los objetivos a abordar en el manejo de la IC.

En el estudio realizado por Yumino et al se incluyeron pacientes con MCD y se dividieron según su etiología en isquémicos (79 pacientes) y no isquémicos (114 pacientes) siendo a su vez subdivididos en función de la existencia de SAHOS. Se encontró un aumento de mortalidad significativo ajustado por factores de confusión en el grupo de pacientes con MCD isquémica y SAHOS en comparación con el grupo de pacientes sin trastorno ventilatorio a expensas de la muerte súbita, lo que los autores atribuyen a que los pacientes isquémicos son más susceptibles a la activación del sistema nervioso simpático y al desarrollo secundario de arritmias y/o un posible empeoramiento de la isquemia miocárdica.<sup>152</sup> En cambio, Roebuck et al no encontraron diferencias en mortalidad en función del diagnóstico de SAHOS en pacientes con MCD, si bien hubo una tendencia no significativa a la reducción de supervivencia en el grupo con alteración ventilatoria.<sup>153</sup>

En lo que respecta a la recuperación de la función cardíaca, hay varios pequeños estudios que mostraron que el tratamiento con CPAP en pacientes con SAHOS puede favorecer el RI. En el estudio publicado por Kaneko et al con 45 pacientes con SAHOS y FEVI < 45% aleatorizados a ser tratados con CPAP se produjo un aumento medio en la FEVI de un 35% y una reducción de

volúmenes ventriculares que no se observó en el brazo de los pacientes en los que no se trató el SAHOS.<sup>154</sup> En el estudio llevado a cabo por Mansfield et al, que incluyó 55 pacientes, el brazo tratado durante 3 meses con CPAP mostró un incremento significativo en la FEVI, así como una reducción en los niveles de catecolaminas circulantes.<sup>155</sup> En otro estudio que incluyó 47 pacientes se objetivó, tras 6 meses de tratamiento con CPAP, además de una mejoría en volúmenes y función de cavidades derechas, una reducción de la masa del VI pero no una modificación en la FEVI.<sup>156</sup>

- **Dispositivos quirúrgicos y ventriculoplastia.**

- El dispositivo cardiaco CorCap se trata de una malla no restrictiva que se coloca quirúrgicamente en la superficie cardiaca para reducir la presión transmural, que promueve la dilatación ventricular. El mayor ensayo clínico con este dispositivo en pacientes con disfunción sistólica avanzada mostró una reducción sustancial y persistente tanto del VTDVI como del VTSVI y de la esfericidad del VI, pero no conllevó mejoría alguna en cuanto a supervivencia. Cuando esta técnica se asoció a la sustitución o reparación mitral, se objetivaron muy marcados descensos en los volúmenes ventriculares, aunque cabe señalar que similares reducciones volumétricas se han observado en estudios con betabloqueantes o TRC.<sup>157</sup>
- La reconstrucción ventricular o ventriculoplastia fue testada en el estudio STICH que aleatorizó 1000 pacientes con FEVI  $\leq$  35% y enfermedad coronaria quirúrgica a cirugía de revascularización cardiaca aislada o cirugía de revascularización más reconstrucción ventricular quirúrgica. A pesar de que la ventriculoplastia se asoció con mayores descensos en los

volúmenes ventriculares (19% vs 6%) no hubo diferencias en la tolerancia al ejercicio, hospitalización o mortalidad.<sup>158</sup> De igual modo, la plastia de reducción del VI (procedimiento Batista) fue abandonada tras demostrarse morbilidad perioperatoria junto con un pronóstico desfavorable a largo plazo a pesar de la remodelación del ventrículo dilatado técnicamente exitosa.<sup>159</sup>

Aunque hay cierta controversia acerca de que la remodelación cardiaca fue de escasa cuantía y que la escisión de miocardio viable pudo haber comprometido los resultados del STICH, estos estudios indican que el remodelado morfológico del VI per sé no es suficiente para asegurar mejorías en el pronóstico de los pacientes.

En la Figura 2 se representa la magnitud del RI inducido por las distintas medidas terapéuticas para el tratamiento de la IC.

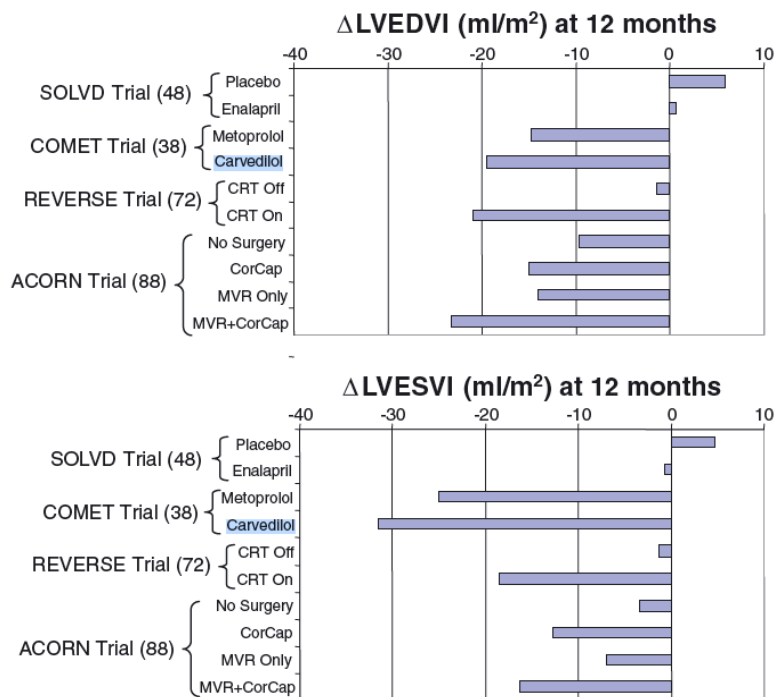


Figura 2. Comparación del remodelado inverso con las distintas alternativas de tratamiento. Los estudios seleccionados muestran remodelado inverso a los 12 meses tras la aleatorización. Para los estudios que calcularon volúmenes totales en lugar de indexados, se consideró una superficie corporal de 1,73 m<sup>2</sup>. Cabe destacar el remodelado inverso alcanzado con betabloqueantes, especialmente con carvedilol en el ensayo COMET. También se observaron grandes diferencias entre los estudios con “TRC on” vs “TRC off”, aunque el remodelado inverso es menor que el alcanzado con betabloqueantes. De igual manera, el remodelado inverso alcanzado con el dispositivo cardiaco externo CorCap con o sin asociación con reparación mitral es importante, aunque igualmente menor que el efecto alcanzado con betabloqueantes. Reproducido de

Hellawell and Margulies<sup>40</sup>

- **Incidencia, factores predictores y pronóstico en pacientes con remodelado inverso del ventrículo izquierdo**

A pesar de que el RI se observa frecuentemente durante el seguimiento de los pacientes con MCD y de que juega un papel destacado en su pronóstico, se sabe poco a cerca de su incidencia, de la historia natural actual de estos pacientes así como de los factores que pueden predecir la recuperación de la función cardiaca. Esto es debido a que, hasta la fecha, los estudios publicados no emplearon la totalidad del arsenal terapéutico - médico y con dispositivos - disponible en la actualidad, incluyeron un pequeño número de pacientes o tuvieron un seguimiento bien clínico o ecocardiográfico relativamente corto, como se describe a continuación.

- El primer estudio publicado que recogió datos de incidencia e implicaciones de RI del VI fue realizado por Steimle et al en el año 1994 y analizó retrospectivamente 49 pacientes con diagnóstico reciente de MCD idiopática que habían sido remitidos para evaluación de trasplante cardiaco. Se definió el aumento de la FEVI  $\geq 15\%$  que conllevara una FEVI final  $\geq$  del 30% como una mejoría significativa de la función cardiaca. Tras  $43 \pm 29$  meses de seguimiento clínico, el 27% de los pacientes cumplieron estos criterios, alcanzándose en este grupo una FEVI media del 49%. El RI se relacionó de manera independiente con una menor duración de los síntomas, una menor presión capilar pulmonar y de presiones en aurícula derecha así como con un sodio sérico más elevado. Todos los pacientes que experimentaron una mejoría marcada en la función cardiaca sobrevivieron durante el periodo de seguimiento sin necesidad de trasplante cardiaco vs el 94% de mortalidad o trasplante registrados entre los pacientes que no desarrollaron RI.<sup>9</sup>

- La incidencia de RI en MCD idiopática también fue evaluada por Cicoira et al realizando un análisis retrospectivo de 98 pacientes que fueron seguidos durante al menos 12 meses. La FEVI fue medida de forma semicuantitativa y clasificada en 6 categorías. Se consideró que hubo una mejoría significativa cuando la FEVI pasó desde la categoría 1 (severamente deprimida) hasta al menos la categoría 4 (ligeramente deprimida). El 19% de los pacientes experimentó una mejoría significativa de la FEVI, siendo mejor el pronóstico de este grupo ya que no hubo eventos mayores durante el seguimiento mientras que el 23% de pacientes murieron y el 4% fueron trasplantados en el grupo que no mejoró la FEVI. Los factores que se relacionaron de manera independiente con el RI fueron una menor duración de los síntomas, historia de HTA y la clase funcional de la NYHA.<sup>10</sup>
- El desarrollo de RI en los ancianos fue estudiado por Cioffi et al que incluyeron retrospectivamente a 122 pacientes > 70 años con diagnóstico de MCD tratados médicamente, que fueron seguidos durante 12 meses. Se consideró que hubo RI cuando el VTD del VI se redujo al menos un 25%, objetivo que se alcanzó en el 26% de los pacientes. Los factores que se relacionaron independientemente con la aparición de RI fueron una menor duración de los síntomas de fallo cardíaco y el tratamiento con betabloqueantes. No hubo diferencias significativas en los eventos cardiovasculares entre estos dos grupos, si bien el periodo de seguimiento fue corto y hubo una tendencia a una reducción de eventos en el grupo de pacientes con RI.<sup>11</sup>
- Merlo et al realizaron un estudio retrospectivo de 242 pacientes con MCD idiopática recibiendo tratamiento médico óptimo, pero no se empleó TRC como parte del arsenal terapéutico. Se realizó seguimiento clínico de estos pacientes a

largo plazo ( $110 \pm 53$  meses) aunque, sin embargo, no se recogieron las descompensaciones por IC y el seguimiento ecocardiográfico fue sólo a medio plazo ( $24 \pm 7$  meses). 87 pacientes (36%) fallecieron o fueron trasplantados durante el periodo de seguimiento. El RI del VI (definido como aumento en la FEVI  $> 10$  U ó FEVI  $> 50\%$  y descenso del DTDVI del 10% ó DTDVI indexado  $> 33$  mm/m<sup>2</sup>) fue del 37%. Los pacientes que experimentaron RI tuvieron una reducción significativa del combinado muerte y trasplante cardiaco (19 vs 46%). Los predictores independientes para el desarrollo de RI del VI fueron una mayor tensión arterial sistólica y la ausencia de BRIHH. Por otro lado, los factores que se relacionaron de manera independiente con el objetivo primario del estudio - un combinado de muerte y trasplante cardiaco - fueron una clase función de la NYHA avanzada (clases III y IV) y una regurgitación mitral significativa a los 24 meses.<sup>12</sup>

- El estudio IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 fue un estudio multicéntrico que incluyó 373 pacientes jóvenes (edad media  $45 \pm 14$  años) con diagnóstico reciente ( $< 6$  meses) de MCD no isquémica. Con el objetivo de reclutar pacientes con MCD de etiología idiopática o miocarditis quedaron excluidos, además de los pacientes con enfermedad coronaria y/o valvulopatía, aquéllos con DM tipo 2, HTA no controlada, enolismo, taquicardia, enfermedad tiroidea no controlada o enfermedad sistémica que pudiera asociarse a cardiopatía. Se realizó un seguimiento ecocardiográfico a los 6 meses y seguimiento clínico de  $2,2 \pm 4$  años. Además de tratamiento médico estándar, el 0,8% de los pacientes recibían tratamiento inotrope intravenoso, el 1,3% portaban un balón de contrapulsación aórtica y el 1,6% una asistencia ventricular. En la reevaluación ecocardiográfica, el 25% de los pacientes habían

normalizado la FEVI y el 70% habían aumentado la FEVI al menos un 10%. Los factores que se relacionaron de manera independiente con la mejoría de la FEVI fueron un menor DTDVI y una mayor TAS basales, la raza blanca y el grado funcional de la NYHA menos avanzado. Las diferencias pronósticas según el desarrollo o no de RI no fueron analizadas. Para el conjunto de los pacientes, la mortalidad durante el seguimiento fue del 4%, el trasplante cardiaco ocurrió en el 5% de los pacientes y los ingresos por IC en el 17%. La supervivencia de los pacientes a los 1, 2 y 4 años libre de trasplante cardiaco fue del 94%, 92% y 88% respectivamente y la supervivencia libre de ingresos por IC fue del 88%, 82 y 78% de manera respectiva.<sup>13</sup>

- El desarrollo de RI en miocardiopatía periparto fue estudiada por Biteker et al que evaluaron prospectivamente a 44 pacientes con diagnóstico de MCD periparto con un seguimiento mínimo de 30 meses, realizando controles ecocardiográficos cada 3 meses. Se consideró que hubo una recuperación de la función cardiaca cuando la FEVI superó el 50%. A su vez, estas pacientes se dividieron en dos subgrupos: uno con recuperación precoz de la FEVI - cuando ocurrió antes de 6 meses - y otro con recuperación tardía - si la recuperación de la FEVI se objetivó después de 6 meses del diagnóstico -. El 47,6% de las pacientes recuperó la FEVI, el 28,6% mantuvo una FEVI deprimida de manera persistente y el 23,8% falleció durante el seguimiento. De las pacientes que recuperaron la función cardiaca, el 30% de ellas lo hizo de manera precoz mientras que la recuperación de la FEVI fue tardía en el 70% de los casos. Sólo la FEVI en el momento del diagnóstico fue predictor independiente de recuperación de la función cardiaca. Los factores que se asociaron



independientemente con la mortalidad fueron la FEVI basal además del diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI) basal.<sup>14</sup>

- Con el objetivo de evaluar los cambios en la FEVI y sus implicaciones en los pacientes con MCD se diseñó el estudio IMPROVE-HF que inicialmente incluyó, procedentes de 167 clínicas de EEUU, 15175 pacientes, de los cuales sólo 3994 completaron el seguimiento previsto de 24 meses (2569 pacientes murieron, 1144 pacientes no completaron la visita del mes 24 y 3611 pacientes no tenían medida de FEVI bien al inicio o al final del seguimiento). La FEVI media pasó de 25,8% al inicio del seguimiento a 32,6% a los 24 meses. El 28,6% de los pacientes experimentó una mejoría de la FEVI de > 10%, pasando este grupo de una FEVI media de 24,5% a 46,2%. Los factores que se relacionaron de manera independiente con un aumento > 10% en la FEVI fueron el sexo femenino, ausencia de historia de IAM previo, etiología no isquémica y la ausencia de tratamiento con digoxina. Puesto que los pacientes que fallecieron fueron excluidos del estudio (ya que no se conocía la presencia de RI debido a que la FEVI sólo se midió al comienzo y al final del seguimiento) no se recogieron datos sobre mortalidad. Tampoco se recogieron datos sobre otros eventos clínicos en estos pacientes.<sup>15</sup>
- Matsumura et al publicaron un estudio retrospectivo que incluyó a 59 pacientes con MCD idiopática con un seguimiento a largo plazo ( $9,8 \pm 6,9$  años). El empleo de TRC fue muy limitado (implante en 2 pacientes). Se consideró que hubo RI cuando en el último ecocardiograma el DTD fue  $\leq 55$  mm y la FEVI  $\geq 25\%$ . Durante el seguimiento 38 pacientes fallecieron, 2 fueron trasplantados y sólo 19 (32,2%) sobrevivieron. De estos supervivientes, el 37% cumplía los requisitos de RI del VI mientras que el 63% restante continuaba con disfunción

ventricular izquierda significativa, aunque en general hubo una disminución de volúmenes y mejoría en la FEVI. Los autores destacaron que, en cambio, los pacientes que fallecieron o fueron trasplantados mantenían una importante dilatación del VI, por lo que el RI del VI se asoció a un mejor pronóstico.<sup>16</sup>

- Los resultados del análisis retrospectivo una cohorte de 128 pacientes chinos jóvenes (edad media  $43 \pm 14$  años) con diagnóstico reciente de MCD no isquémica con FEVI  $< 40\%$  de reciente diagnóstico ( $< 6$  meses) fueron publicados por Zou et al. El tratamiento administrado fue exclusivamente médico (los 3 únicos pacientes tratados con dispositivos fueron excluidos) y el seguimiento medio fue de  $31 \pm 13$  meses. Se consideró que hubo normalización de la FEVI cuando ésta fue  $\geq 50\%$ . El 48% de los pacientes normalizó la FEVI al final del seguimiento. No se comparó el pronóstico entre los pacientes con y sin RI del VI. Los factores que se relacionaron de manera independiente con esta mejoría en la FEVI fueron la historia previa de HTA, mayor tensión arterial sistólica al diagnóstico, menor duración del QRS, menor DTDVI y mayor FEVI al inicio del seguimiento.<sup>17</sup>
- El desarrollo de RI del VI también fue evaluado en los 612 pacientes del brazo del estudio MADIT-TRC que recibió únicamente DAI. Estos pacientes fueron seguidos durante un año, definiéndose la aparición de RI del VI como una reducción del VTD  $\geq 15\%$ . El RI ocurrió en el 25% de los pacientes y la aparición de éste se relacionó de manera independiente con una TAS  $> 140$  mmHg al inicio del seguimiento, una creatinina sérica  $< 1,0$  mg/dl, un QRS de menor duración - 130 a 160 msec - y etiología no isquémica. Basándose en estos factores se desarrolló un sistema de puntuación entre 0 y 7 puntos para predecir RI. El riesgo de mortalidad u hospitalización por IC disminuía un 11% por cada

punto en el que se incrementaba el *score*, demostrando una relación entre pronóstico y RI.<sup>18</sup>

- Ikeda et al estudiaron retrospectivamente 204 pacientes con diagnóstico de MCD idiopática y tratamiento médico, tratando de establecer diferencias pronósticas en función de la precocidad del desarrollo de RI. Se consideró que hubo RI cuando se produjo un aumento de al menos el 10% en la FEVI junto con una disminución en el VTD del 10%, y que el remodelado fue precoz cuando ocurrió durante los primeros 24 meses tras la inclusión del paciente. El 52% de los pacientes desarrolló RI, el 40% de manera precoz y el 12% tardíamente. El pronóstico de los pacientes con RI fue mejor que aquéllos que no lo experimentaron. Sin embargo, no se encontraron diferencias en el desarrollo de eventos cardiovasculares entre los pacientes con RI precoz en comparación con los pacientes con RI tardío.<sup>19</sup>
- En la búsqueda de nuevos predictores de RI, Kubanek et al diseñaron un estudio en que se incluyeron 44 pacientes consecutivos con diagnóstico reciente de MCD a los que se realizó una RNM cardiaca en el momento de la inclusión y al año de la misma, una biopsia endomiocárdica al inicio del seguimiento y determinaciones de BNP en el momento de la inclusión y a los 3, 6 y 12 meses. Al diagnóstico, una menor extensión del realce tardío de gadolinio así como un mayor edema miocárdico medidos por RNM fueron predictores independientes de RI. A los 3 meses, el último BNP medido en plasma por log BNP fue el predictor de RI más fuerte.<sup>22</sup>

- *Remodelado inverso tras implante de TRC*

- Foley et al llevaron a cabo un estudio que incluyó 322 pacientes con MCD tras el implante de TRC, con un seguimiento medio de 36,2 meses. El RI se definió exclusivamente como una reducción del VTD del  $VI \geq 15\%$  el cual ocurrió en el 49% de los pacientes. El desarrollo de RI se asoció de manera independiente con la muerte cardiovascular, la muerte por cualquier causa (HR 0,60), la muerte por fallo cardiaco y con el evento combinado muerte y hospitalización. En cambio, no hubo diferencias en cuanto a mejoría clínica (basada en el GF de la NYHA y la distancia recorrida en el test de los 6 minutos) entre los pacientes con y sin RI. Tampoco se encontró relación entre la situación clínica del paciente ni las descompensaciones por IC durante el seguimiento.<sup>20</sup>
- Otro estudio también realizado tras el implante de TRC en pacientes con MCD con  $FEVI \leq 35\%$  (entre los cuales se contaba un 14% de pacientes con MCD isquémica) fue el llevado a cabo por Matsumoto et al, que incluyó a 64 pacientes, realizando un ecocardiograma previo al implante de la TRC y seguimiento ecocardiográfico a los 3, 6 y 12 meses tras el mismo. El seguimiento clínico fue de 24 meses. De nuevo el criterio para clasificar a los pacientes como respondedores a la terapia fue la reducción del  $VTDVI \geq 15\%$ . Una gran mayoría de los pacientes (87,5%) alcanzaron el criterio de reducción de volumen para ser catalogados como respondedores a los 6 meses. Además, en el grupo de los respondedores se objetivó un aumento significativo de la FEVI que pasó de  $28 \pm 7$  a  $38 \pm 8\%$ , cambio que no se objetivó en el grupo de los no respondedores. No obstante, no se comparó el pronóstico entre respondedores y no respondedores: en este caso los pacientes se clasificaron entre pacientes con y sin resincronización progresiva. El término resincronización progresiva se

definió como una reducción relativa de la disincronía radial  $\geq 20\%$  a los 3 y 6 meses de seguimiento. Este objetivo se alcanzó en el 54,7% de los pacientes. El pronóstico de los pacientes con resincronización progresiva fue mejor, encontrándose una mejoría importante en la supervivencia libre de eventos.<sup>21</sup>

- *Estudios con seguimiento de pacientes con remodelado inverso ya establecido*

- Con el objetivo de identificar las diferencias entre los pacientes con MCD que desarrollan RI y los que no, Binkley et al realizaron un estudio con 53 pacientes que habían mejorado su FEVI hasta  $> 40\%$  con tratamiento médico siendo emparejados con otros tantos pacientes con disfunción ventricular persistente, que actuaron como controles. Las características diferenciales entre estos grupos, y que por tanto se asociaron con una mejoría de la FEVI, fueron el sexo femenino, la etiología de la MCD, la menor duración del QRS, la ausencia de diabetes y una mayor tensión arterial sistólica.<sup>23</sup>

- En 2010 Kramer et al realizaron un metaanálisis con el objetivo de establecer la relación entre el RI secundario al tratamiento médico y con dispositivos en MCD y los eventos a largo plazo. Se incluyeron 19921 pacientes procedentes de 88 estudios aleatorizados, aunque con una media de seguimiento de sólo 6 meses. Se encontró una fuerte relación entre el aumento de la FEVI y la reducción de la mortalidad, que disminuyó un 49% en el grupo que mejoró significativamente la FEVI. Cada 5% de incremento en la FEVI se observó una disminución del 14% de la mortalidad. Se observaron resultados similares en cuanto a mejoría pronóstica para las reducciones en los volúmenes ventriculares.<sup>24</sup>

- Basuray et al diseñaron un estudio prospectivo para comparar la historia natural de los pacientes con MCD con disfunción sistólica (FEVI < 50%), pacientes con IC con FE preservada (FE > 50%) y aquellos pacientes con IC con FE recuperada, es decir, con diagnóstico previo de IC con disfunción sistólica significativa y RI posterior, con FEVI > 50% en el momento de la inclusión. 1827 pacientes fueron incluidos de los cuales la gran mayoría, 1523 pacientes, estaban en el grupo de IC con FEVI deprimida; 122 en el grupo de IC con FE preservada y 176 en el de IC con FE recuperada. El seguimiento medio fue de 3,6 años y, en este periodo, casi el 20% de los pacientes con IC con FE recuperada fallecieron o precisaron trasplante cardíaco y/o asistencia ventricular. No obstante, el curso clínico de los pacientes con FE recuperada fue comparativamente mejor ya que, con respecto a este grupo, la HR para muerte, trasplante o asistencia ventricular fue de 4,1 para los pacientes con IC con FEVI deprimida y de 2,3 para los pacientes con IC con FEVI conservada. Las diferencias en hospitalizaciones fueron menos marcadas entre los grupos, con un HR de 2,0 en IC con FEVI deprimida y de 1,3 en IC con FE preservada en comparación con pacientes con FEVI recuperada.<sup>25</sup>
- También con el objetivo de esclarecer el curso clínico de los pacientes con RI, de Groote et al realizaron un estudio incluyendo a 174 pacientes consecutivos con FEVI > 45% que habían tenido disfunción sistólica significativa previa y habían sido tratados con betabloqueantes. El seguimiento clínico medio fue de 9,2 años y el ecocardiográfico 7,7 años. Al finalizar el seguimiento, el 26% de los pacientes volvían a tener una FEVI < 45%, siendo predictores independientes de un nuevo deterioro de la función cardíaca una menor FEVI y un mayor DTD del VI basal, una menor frecuencia cardíaca después del

tratamiento con betabloqueantes y la presencia de BRIHH. La tasa de supervivencia de estos pacientes fue del 90% a los 5 años y del 75% a los 10 años. El pronóstico de los pacientes que mantuvieron la recuperación de la FEVI fue significativamente mejor que los pacientes con nuevo deterioro de la misma (mortalidad del 22% vs 4%).<sup>26</sup>



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## ○ **Hipótesis**

- La incidencia de RI sostenido del VI es elevada en la actualidad entre los pacientes con MCD.
- El RI sostenido del VI se asocia a una mejoría pronóstica en los pacientes con MCD.
- Es posible la identificación precoz de los pacientes que desarrollarán RI sostenido del VI y que tendrán por tanto mejor pronóstico.
- Tanto la incidencia de RI sostenido del VI como la evolución clínica de los pacientes con MCD difiere según su etiología.
- La recuperación miocárdica a largo plazo es posible en los pacientes con MCD de etiología idiopática.

## **1. Objetivos**

- Conocer la incidencia actual de RI sostenido del VI en el contexto clínico actual.
- Comparar el pronóstico de los pacientes con RI sostenido del VI con el de los pacientes con persistencia de disfunción ventricular.
- Analizar los factores que se relacionan con el desarrollo de RI sostenido del VI en pacientes con MCD.
- Conocer la incidencia de RI del VI así como el curso pronóstico de los pacientes en función de la etiología de la MCD.

- Describir la evolución clínica a largo plazo de los pacientes con MCD idiopática que normalizaron la función sistólica del VI para valorar la existencia de recuperación miocárdica.

### 3. PACIENTES Y MÉTODOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

### **3.1 Población a estudio**

Se recogieron datos de una serie de pacientes ambulatorios consecutivos mayores de 18 años que comenzaron seguimiento en la Consulta Monográfica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Virgen de la Victoria (Hospital de Málaga) desde abril de 2005 hasta enero de 2012 con diagnóstico de MCD con disfunción ventricular sistólica de etiología no valvular.

Fueron incluidos todos aquellos pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca y fracción de eyección significativamente deprimida ( $FE < 40\%$ ) estimada por ecocardiografía-doppler bidimensional en el momento del diagnóstico.

Quedaron excluidos los pacientes con valvulopatía izquierda orgánica que condicionara una estenosis o regurgitación medida por ecocardiografía de cuantía moderada o mayor, así como los portadores de prótesis valvulares.

### **3.2 Variables analizadas**

Se recogieron de manera rutinaria en todos los pacientes una serie de variables:

- Clínicas: incluyendo sexo, edad, factores de riesgo cardiovascular, hábitos tóxicos al final del seguimiento, grado funcional al inicio y al final del seguimiento, patologías prevalentes como EPOC, SAHOS, ACV previo, arteriopatía periférica e insuficiencia hepática.

- Etiología de la disfunción ventricular: para determinar el origen de la miocardiopatía dilatada se realizó de manera rutinaria una historia clínica detallada, exploración física, electrocardiograma, análisis de sangre básico, radiografía de tórax y

ecocardiograma-doppler a todos los pacientes. Se realizó una coronariografía a los pacientes con probabilidad intermedia o alta de presentar enfermedad coronaria y un TAC coronario y/o test de inducción de isquemia (gammagrafía miocárdica de estrés) a aquellos pacientes con baja probabilidad de presentar cardiopatía isquémica. Se realizaron tests adicionales de imagen, bioquímicos, inmunológicos, genéticos y/o anatomopatológicos según la sospecha clínica en cada paciente. Así, se definió la miocardiopatía como:

- Isquémica: en aquéllos pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio y/o lesiones coronarias causantes de una estenosis de al menos el 70% en vasos epicárdicos principales. Quedaron excluidos de esta definición aquellos pacientes en los que la extensión de la enfermedad coronaria no explicó el grado de disfunción ventricular.
- Enólica: en pacientes con antecedentes personales de consumo de alcohol al menos moderado de manera prolongada, en ausencia de otras causas de miocardiopatía dilatada.
- Post-miocarditis: en los pacientes con cardio-RNM con datos de inflamación miocárdica en fase aguda y/o con patrón de realce de miocardio compatible con miocarditis o, en su defecto, gammagrafía cardiaca con datos de inflamación miocárdica. No se realizó biopsia endomiocárdica de manera rutinaria tal y como se recomienda actualmente.<sup>160-161</sup>
- Post-quimioterapia: en pacientes con tratamiento previo con agentes quimioterápicos cardiotóxicos como algunos anticuerpos monoclonales o antraciclinas a dosis altas.
- Hipertensiva: si existían antecedentes de HTA mal controlada y/o de larga data.



- Familiar: si el paciente era portador de una mutación causante de MCD previamente diagnosticada en un familiar o si, en ausencia de otra causa identificable de miocardiopatía, existían antecedentes de MCD de etiología no aclarada en, al menos, un familiar de primer grado.
- Periparto: si el diagnóstico de la MCD – o bien el comienzo de los síntomas - se produjo en el último mes de embarazo o en los primeros meses del puerperio en ausencia de otra etiología probable.
- Tóxica: si el paciente había estado expuesto a drogas de abuso potencialmente cardiopáticas como cocaína o metanfetaminas.
- Secundaria a distrofia muscular: en pacientes con diagnóstico de distrofia de Duchenne, distrofia de Emery-Dreifuss – o distrofia muscular de cinturas - distrofia de Limb-Girdle o distrofia miotónica.
- Hipertrofica: en pacientes con diagnóstico previo de miocardiopatía hipertrofica y evolución a la fase dilatada de la enfermedad.
- Restrictiva: en pacientes con diagnóstico de miocardiopatía restrictiva (por depósito, postradiación...) en fase dilatada.
- No compactada: en pacientes con MCD que cumplieron criterios por técnicas de imagen (ecocardiograma y/o cardio-RNM) de no compactación miocárdica.
- Secundaria a hipertiroidismo: cuando se objetivó elevación significativa de las hormonas tiroideas en el momento del diagnóstico en ausencia de otra causa probable.
- Idiopática: en pacientes en los que no se encontró ninguno de los criterios citados anteriormente, necesarios para encuadrar la MCD en cualquiera de los tipos anteriores.

Otras etiologías de miocardiopatía dilatada menos frecuentes en nuestro entorno tales como secundarias a enfermedad de Chagas o displasia arritmogénica de VD en fases avanzadas no tuvieron representación en la población de estudio.

○ Analíticas:

- Insuficiencia renal crónica: definida como una tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min.
- Anemia: definida como hemoglobina por debajo de 12 g/dl en la mujer y 13 g/dl en el hombre.

○ Electrocardiográficas: se evaluó la presencia de FA y BRIHH.

○ Ecocardiográficas:

- Valoración semicuantitativa de la función ventricular basal y durante el seguimiento considerándose:
  - FE  $\leq$  30%: disfunción ventricular severa
  - FE 31-40%: disfunción ventricular moderada
  - FE 41-55%: disfunción ventricular leve
  - FE  $\geq$  56%: función ventricular conservada

Se consideró significativa la disfunción ventricular cuando la FE se encontraba moderada o severamente deprimida (FE  $\leq$  40%)

- Valoración semicuantitativa de la regurgitación mitral al inicio y a lo largo del seguimiento mediante ecocardiografía según los criterios de la European Association of Cardiovascular Imaging.<sup>162</sup>

- Hipertensión pulmonar (HTP): la presión pulmonar se calculó mediante ecocardiografía– basada en la medición de la velocidad de la regurgitación tricúspide y la estimación de la presión en aurícula derecha según el tamaño y variaciones respirofásicas de la vena cava inferior - o bien se midió de manera directa mediante cateterización derecha.
  - HTP severa: PAPS > 60 mmHg
  - HTP moderada: PAPS 50-60 mmHg
  - HTP significativa: consideramos que hubo HTP significativa cuando la PAPS fue  $\geq$  50 mmHg.
- Cardio-RNM: se evaluó la presencia de realce tardío de gadolinio y se midió de manera semicuantitativa por número de segmentos miocárdicos afectados.
- Angiográficas: se recogió de manera sistemática en los pacientes a los que se realizó coronariografía:
  - Número de vasos con lesión severa (estenosis  $\geq$  70%)
  - Afectación de tronco coronario izquierdo (TCI) y/o descendente anterior proximal (DAp).
- Terapéuticas:
  - Tratamiento médico: toma al final del seguimiento de betabloqueantes, IECAs/ARA-II, antialdosterónicos, ivabradina, antiagregación (ácido acetilsalicílico (AAS) o tienopiridinas), anticoagulación oral (ACO), diuréticos y tratamiento inotrópico ambulatorio con levosimendán.
  - Tratamiento con dispositivos: implante de DAI o DAI-TRC.

- Revascularización miocárdica: tipo de revascularización (quirúrgica o percutánea) y consecución de revascularización completa.
  - Tratamiento de regurgitación mitral mediante cirugía de reparación mitral o mediante implante de dispositivos percutáneos (MitraClip®)
- Eventos: Se consideró como evento cuando durante el seguimiento se objetivó:
- Evento principal: muerte por cualquier causa o trasplante cardiaco
  - Evento combinado: muerte por cualquier causa, trasplante cardiaco o ingreso por descompensación de IC.

Consideramos como ingreso por IC la consulta del paciente por síntomas de fracaso cardiaco con necesidad de tratamiento diurético intravenoso –independientemente de la pernoctación en el hospital o ingreso en planta de hospitalización -.

### 3.3 Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes y se analizaron los contrastes de asociación (riesgo relativo) mediante el test de la Chi Cuadrado ( $\chi^2$ ) o en su defecto test de Fischer. Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y las diferencias se analizan mediante t de Student tras comprobar que las variables cuantitativas siguen una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov) y la igualdad de las variancias (test de Levene). Para predecir el desarrollo de RI y el pronóstico, se incluyeron en el análisis univariante todos los parámetros clínicos y obtenidos en exploraciones complementarias en situación basal y durante el seguimiento. El análisis multivariante se realizó mediante el test de regresión logística binaria, incluyéndose las variables relacionadas bien con el desarrollo de RI o con el

pronóstico en el análisis univariante para ajustar el modelo correctamente. Se hallaron los cocientes de riesgo y se calcularon los intervalos de confianza del 95% para las variables significativas. Cuando el modelo fue adquirido, su calibración fue testada usando el estadístico  $\chi^2$  del test de Hosmer-Lemeshow y su capacidad de discriminación fue comprobada usando el área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Los datos de supervivencia fueron analizados el método de Kaplan-Meier y comparados usando el test log-rank.

En todos los casos los contrastes se realizaron de forma bilateral y el grado de significación exigido fue una  $p < 0,05$ . Se empleó el paquete estadístico SPSS 17.0 (SPSS, Inc., Chicago-Illinois).

### **3.4 Seguimiento**

El seguimiento de los pacientes se realizó mediante entrevista personal en la Consulta Monográfica de IC y, en última instancia, revisando bases de datos del Servicio Andaluz de Salud y/o entrevista telefónica con los propios pacientes o familiares de los mismos.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 4. RESULTADOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



#### 4.1 Características basales de la población

Se analizó retrospectivamente una cohorte de 387 pacientes ambulatorios consecutivos durante un periodo de seguimiento medio de  $50,41 \pm 28,44$  meses. La edad media de los pacientes en el momento de la inclusión fue  $64,5 \pm 12,1$  años y la mayoría de los mismos fueron varones (74,4%, 288 p). Todos los individuos tenían disfunción sistólica al menos moderada ( $FEVI \leq 40\%$ ).

En cuanto a los FRCV clásicos, la prevalencia de HTA fue del 50,4% (195 p); de Diabetes Mellitus (DM), del 36,7% (142 p); de dislipemia (DL), del 45,2% (175 p) y de tabaquismo activo al final del seguimiento del 12,1% (47 p). El número de FRCV medio por paciente fue de 1,47.

La presentación de otras enfermedades prevalentes en el global de la serie ocurrió en el 12,9% (50 p) de los pacientes en el caso de arteriopatía periférica; en el 19,4% (75 p) en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); en el 8,0% (31 p) en el caso del síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), en el 6,7% (26 p) en antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) y en el 1% cuando se trató de insuficiencia hepática. (Tabla 1)

Con respecto a la situación clínica de los pacientes medida mediante el GF de la NYHA, la proporción de pacientes que al inicio del seguimiento se encontraban en GF I de la NYHA fue del 21,7%; en GF II, del 48,6%; en GF III, del 29,5% y en GF IV, del 0,3%. (Tabla 2)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Edad (años)	64,5 ± 12,1	
Sexo		
Femenino	99	25,6
Factores de riesgo cardiovascular		
HTA	195	50,4
DM	142	36,7
DL	175	45,2
Tabaquismo	47	12,1
Ex – tabaquismo	188	48,6
Enfermedades prevalentes		
Arteriopatía periférica	50	12,9
EPOC	75	19,4
SAHOS	31	8,0
ACV	26	6,7
Insuficiencia Hepática	4	1,0

Tabla 1. Variables clínicas: FRCV y enfermedades prevalentes en pacientes con MCD

	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
GF I de la NYHA	84	21,7
GF II de la NYHA	188	48,6
GF III de la NYHA	114	29,5
GF IV de la NYHA	1	0,3

Tabla 2. Situación clínica: GF de la NYHA basal en pacientes con MCD

La etiología más frecuente de la MCD fue la idiopática (34,1% (132 p) - incluyendo el 9,6% (37 p) del total de pacientes con diagnóstico de MCD familiar - seguida de la isquémica (31%, 120 p); enólica (13,7%, 53 p); miocarditis (8,0%, 31 p), hipertensiva (7,5%, 29 p); postquimioterápica (1,8%, 7 p); fase dilatada de miocardiopatía restrictiva (1,5%, 6 p); en pacientes con distrofia muscular (1,0%, 4 p), por tóxicos (0,5%, 2 p) y, por último, hipertrófica en fase dilatada, por hipertiroidismo y periparto con una frecuencia del 0,3% (1 p) respectivamente. (Tabla 3)

	Nº pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Idiopática	132	34,1
Familiar	37	9,6
Isquémica	120	31,0
Enólica	53	13,7
Miocarditis	31	8,0
Hipertensiva	29	7,5
Postquimioterápica	7	1,8
Restrictiva	6	1,5
Miopatía	4	1,0
Por tóxicos	2	0,5
Hipertrófica	1	0,3
Hipertiroidismo	1	0,3
Periparto	1	0,3

Tabla 3. Etiología de la MCD en el conjunto de la serie

Durante el seguimiento analítico se detectó insuficiencia renal crónica (IRC) en el 34,6% (134 p) de la población y anemia en el 13,4% (52 p) de los pacientes. (Tabla 4)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Insuficiencia renal crónica	134	34,6
Anemia	52	13,4

Tabla 4. Variables analíticas en pacientes con MCD

El porcentaje de pacientes diagnosticados de FA previamente o durante el seguimiento fue del 30,5% (118 p) y de BRIHH del 47,3% (183 p). (Tabla 5)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Fibrilación auricular	118	30,5
Bloqueo de rama izquierda	183	47,3

Tabla 5. Variables electrocardiográficas en pacientes con MCD

Con respecto a las variables ecocardiográficas, la disfunción ventricular al inicio del seguimiento fue significativa en todos los pacientes: la FEVI estuvo severamente deprimida en el 92,0% (356 p) de los mismos y moderadamente deprimida en el 8,0% (31 p). La prevalencia de regurgitación mitral significativa basal fue del 25,3% (98 p). El 18,3% (71 p) de los pacientes fueron diagnosticados de HTP significativa. (Tabla 6)

Se realizó cardio-RNM con gadolinio al 20,7% (80 p) de los pacientes de la serie de los cuales el 9,3% (36 p) presentaron realce tardío. La mayoría de estos pacientes, el 6,7% (26 p) de la población, presentó un patrón no isquémico. Entre los pacientes con realce tardío de gadolinio, el número medio de segmentos afectados por individuo fue de 4,5. (Tabla 7)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
FEVI basal		
FSG conservada	0	0,0
FSG ligeramente deprimida	0	0,0
FSG moderadamente deprimida	31	8,0
FSG severamente deprimida	356	92,0
IMI basal		
IMI ausente	187	48,3
IMI leve	102	26,4
IMI moderada	65	16,8
IMI severa	33	8,5
Hipertensión pulmonar		
HTP severa	31	8,0
HTP moderada	40	10,3

Tabla 6. Variables ecocardiográficas en pacientes con MCD

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Presencia de realce tardío de gadolinio		
Realce tardío	36	9,3
Ausencia de realce tardío	44	11,4
Ausencia de datos	307	79,3
Patrón de realce tardío de gadolinio		
Isquémico	8	2,1
No isquémico	26	6,7

Tabla 7. Realce tardío de gadolinio en cardio-RNM en pacientes con MCD

Entre los pacientes isquémicos, el número de vasos afectados fue uno en el 27,5% (33 p) de los casos; dos en el 30,8% (37 p) de los pacientes y tres en el 41,7% (50 p). El porcentaje de pacientes isquémicos con afectación de tronco coronario izquierdo (TCI) y/o descendente anterior proximal (DAp) fue del 45,8% (55 p). (Tabla 8)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Número de vasos con enfermedad severa		
Enfermedad monovaso	33	27,5
Enfermedad de 2 vasos	37	30,8
Enfermedad de 3 vasos	50	41,7
Afectación de TCI y/o DA proximal		
Afectación TCI/DAp	55	45,8
No afectación de TCI/DAp	65	54,2

Tabla 8. Enfermedad coronaria en pacientes con MCD isquémica

En cuanto a las medidas terapéuticas, los pacientes recibían como tratamiento médico al final del seguimiento: IECAs/ARAII en el 95,6% (370 p) de los casos, betabloqueantes en el 96,6% (374 p), antialdosterónicos en el 60,7% (235 p), estatinas en el 65,1% (252 p), antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) o tienopiridinas en el 37,7% (146 p), anticoagulación oral (ACO) en el 39,5% (153 p), ivabradina en el 5,9% (23 p) y diuréticos en el 85,0% (329p).

El porcentaje de pacientes que recibió implante de DAI fue del 54,8% (212 p) asociando el 53,2% (113 p) de los mismos función TRC.

Los pacientes con MCD de etiología isquémica se clasificaron en función del tratamiento de revascularización recibido de la siguiente forma: el 29,2% (35 p) de los mismos se consideraron no revascularizables, optándose por tratamiento médico; el

54,2% (65 p) se revascularizó de manera percutánea; el 13,3% (16 p), quirúrgicamente y el 3,3% (4 p) de los pacientes tuvo una revascularización mixta. La revascularización completa se consiguió en el 34,2% (41 p) del total de pacientes con MCD isquémica.

El tratamiento quirúrgico de la regurgitación mitral (funcional en todos los casos) se llevó a cabo en el 0,8% (3 p) de los pacientes y el tratamiento percutáneo de la misma con MitraClip® en el 0,5% (2 p). (Tabla 9)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Tratamiento médico		
IECAs/ARAI	370	95,6
Betabloqueantes	374	96,6
Antialdosterónicos	235	60,7
Estatinas	252	65,1
Antiagregación	146	37,7
ACOs	153	39,5
Ivabradina	23	5,9
Diuréticos.	329	85,0
Tratamiento con dispositivos		
DAI	212	54,8
DAI-TRC	113	29,2
Tipo de revascularización (en pacientes isquémicos)		
No revascularización	35	29,2
Percutánea	65	54,2
Quirúrgica	16	13,3
Mixta	4	3,3

Revascularización completa (en pacientes isquémicos)		
Revascularización completa	41	34,2
Tratamiento de la regurgitación mitral		
Quirúrgico	3	0,8
Percutáneo	2	0,5

Tabla 9. Medidas terapéuticas al final del seguimiento en pacientes con MCD

## 4.2 Remodelado inverso sostenido del VI

### 4.2.1 Incidencia actual de remodelado inverso sostenido del VI

La presencia de RI sostenido hasta el final del seguimiento ocurrió en el 57,6% (223 p) de los pacientes. El tiempo medio transcurrido hasta la última mejoría objetivada en la FEVI fue de  $27,75 \pm 25,91$  meses (1-109 meses). Se observó una completa normalización de la FEVI en el 20,2% (79 p) de la serie. (Figura 3)

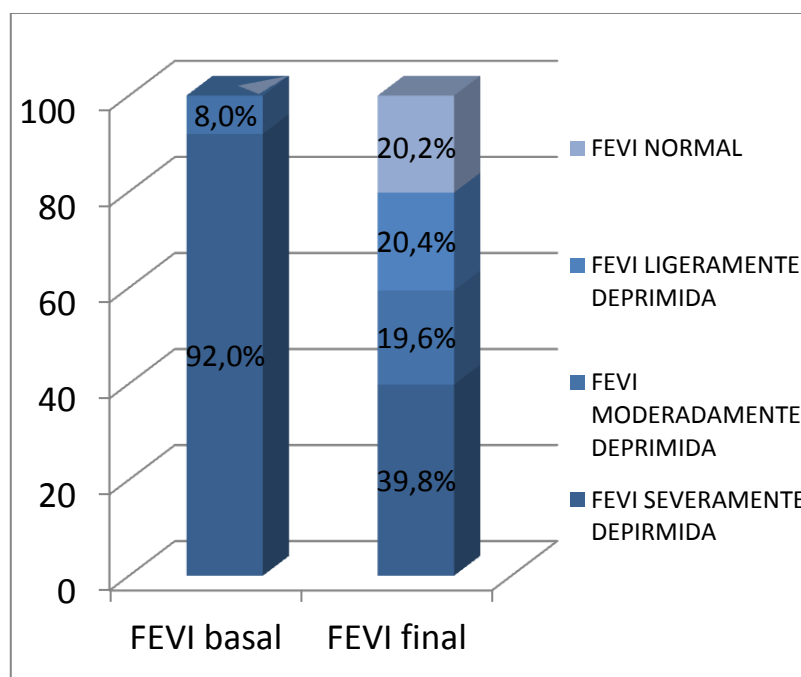


Figura 3. Evolución de la FEVI durante el seguimiento en pacientes con MCD



#### 4.2.2 Factores relacionados con el remodelado inverso sostenido del VI

En el análisis univariante hubo una asociación significativa entre la ausencia de RI del VI y la etiología isquémica ( $p < 0,001$ ), etiologías distintas a la miocarditis ( $p < 0,001$ ) e hipertensiva ( $p = 0,028$ ); patrón de herencia familiar ( $p = 0,047$ ); número de vasos con enfermedad severa ( $p < 0,001$ ); afectación de TCI/DAP ( $p < 0,001$ ); IRC ( $p = 0,30$ ); FA ( $p = 0,047$ ); BRIHH ( $p = 0,004$ ), grado funcional de la NYHA avanzado (GF III-IV) al final del seguimiento ( $p < 0,001$ ); regurgitación mitral significativa tanto al inicio ( $p = 0,023$ ) como al final del seguimiento ( $p < 0,001$ ); HTP significativa ( $p < 0,001$ ); HTP severa ( $p < 0,001$ ); DAI no asociado a TRC ( $p < 0,001$ ); ausencia de tratamiento con betabloqueantes ( $p = 0,044$ ); tratamiento con estatinas ( $p = 0,008$ ), ACO ( $p = 0,013$ ), antagonistas de los receptores de mineralocorticoides ( $p = 0,004$ ) y diuréticos ( $p < 0,001$ ) y eventos clínicos - tanto el evento principal ( $p < 0,001$ ), el combinado ( $p < 0,001$ ) como los ingresos por IC ( $p < 0,001$ ) -. (Tabla 10)

En el análisis multivariante, el número de arterias con enfermedad coronaria severa (HR 0,69, IC 95% 0,55-0,86;  $p = 0,001$ ), la clase funcional de la NYHA (HR 0,39, IC 95% 0,27-0,54;  $p < 0,001$ ) y el grado de regurgitación mitral al final del seguimiento (HR 0,42, IC 95% 0,30-0,58;  $p < 0,001$ ) así como el tiempo transcurrido hasta el evento combinado - muerte, trasplante o ingreso por IC - (HR 1,02, IC 95% 1.01-1.03;  $p < 0,001$ ) fueron factores relacionados de manera independiente con el RI sostenido del VI. (Tabla 11)

	p		p
Etiología isquémica	<0,001	HTP significativa	<0,001
Miocarditis	< 0,001	HTP severa	<0,001
Hipertensiva	0,028	DAI	<0,001
Patrón familiar	0,047	No betabloqueantes	0,044
Nº vasos con enfermedad severa	<0,001	Estatinas	0,008
Enfermedad TCI/DAP	<0,001	ACO	0,013
IRC	0,030	Antialdosterónicos	0,004
FA	0,047	Diuréticos	<0,001
BRIHH	0,004	Evento principal	<0,001
GF NYHA avanzado final	<0,001	Evento combinado	<0,001
IMI significativa inicial	0,023	Ingreso por IC	<0,001
IMI significativa final	<0,001	Número de ingresos por IC	<0,001

Tabla 10. Factores relacionados con la ausencia de remodelado inverso sostenido del VI en MCD en el análisis univariante

	HR	IC 95%	p
Número de vasos con enfermedad severa	0,69	0,55-0,86	0,001
GF de la NYHA al final del seguimiento	0,39	0,27-0,54	< 0,001
Insuficiencia mitral al final del seguimiento	0,42	0,30-0,58	0,001
Tiempo hasta el primer evento	1,02	1,01-1,03	< 0,001

Tabla 11. Factores relacionados con el remodelado inverso sostenido del VI en el análisis multivariante en MCD

De acuerdo con estos hallazgos, la ecuación del mejor modelo para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar RI del VI expresado como *logit* (modelo logístico exponencial) fue:

*Log it P = 3,20 - 0,37 x número de arterias con estenosis severa - 0,87 x regurgitación mitral final - 0,97 x GF de la NYHA-FC al final del seguimiento + 0,02 x tiempo hasta el primer evento (meses)*

El test de Hosmer-Lemeshow, que evalúa si los datos observados encajan con los datos esperados en la población a estudio, arrojó un valor p de  $\chi^2$  de 0,098 lo que indica una buena calibración del modelo. El área bajo la curva fue 0,83 (IC 95% 0,79-0,87; p < 0,001) indicando una excelente capacidad discriminativa del modelo. (Figura 4)

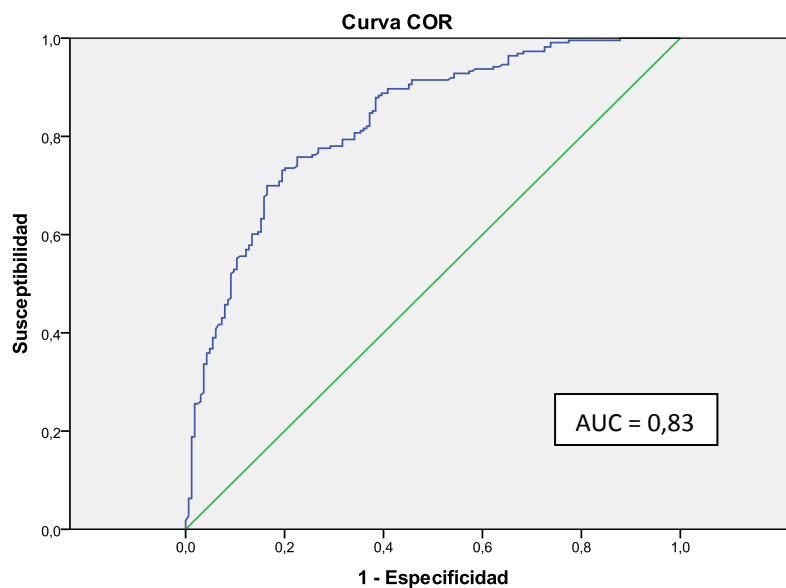


Figura 4. Curva ROC del modelo para identificar pacientes con mayor probabilidad de remodelado inverso sostenido del VI en MCD

### 4.3 Pronóstico a largo plazo y relación con el remodelado inverso sostenido del VI

#### 4.3.1 Incidencia de eventos y evolución sintomática durante el seguimiento

La incidencia de muerte y/o trasplante cardiaco durante el periodo de seguimiento en el global de la serie fue del 25,1% (97 p), mientras que el evento combinado - muerte, trasplante y/o reingreso por ICC – ocurrió en el 37,7% (146 p) de los casos. (Tabla 12)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Evento principal	97	25,1%
Evento combinado	146	37,7%

Tabla 12. Eventos durante el seguimiento en la serie de pacientes con MCD

En el caso de los reingresos aislados, el 27,7% (88 p) de los pacientes requirió ingreso por complicaciones derivadas de IC. El 8,5% (33 p) de los pacientes tuvo un único ingreso, el 4,9% (19 p) dos ingresos y el 9,8% (38 p) 3 o más ingresos. (Tabla 13)

Con respecto a la evolución de síntomas de IC, el porcentaje de pacientes que se encontraba en GF I de la NYHA al inicio y al final del seguimiento fue respectivamente el 21,7% (84 p) vs 32,8% (127 p); en GF II el 48,6% (188 p) vs 45,2% (175 p); en GF III el 29,5% (114 p) vs 18,9% (73 p) y en GF IV el 0,3% (1 p) vs 3,1% (12 p). (Tabla 14)

Nº de ingresos	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)	Porcentaje acumulado de pacientes (%)
0	295	76,2	76,2
1	33	8,5	84,8
2	19	4,9	89,7
3	13	3,4	93,0
4	8	2,1	95,1
5	7	1,8	96,9
6	7	1,8	98,7
7	2	0,5	99,2
8	1	0,3	99,5
12	2	0,5	100,0

Tabla 13. Ingresos por IC en el global de la serie de pacientes con MCD

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Inicio del seguimiento		
GF I	84	21,7
GF II	188	48,6
GF III	114	29,5
GF IV	1	0,3
Final del seguimiento		
GF I	127	32,8
GF II	175	45,2
GF III	73	18,9
GF IV	12	3,1

Tabla 14. Evolución del GF de la NYHA durante el seguimiento en MCD

### 4.3.2 Pronóstico a largo plazo en función del desarrollo de remodelado inverso sostenido del VI

Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la incidencia de eventos mayores entre los pacientes con (11,7%; 26 p) y sin RI sostenido (43,3%; 71p) ( $p < 0,001$ ). (Figura 5)

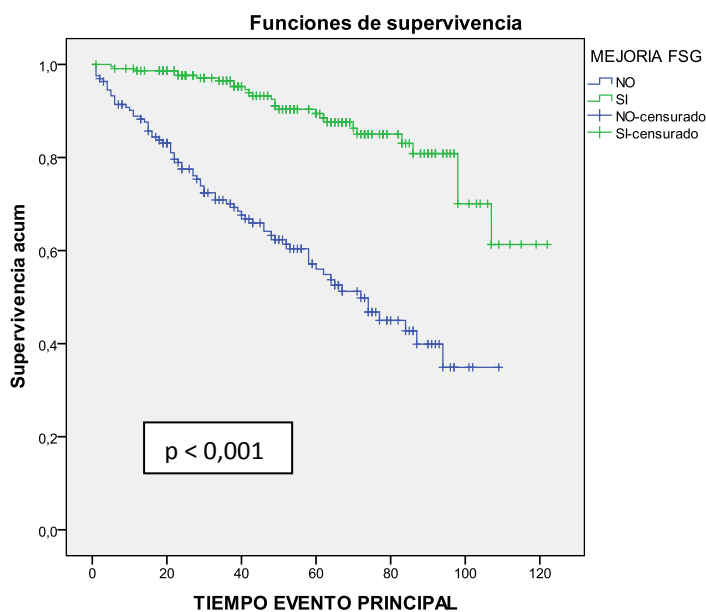


Figura 5. Supervivencia acumulada libre de trasplante cardíaco según el desarrollo de remodelado inverso sostenido del VI en MCD

El 23,0% (89 p) de los pacientes fueron hospitalizados a causa de descompensación de IC. Sólo el 10,3% (24 p) de los pacientes con RI sostenido del VI sufrieron ingresos secundarios a IC mientras que el 41,5% (68 p) de los pacientes sin RI fueron hospitalizados durante el seguimiento ( $p < 0,001$ ). El número de ingresos hospitalarios por paciente también fue menor entre aquéllos que presentaron RI: en este grupo el 4,0% (9 p) tuvieron un único ingreso, el 2,7% (6 p) 2 ingresos y el 3,8% (9 p) tuvieron 3 ingresos o más. En cambio, entre los pacientes sin RI, el 14,6% (24 p) ingresó una vez,

el 7,9% (13 p) dos veces y el 19,0% (31 p) ingresaron en 3 o más ocasiones. (Figura 6)  
 Así, el número medio de hospitalizaciones por IC por paciente fue 0,68 en el global de la serie: 0,29 en pacientes con RI y 1,20 en pacientes sin RI del VI. ( $p < 0,001$ ).

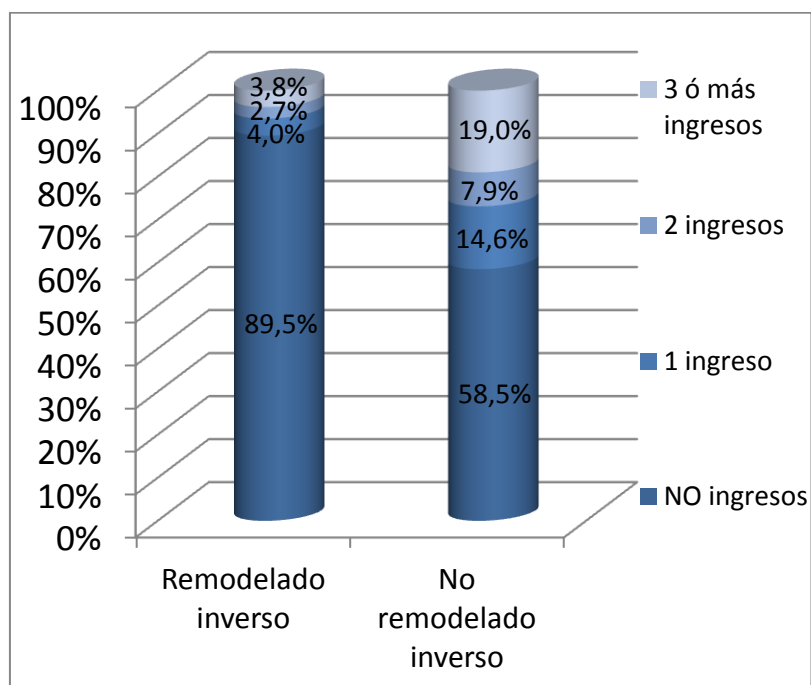


Figura 6. Clasificación de los pacientes por el número de ingresos según la presencia de remodelado inverso sostenido del VI en MCD

Encontramos resultados similares cuando analizamos la incidencia del evento combinado - muerte, trasplante u hospitalización por IC -, que se observó en el 37,7% (143 p) de la población a estudio. De este modo, el evento combinado ocurrió en el 63,4% (104 p) de los pacientes que presentaron una FEVI deprimida al final del seguimiento mientras que sólo se observó en el 18,8% (42 p) de los pacientes con RI sostenido ( $p < 0,001$ ). (Figura 7)

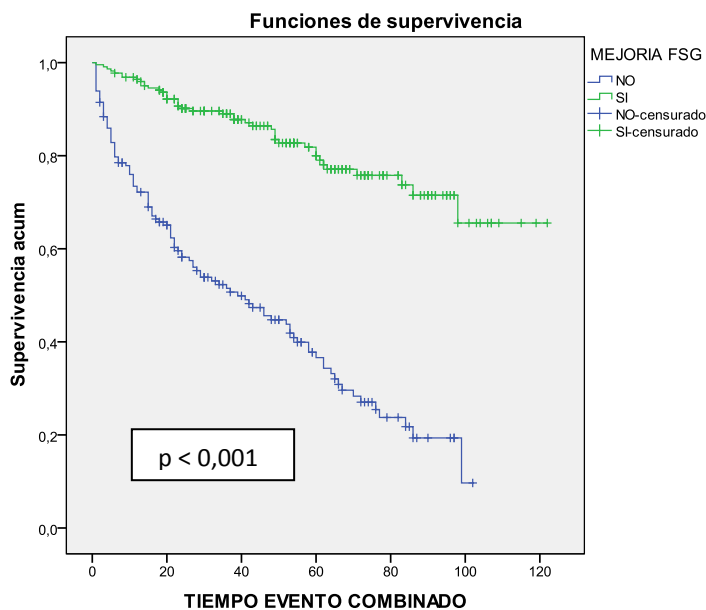


Figura 7. Supervivencia acumulada libre de eventos (trasplante o ingreso por IC) según la existencia de remodelado inverso sostenido del VI

En relación a los síntomas de IC, los pacientes con RI sostenido del VI consiguieron una mejoría significativa en la clase funcional de la NYHA durante el periodo de seguimiento en comparación con los pacientes que continuaban con función sistólica deprimida. En el momento de la inclusión no hubo diferencias relevantes en cuanto al GF en los dos grupos ( $p = 0,332$ ): en el conjunto de la serie, el porcentaje de población en GF de la NYHA I, II, III y IV fue del 21,7% (84 p), 48,6% (188 p), 29,5% (114 p) y 0,3% (1 p) respectivamente. Al final del seguimiento, los pacientes que se encontraban en GF de la NYHA I, II, III y IV fueron el 15,2% (25 p), 43,9% (72 p), 33,5% (55 p) y 7,3% (12 p) respectivamente en el grupo que no alcanzó RI y 45,7% (102 p), 46,2% (103 p), 8,1% (18 p) y 0,0% (0 p) respectivamente en aquellos pacientes con RI sostenido del VI ( $p < 0,001$ ). (Figura 8)



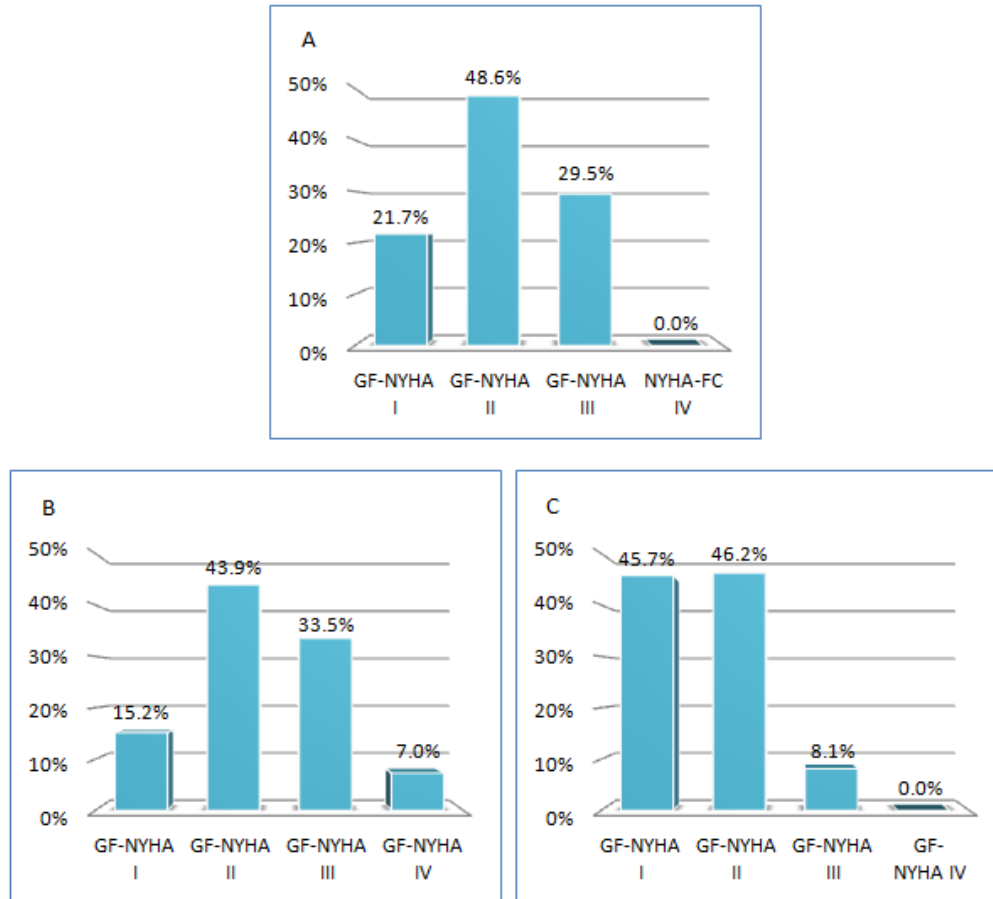


Figura 8. Evolución en el GF de la NYHA en MCD según la presencia de remodelado inverso sostenido del VI al final del seguimiento. A. GF de la NYHA basal para el global de la serie. B. GF de la NYHA en pacientes sin remodelado inverso del VI. C. GF de la NYHA en pacientes con remodelado inverso sostenido del VI

### 4.3.3 Factores relacionados con el pronóstico a largo plazo

En el análisis univariante, los siguientes factores se asociaron de manera significativa a la aparición de eventos - muerte, trasplante o ingreso por IC -: sexo masculino ( $p = 0,049$ ), presencia de DM ( $p = 0,016$ ), DL ( $p = 0,004$ ), ausencia de tabaquismo activo ( $p = 0,044$ ), diagnóstico de arteriopatía periférica ( $p = 0,004$ ), SAHOS ( $p = 0,049$ ), IRC ( $p < 0,001$ ), anemia ( $p = 0,004$ ), FA ( $p = 0,003$ ), BRIHH ( $p = 0,006$ ), etiología isquémica ( $p = 0,006$ ), GF de la NYHA final ( $p < 0,001$ ), mejoría del GF de la NYHA ( $p < 0,001$ ),

FEVI al final del seguimiento ( $p < 0,001$ ), ausencia de FEVI ligeramente deprimida o conservada final ( $p < 0,001$ ), mejoría de la FEVI durante el periodo del estudio ( $p < 0,001$ ), tiempo hasta la mejoría de la FEVI ( $P = 0,037$ ), falta de mejoría del GF de la NYHA ( $p < 0,001$ ), regurgitación mitral significativa basal ( $p = 0,048$ ), regurgitación mitral significativa final ( $p < 0,001$ ), HTP significativa ( $p < 0,001$ ), DAI aislado ( $p = 0,007$ ) y toma de ACO ( $p < 0,001$ ) y diuréticos ( $p < 0,001$ ). (Tabla 15)

	p		p
Sexo masculino	0,049	FEVI final	< 0,001
DM	0,016	FEVI no normal o ligeramente deprimida final	< 0,001
DL	0,004	No mejoría de la FEVI	< 0,001
No tabaquismo activo	0,044	Tiempo hasta la mejoría de la FEVI	0,037
Arteriopatía periférica	0,004	No mejoría del GF de la NYHA	< 0,001
SAHOS	0,049	Regurgitación mitral significativa basal	0,048
IRC	0,001	Regurgitación mitral significativa final	< 0,001
Anemia	0,004	HTP severa	< 0,001
FA	0,003	HTP significativa	< 0,001
BRIHH	0,006	DAI aislado	0,007
Etiología isquémica	0,006	ACO	< 0,001
GF de la NYHA final	< 0,001	Diuréticos	< 0,001

Tabla 15. Factores relacionados con el evento combinado (muerte, trasplante o ingreso por insuficiencia cardiaca) en el análisis univariante en pacientes con MCD

En el análisis multivariante, el RI sostenido del VI estuvo estrechamente ligado al pronóstico a largo plazo: la mejoría de la función sistólica del VI hasta alcanzar una FEVI normal o ligeramente deprimida al final del seguimiento (HR 0,31, IC 95% 0,17-0,56;  $p < 0,001$ ) y el tiempo hasta alcanzar RI del VI (HR 1,01, IC 95% 1,01-1,02;  $p = 0,017$ ) se relacionaron con el pronóstico de los pacientes independientemente de la presencia de DL (HR 1,82, IC 95% 1,09-3,06;  $p = 0,023$ ), del GF de la NYHA final (HR 2,78, IC 95% 1,92-4,01;  $p < 0,001$ ), de IRC (HR 2,73, IC 95% 1,61-4,62;  $p < 0,001$ ) y de HTP significativa (HR 2,47, IC 95% 1,30-4,69;  $p = 0,006$ ) en modelo que mejor se relacionó con los eventos - muerte, trasplante o ingreso por IC - en MCD. (Tabla 16)

	HR	IC 95%	p
FEVI ligeramente deprimida o normal final	0,31	0,17-0,56	< 0,001
Tiempo hasta la mejoría de la FEVI	1,01	1,01-1,02	0,017
DL	1,82	1,09-3,06	0,023
GF de la NYHA final	2,78	1,92-4,01	< 0,001
IRC	2,73	1,61-4,62	< 0,001
HTP significativa	2,47	1,30-4,69	0,006

Tabla 16. Factores relacionados con evento combinado (muerte, trasplante o ingreso por insuficiencia cardiaca) en MCD el análisis multivariante

Las curvas de supervivencia libre de eventos según la presencia de cada uno de los factores que integran el modelo se muestran en la Figura 9.

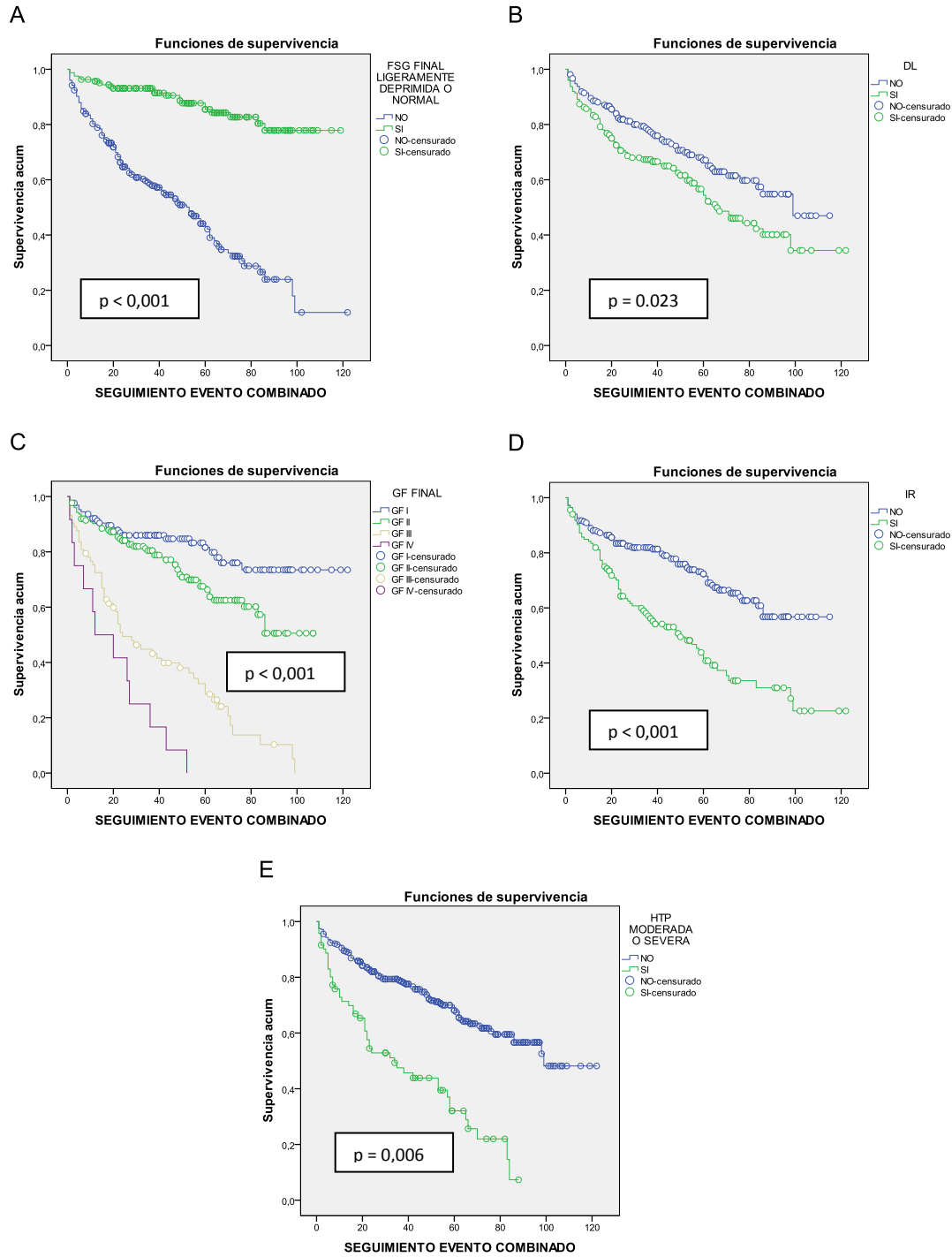


Figura 9. Curvas de supervivencia acumulada libre de eventos (trasplante u hospitalización por IC) en pacientes con MCD en función de las variables incluidas en el modelo pronóstico. A. FEVI normal o ligeramente deprimida al final del seguimiento. B. Dislipemia. C. GF de la NYHA al final del seguimiento. D. Insuficiencia renal. E. Hipertensión pulmonar significativa

A continuación se expone la ecuación de este modelo como *logit*:

*Log it P= -3,33 -1,118 x FEVI ligeramente deprimida o normal final + 0,012 x tiempo hasta alcanzar remodelado inverso del VI (meses) + 0,601 x DL +1,021 x GF de la NYHA final + 1,037 x IRC + 0,905 x HTP significativa*

El test de Hosmer-Lemeshow obtuvo un valor p de  $\chi^2$  de 0,741, mostrando una buena calibración del modelo. El área bajo la curva obtenida fue de 0,84 (IC 95% 0,80-0,88;  $p < 0,001$ ) lo que indicó una muy buena proporción de clasificación correcta del modelo en cuanto a la predicción del pronóstico en los pacientes con MCD. (Figura 10)

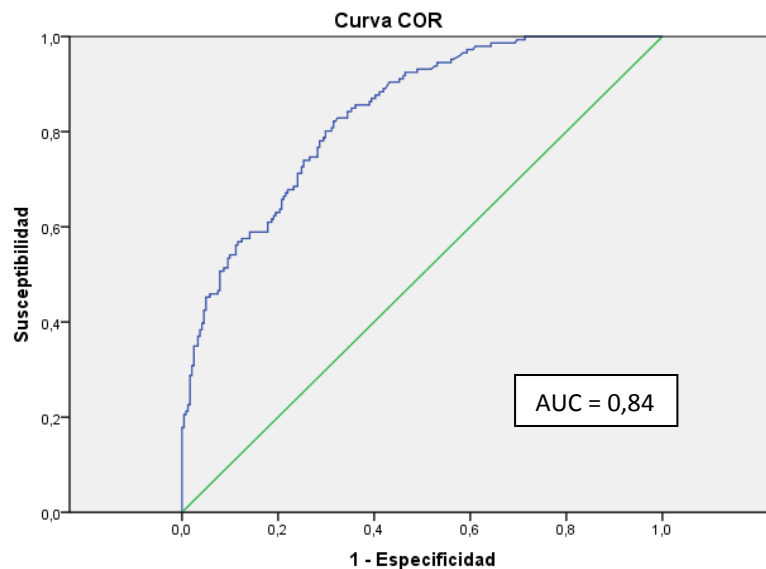


Figura 10. Curva ROC del modelo pronóstico de los pacientes con MCD

#### **4.4 Normalización de la función sistólica del VI a largo plazo en MCD**

##### **4.4.1 Incidencia de la normalización de la función sistólica del VI a largo plazo en miocardiopatía dilatada**

El restablecimiento total de la función cardíaca es la máxima expresión del RI en MCD y es uno de los objetivos principales en el tratamiento de los pacientes con MCD.

En nuestra serie, la normalización total de la FEVI se objetivó en algo más de una quinta parte de la población (20,2 %; 79 p) al final del seguimiento.

##### **4.4.2 Pronóstico de los pacientes con normalización de la FEVI a largo plazo en miocardiopatía dilatada**

El conjunto de pacientes que normalizó la FEVI tuvo un pronóstico favorable, con una reducción muy significativa de los eventos y una importante mejoría sintomática durante el seguimiento.

La incidencia del evento principal se redujo considerablemente en este grupo: sólo se observó en el 5,1% (4 p) de los pacientes que normalizaron la FEVI mientras que el 30,1% (93 p) de los pacientes que no normalizaron la función sistólica fallecieron o requirieron trasplante cardíaco, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). (Figura 11)

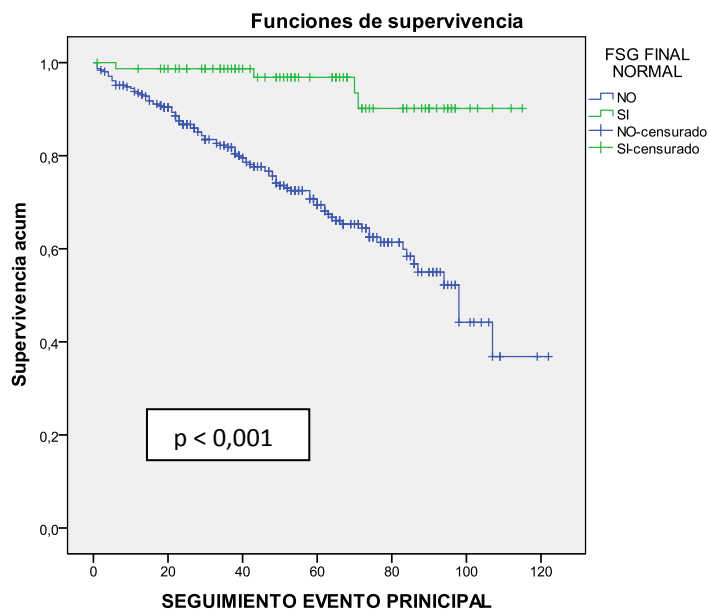


Figura 11. Curvas de supervivencia acumulada libre de trasplante cardiaco según la normalización de la FEVI a largo plazo en MCD

El evento combinado –incluyendo muerte, trasplante cardiaco y hospitalización por ICC- ocurrió en el 9,0% (7 p) de los pacientes con normalización de la función sistólica vs el 45,0% (139 p) de los pacientes que no consiguieron restablecer la FEVI ( $p < 0,001$ ). (Figura 12)

Comparando los ingresos por descompensación por IC de ambos grupos, entre los pacientes con normalización de la FEVI el sólo el 5,1% (4 p) sufrió algún ingreso vs el 28,5% (88 p) en el conjunto de los pacientes con algún grado de disfunción ventricular al final del seguimiento ( $p < 0,001$ ). Con respecto al número de ingresos, en el grupo de pacientes con normalización de la FEVI, el porcentaje de pacientes con 1,2 y 3 ó más ingresos fue de manera respectiva el 2,6% (2 p), 0,0% (0 p) y 2,6% (2 p) mientras que en el grupo de pacientes con disfunción ventricular fue el 10,0% (31 p), 6,1% (19 p) y 12,3% (38 p) respectivamente. (Figura 13)

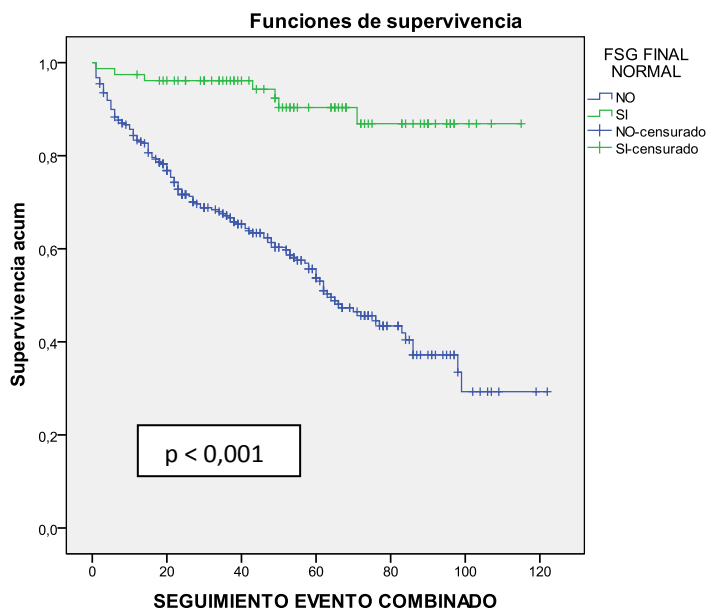


Figura 12. Curvas de supervivencia acumulada libre de eventos (trasplante e ingresos por IC) según la normalización de la FEVI a largo plazo en MCD

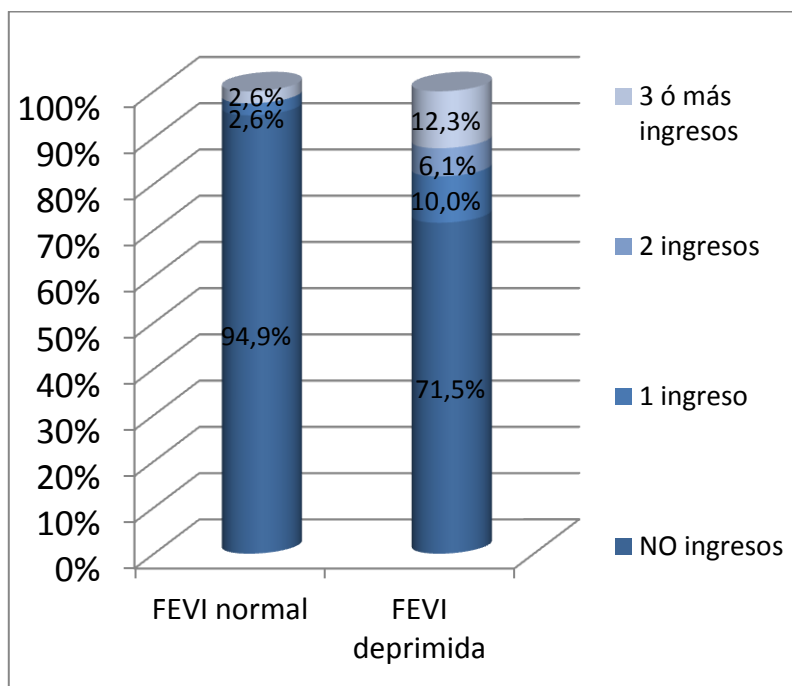


Figura 13. Clasificación de los pacientes según el número de ingresos por IC en función de la normalización de la FEVI a largo plazo en MCD



En cuanto a los síntomas de IC, no hubo diferencias significativas entre el GF de la NYHA basal de los dos grupos ( $p = 0,247$ ) encontrándose, en el conjunto de la serie, el 21,7% (84 p), 48,6% (188 p), 29,5% (114 p) y 0,3% (1 p) de los pacientes en GF de la NYHA I, II, III y IV respectivamente en el momento de la inclusión. El GF de la NYHA mejoró significativamente durante el seguimiento en el grupo de pacientes que normalizó la FEVI en relación con los pacientes que no lo consiguieron ( $p < 0,001$ ). Así, al final del seguimiento, en el conjunto que normalizó la función sistólica, el 60,3% (47 p) se encontraba en GF I; el 33,3% (26 p), en GF II; el 6,4% (5 p), en GF III y el 0,0% (0 p), en GF IV de la NYHA; en cambio, en el grupo que no normalizó la FEVI el 25,9% (30 p) se encontraban en GF I; el 48,2% (149 p), en GF II; el 22,0% (68 p), en GF III y el 3,9% (12 p) en GF IV. (Figura 14)

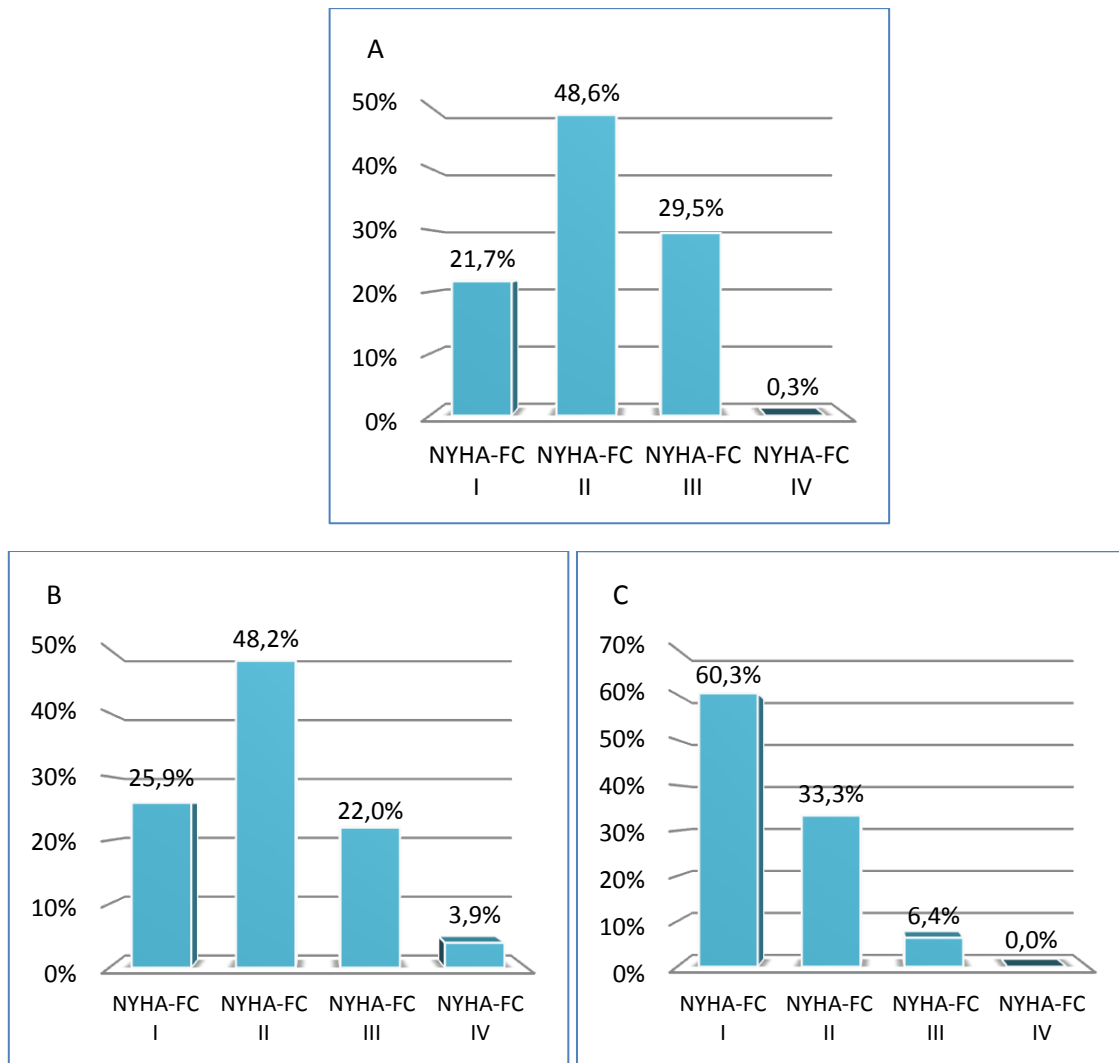


Figura 14. Evolución del GF de la NYHA en función de la normalización de la FEVI a largo plazo en MCD. A. GF de la NYHA al inicio del seguimiento en el conjunto de la serie de pacientes con MCD. B. GF de la NYHA en pacientes sin normalización de la FEVI. C. GF de la NYHA en pacientes con normalización de la FEVI

#### 4.4.3 Factores relacionados con la normalización de la FEVI a largo plazo

Los factores que se asociaron en nuestra serie con la ausencia de normalización de la FEVI al final del seguimiento en el análisis univariante fueron: sexo masculino ( $p = 0,051$ ), presencia de DL ( $p = 0,36$ ), etiología isquémica ( $p < 0,001$ ), GF de la NYHA avanzado al inicio del seguimiento ( $p = 0,012$ ), GF de la NYHA al final del seguimiento

( $p < 0,001$ ), mejoría del GF de la NYHA ( $p = 0,002$ ), mayor número de vasos con enfermedad severa ( $p < 0,001$ ), enfermedad de TCI o DAp ( $p < 0,001$ ), mayor grado de IMI al final del seguimiento ( $p < 0,001$ ), HTP moderada o severa ( $p < 0,001$ ), ser portador de DAI aislado ( $p < 0,001$ ), toma de antialdosterónicos ( $p = 0,025$ ), estatinas ( $p < 0,001$ ) o diuréticos ( $p = 0,016$ ) y la ausencia de eventos durante el seguimiento - tanto el evento principal ( $p < 0,001$ ) como el evento combinado ( $p < 0,001$ ) y el número de ingresos por descompensación de IC ( $p < 0,001$ ) -. (Tabla 17)

	p		p
Sexo masculino	0,051	HTP severa	< 0,001
DL	0,036	HTP significativa	< 0,001
Etiología isquémica	< 0,001	DAI	< 0,001
GF de la NYHA avanzado inicial	0,012	Antialdosterónicos	0,025
GF de la NYHA final	< 0,001	Estatinas	< 0,001
Mejoría del GF de la NYHA	0,002	Diurético	0,016
Nº vasos con enfermedad severa	< 0,001	Muerte o trasplante	< 0,001
Enfermedad severa de TCI/DAp	< 0,001	Evento combinado	< 0,001
IMI final	< 0,001	Número de ingresos por IC	< 0,001

Tabla 17. Factores relacionados con la ausencia de normalización de la FSG a largo plazo en pacientes con MCD en el análisis univariante

Los factores que se relacionaron de manera independiente la recuperación de la FEVI a largo plazo fueron el sexo (HR 0,45; IC 95% 0,23-0,87;  $p = 0,018$ ), el GF de la NYHA

al final del seguimiento (HR 0,47; IC 95% 0,30-0,74; p = 0,001), la presencia de FA (HR 0,53; IC 95% 0,28-0,99; p < 0,05), el número de vasos con enfermedad severa (HR 0,41; IC 95% 0,27-0,65; p < 0,001), la insuficiencia mitral al final del seguimiento (HR 0,29; IC 95% 0,16-0,51; p < 0,001) y el tiempo transcurrido desde el inicio del seguimiento hasta el primer evento (HR 1,02; IC 95% 1,01-1,03; p = 0,02) (Tabla 18)

	HR	IC 95%	p
Sexo femenino	2,22	1,15-4,35	0,018
GF de la NYHA al final del seguimiento	0,47	0,30-0,74	0,001
Fibrilación auricular	0,53	0,28-0,99	0,05
Número de arterias coronarias con enfermedad severa	0,41	0,27-0,65	0,001
Grado de regurgitación mitral al final del seguimiento	0,29	0,16-0,51	0,001
Tiempo hasta el primer evento	1,02	1,01-1,03	0,020

Tabla 18. Factores relacionados con la normalización de la FEVI en el análisis multivariante en pacientes con MCD

La ecuación para este modelo escrita como  $\log it P$  se muestra a continuación:

$\log it P: 2,24 - 0,80 \times \text{sexo masculino} - 0,75 \times \text{GF de la NYHA final} - 0,63 \times \text{FA} - 0,88 \times \text{número de vasos con enfermedad severa} - 1,24 \times \text{IMI final} + 0,02 \times \text{tiempo hasta el primer evento (meses)}$

La calibración para este modelo es adecuada según el valor del estadístico  $\chi^2$  del test de Hosmer-Lemeshow, con un valor p = 0,29. El área bajo la curva para este modelo fue de 0,84 (IC 95% 0,79-0,88; p < 0,001) lo que indica que la capacidad de

discriminación entre pacientes que consiguieron normalizar la FEVI a largo plazo.

(Figura 15)

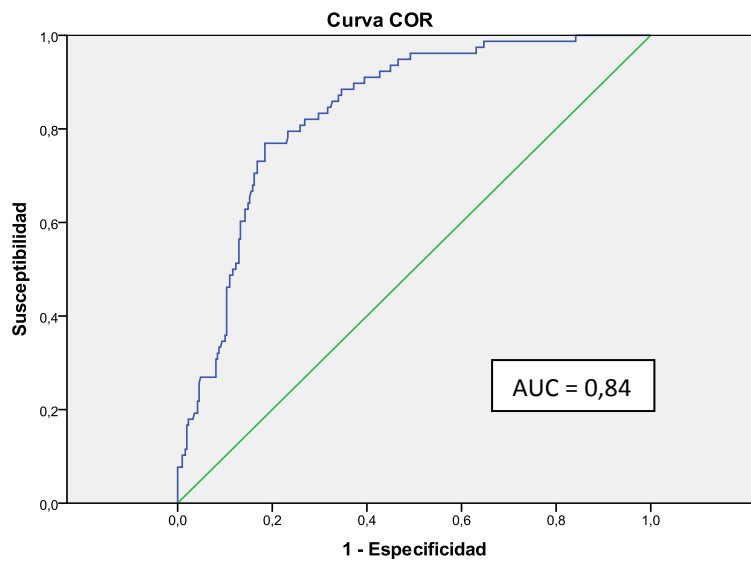


Figura 15. Curva ROC del modelo relacionado con la normalización de la FEVI de los pacientes con MCD

Así, este modelo nos permite dibujar el perfil del paciente con MCD que alcanzó una completa normalización de la función sistólica: una mujer, con un GF de la NYHA no avanzado al final del seguimiento, sin FA, con arterias coronarias sin lesiones significativas, con ausencia o escaso grado de regurgitación mitral al final del seguimiento y que no sufrió eventos de manera precoz.

## 4.5 Análisis de subgrupos

Dentro del conjunto de la serie de pacientes con MCD se pueden establecer subgrupos en función de la etiología de la MCD que presentan particularidades tanto en la capacidad de desarrollar RI como en el pronóstico. Así, es interesante conocer más a fondo estas diferencias para poder predecir la evolución de la enfermedad de cada paciente de forma individualizada y ser capaces así optimizar el empleo de los recursos terapéuticos disponibles.

A continuación se analizan los datos de los dos grupos etiológicos más numerosos: la MCD idiopática y la MCD isquémica.

### 4.5.1 Miocardiopatía dilatada idiopática

#### a. Características basales de los pacientes con MCD idiopática

En el 34,1% (132 p) de los pacientes de la serie no se pudo identificar un agente etiológico causante de la MCD, por lo que fueron clasificadas como MCD idiopática. Dentro de este grupo, el 9,6% (37 p) de los pacientes analizados tenían un patrón de herencia familiar, esto es, al menos un familiar de primer grado afecto de MCD de causa no filiada. El seguimiento medio de estos pacientes fue de  $48,66 \pm 29,01$  meses.

La edad media en este grupo fue de  $65,87 \pm 12,45$  años, siendo el 35,6% (47 p) de los pacientes mujeres. La prevalencia de FRCV entre esta población fue la siguiente: HTA 43,2% (57 p), DM 30,3% (40 p), DL 37,1% (49 p), tabaquismo activo 3,8% (5 p) y ex – tabaquismo 38,6% (51 p). El número de FRCV medio por paciente fue de 1,18.

En cuanto a patologías concomitantes, el 4,5% (6 p) de los pacientes tenían el diagnóstico de arteriopatía periférica; el 19,7% (26 p), de EPOC; el 10,6% (14 p), de SAHOS y el 5,3% (7 p) de ACV previo. (Tabla 19)

En lo que se refiere a la sintomatología basal de los pacientes, el 23,5% (31 p) de los mismos se encontraba en GF I de la NYHA al inicio del seguimiento; el 42,4% (56 p), en GF II; el 34,1% (45 p), en GF III mientras que no hubo pacientes en GF IV inicial. (Tabla 20)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Edad (años)	65,87 ± 12,45	
Sexo		
Femenino	47	35,6
Factores de riesgo cardiovascular		
HTA	57	43,2
DM	40	30,3
DL	49	37,1
Tabaquismo	5	3,8
Ex – tabaquismo	51	38,6
Enfermedades prevalentes		
Arteriopatía periférica	6	4,5
EPOC	26	19,7
SAHOS	14	10,6
ACV	7	5,3
Insuficiencia Hepática	0	0,0

Tabla 19. Características clínicas basales en pacientes con MCD idiopática

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
GF I	31	23,5
GF II	56	42,4
GF III	45	34,1
GF IV	0	0,0

Tabla 20. Situación clínica basal: GF de la NYHA en pacientes con MCD idiopática

En el estudio analítico de los pacientes, el 28,0% (37 p) cumplían criterios de IRC mientras que el 7,6% (10 p) hacían lo propio con los criterios de anemia. (Tabla 21)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Insuficiencia renal crónica	37	28,0
Anemia	10	7,6

Tabla 21. Variables analíticas en pacientes con MCD idiopática

El 30,3% (40 p) de los pacientes tenían historia o presentaron FA durante el seguimiento. El 53% (70 p) de los pacientes presentó QRS ancho con morfología de BRIHH. (Tabla 22)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Fibrilación auricular	40	30,3
Bloqueo de rama izquierda	70	53,0

Tabla 22. Variables electrocardiográficas en pacientes con MCD idiopática

Con respecto a los datos ecocardiográficos recogidos al inicio del seguimiento, todos los pacientes presentaban disfunción ventricular izquierda significativa basal, predominando los pacientes con FEVI severamente deprimida (92,4%, 122 p) frente



a los pacientes con disfunción ventricular moderada (7,6 %, 10 p). El 34,8% (46 p) de los pacientes tuvieron IMI significativa al inicio del seguimiento, siendo en el 24,2% (34 p) IMI moderada y en el 10,6% (14 p) severa. La prevalencia de HTP al menos moderada fue del 21,2% (28 p). (Tabla 23)

Se obtuvieron datos con respecto a la existencia de realce tardío con gadolinio en cardio-RNM en el 28,8% (38 p) de los pacientes: el 12,1% (16 p) de los mismos presentaron realce tardío mientras que en el 16,7% (22 p) de los pacientes no se encontró realce. (Tabla 24)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
FEVI basal		
FSG conservada	0	0,0
FSG ligeramente deprimida	0	0,0
FSG moderadamente deprimida	10	7,6
FSG severamente deprimida	122	92,4
IMI basal		
IMI ausente	49	37,1
IMI leve	37	28,0
IMI moderada	32	24,2
IMI severa	14	10,6
Hipertensión pulmonar		
HTP severa	15	11,4
HTP moderada	13	9,8

Tabla 23. Variables ecocardiográficas basales en pacientes con MCD idiopática

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Realce tardío	16	12,1
Ausencia de realce tardío	22	16,7
Ausencia de datos	94	71,2

Tabla 24. Realce tardío de gadolinio en RNM en pacientes con MCD idiopática

El tratamiento que recibían los pacientes con MCD idiopática al final del seguimiento fue el siguiente: el 97,7% (129 p) recibían IECAs/ARA-II; el 97,0% (128 p), betabloqueantes; el 60,6% (80 p), antialdosterónicos; el 65,5% (86 p), estatinas; el 29,5% (39 p), antiagregantes; el 41,7% (55 p), ACO; el 9,1% (12 p), ivabradina y el 86,4% (114 p) tomaba diuréticos. En el 56,8% (75 p) de los pacientes se implantó un DAI estando en el 37,1% (49 p) de los individuos asociado a TRC. La regurgitación mitral funcional se trató quirúrgicamente en el 1,5 % (2 p) de los pacientes y percutáneamente en el 0,8% (1 p) de los mismos. (Tabla 25)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Tratamiento médico		
IECAs/ARAI	129	97,7
Betabloqueantes	128	97,0
Antialdosterónicos	80	60,6
Estatinas	86	65,5
Antiagregación	39	29,5
ACOs	55	41,7
Ivabradina	12	9,1
Diuréticos	114	86,4

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Tratamiento con dispositivos		
DAI	75	56,8
DAI-TRC	49	37,1
Tratamiento de la regurgitación mitral		
Quirúrgico	2	1,5
Percutáneo	1	0,8

Tabla 25. Medidas terapéuticas en pacientes con MCD idiopática

### **b. Remodelado inverso sostenido del VI en MCD idiopática**

#### **b.1 Incidencia de remodelado inverso sostenido del VI en MCD idiopática**

La incidencia de RI en la serie de pacientes con MCD idiopática fue del 61,4% (81 p) durante los  $48,66 \pm 29,01$  meses de seguimiento medio.

Así, al final del seguimiento, el porcentaje de pacientes que tenían FEVI conservada fue del 19,7% (26 p); ligeramente deprimida, del 23,5% (31 p); moderadamente deprimida, del 21,2% (28 p) y severamente deprimida, del 35,8% (47 p). (Figura 16)

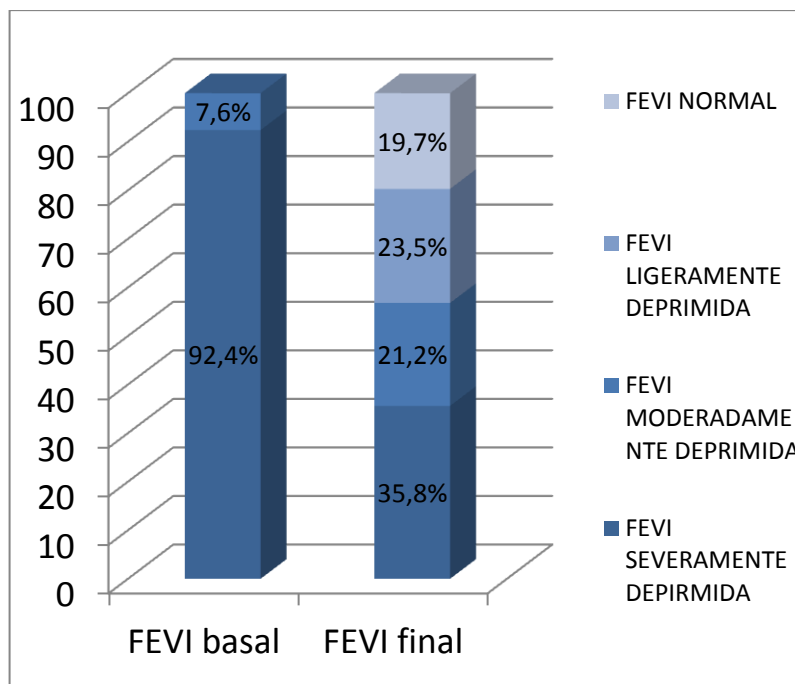


Figura 16. Evolución de la FEVI durante el seguimiento en los pacientes con MCD idiopática

### **b.2 Factores relacionados con el remodelado inverso en MCD idiopática**

Se encontró una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante entre la falta de RI sostenido del VI y la presencia de BRIHH ( $p = 0,010$ ), patrón de herencia familiar ( $p = 0,017$ ), el GF de la NYHA avanzado al final del seguimiento ( $p < 0,001$ ), mejoría del GF de la NYHA durante el seguimiento ( $p < 0,001$ ), el grado de IMI al final del seguimiento ( $p = 0,001$ ), la presencia de HTP significativa ( $p < 0,001$ ), implante de DAI aislado – no asociado a TRC - ( $p = 0,023$ ), toma de fármacos antialdosterónicos ( $p = 0,020$ ), estatinas ( $p = 0,028$ ), ACO ( $p = 0,012$ ) o diuréticos ( $p < 0,032$ ), muerte o necesidad de trasplante cardiaco ( $p < 0,001$ ), combinación de muerte, trasplante o ingreso por IC ( $p < 0,001$ ), ingresos por IC aislados ( $p < 0,001$ ) y número de eventos ( $p < 0,001$ ). (Tabla 26)

	p		p
No HTA	0,051	HTP severa	0,001
EPOC	0,061	DAI	0,023
FA	0,058	Antialdosterónicos	0,020
BRIHH	0,010	Estatinas	0,028
Agrupación familiar	0,017	ACO	0,012
GF NYHA avanzado final	< 0,001	Diurético	0,032
Mejoría GF NYHA	< 0,001	Muerte o trasplante	< 0,001
IMI final	0,001	Evento combinado	< 0,001
IMI final significativa	< 0,001	Ingresos por IC	< 0,001
HTP significativa	< 0,001	Número de eventos	< 0,001

Tabla 26. Factores relacionados con la ausencia de remodelado inverso sostenido del VI en pacientes con MCD idiopática en el análisis univariante

En el análisis multivariante se encontró una asociación independiente entre la aparición de RI sostenido del VI en MCD idiopática y el diagnóstico de HTA (HR 6,5; IC 95% 1,85-2,33;  $p = 0,004$ ), BRIHH (HR 0,16; IC 95% 0,05-0,62;  $p = 0,007$ ), GF de la NYHA al final del seguimiento (HR 0,25; IC 95% 0,11-0,73;  $p = 0,009$ ), la mejoría del GF de la NYHA durante el seguimiento (HR 18,5; IC 95% 4,18-83,30;  $p < 0,001$ ), la regurgitación mitral al final del seguimiento (HR 0,45; IC 95% 0,22-0,92;  $p = 0,028$ ) y la aparición de eventos – muerte, trasplante cardiaco o ingreso por IC - (HR 0,14; IC 95% 0,04-0,51;  $p = 0,003$ ). (Tabla 27)

	HR	IC 95%	P
HTA	6,5	1,85-2,33	0,004
BRIHH	0,16	0,05-0,62	0,007
GF al final del seguimiento	0,29	0,11-0,73	0,009
Mejoría GF de la NYHA	18,5	4,18-83,30	< 0,001
IMI final	0,45	0,22-0,92	0,028
Evento combinado	0,14	0,04-0,51	0,003

Tabla 27. Factores relacionados con el remodelado inverso sostenido del VI en pacientes con MCD idiopática en el análisis multivariante

La ecuación de este modelo expresada como *logit*:

$$\text{Logit } P = 5,00 + 1,88 \times \text{HTA} - 1,7 \times \text{BRIHH} - 1,25 \times \text{GF de la NYHA final} - 0,80 \times \text{IMI final} + 2,92 \times \text{mejoría del GF de la NYHA} - 1,95 \times \text{evento combinado}$$

El valor p de  $\chi^2$  en el test de Hosmer-Lemeshow fue 0,691, mostrando un buen ajuste del modelo. El área bajo la curva obtenida fue de 0,93 (IC 95% 0,89-0,97; p < 0,001) lo que indicó una extraordinaria capacidad del modelo para clasificar correctamente a los pacientes a la hora de identificar a los individuos con mayor probabilidad de desarrollo de RI sostenido del VI en MCD idiopática. (Figura 17)

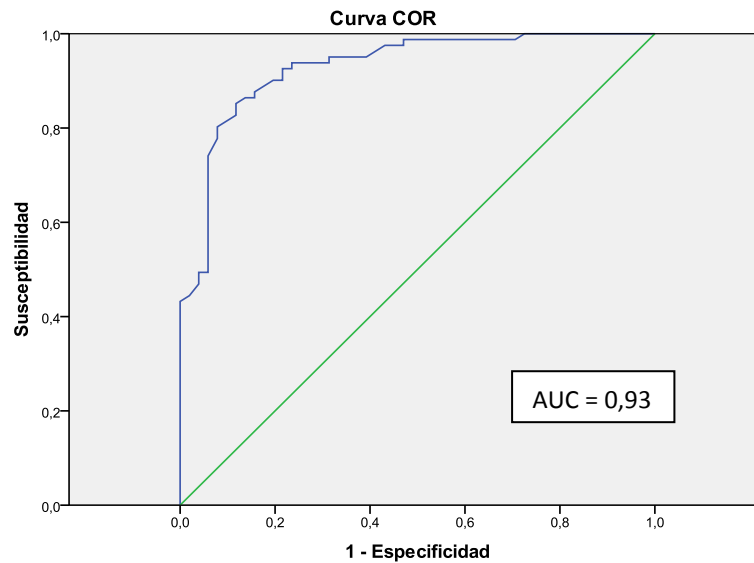


Figura 17. Curva ROC del modelo para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de remodelado inverso sostenido del VI en MCD idiopática

Así, el perfil de paciente con diagnóstico de MCD idiopática que desarrolló RI en nuestra serie fue un individuo con diagnóstico de HTA, sin BRIHH, con un GF de la NYHA no avanzado al final del seguimiento, que mejoró su GF a lo largo del seguimiento, sin regurgitación mitral significativa final y que no presentó eventos a largo plazo.

**c. Pronóstico en pacientes con MCD idiopática y relación con el desarrollo de remodelado inverso sostenido del VI**

**c.1 Incidencia de eventos y evolución sintomática durante el seguimiento en pacientes con MCD idiopática**

En el conjunto de la serie de pacientes con MCD idiopática, el 31,8% (42 p) sufrieron algún evento – muerte, trasplante o ingreso por IC - durante el

seguimiento. Con respecto a los eventos mayores, casi una quinta parte, el 18,2% (24 p), falleció o precisó trasplante cardiaco durante el estudio. (Tabla 28)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Evento principal	24	18,2
Evento combinado	42	31,8
Ingresos por IC	27	20,5

Tabla 28. Eventos durante el seguimiento en pacientes con MCD idiopática

El 20,5% (27 p) de los pacientes de la serie fueron ingresados al menos una vez durante el periodo de seguimiento: el 10,6% (14 p) ingresaron en una única ocasión, el 3,8% (5 p) sufrieron 2 ingresos y el 6,8% (9 p) ingresaron 3 ó más veces. Así, el número medio de ingresos por paciente fue de 0,48. (Tabla 29)

Nº de ingresos	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)	Porcentaje acumulado (%)
0	104	78,8	78,8
1	14	10,6	89,4
2	5	3,8	93,2
3	4	3,0	96,2
4	2	1,5	97,7
5	1	0,8	98,5
6	1	0,8	99,2
8	1	0,8	100

Tabla 29. Número de ingresos por IC en pacientes con MCD idiopática



La evolución de los síntomas de IC según el GF de la NYHA fue el siguiente: el porcentaje de pacientes que se encontraban en GF I de la NYHA al principio y al final del seguimiento fue del 23,5% (31 p) vs 37,1% (49 p) respectivamente; en GF II, del 42,4% (56 p) vs 43,9% (58 p); en GF III, del 34,1% (45 p) vs 15,9% (21 p) y en GF IV 0,0% (0 p) vs 3,0% (4 p). (Tabla 30)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Inicio del seguimiento		
GF I	31	23,5
GF II	56	42,4
GF III	45	34,1
GF IV	0	0,0
Final del seguimiento		
GF I	49	37,1
GF II	58	43,9
GF III	21	15,9
GF IV	4	3,0

Tabla 30. Evolución del GF de la NYHA durante el seguimiento en MCD idiopática

### **c.2 Comparación del pronóstico de los pacientes con MCD idiopática y el resto de la serie**

La incidencia de eventos mayores en los pacientes con MCD idiopática fue del 18,2% vs el 28,6% en los pacientes con MCD de otras etiologías, alcanzándose diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,016$ ).

El evento combinado –muerte, trasplante o ingreso por IC- ocurrió en el 31,8% de los pacientes con MCD y en el 40,8% de los pacientes con otras etiologías, con unas diferencias rozando la significación estadística ( $p = 0,053$ ).

En cambio, la proporción de pacientes que sufrió hospitalizaciones por IC en la serie de MCD idiopática y MCD de causa identificada fue similar (20,5% vs 23,9%) ( $p = 0,261$ ). De igual forma, tampoco hubo diferencias significativas en el GF de la NYHA al final del seguimiento entre ambos grupos, encontrándose en un GF avanzado final el 18,9% de los pacientes con MCD idiopática vs el 23,1% de los pacientes con MCD de otras etiologías ( $p = 0,207$ ).

Así, el pronóstico de los pacientes con MCD idiopática fue mejor que el de los pacientes con MCD de otras causas en cuanto a la reducción de eventos mayores, aunque no hubo diferencias significativas en lo relativo a hospitalizaciones ni en cuanto a mejoría sintomática.

### **c.3 Pronóstico a largo plazo en MCD idiopática en función del remodelado inverso sostenido del VI**

El grupo de pacientes con MCD idiopática que consiguió un RI sostenido del VI tuvo un pronóstico a largo plazo más favorable: sólo el 14,8% (12 p) de los individuos con RI sufrieron eventos – muerte, trasplante o ingreso por IC - mientras que el 58,8% (30 p) de los pacientes sin RI del VI tuvieron algún evento durante el seguimiento ( $p < 0,001$ ). (Figura 18)

La incidencia de eventos mayores en los pacientes con MCD idiopática con RI fue del 6,2% (5 p) vs el 37,3% (19 p) entre los pacientes que no alcanzaron RI sostenido del VI ( $p < 0,001$ ). (Figura 19)

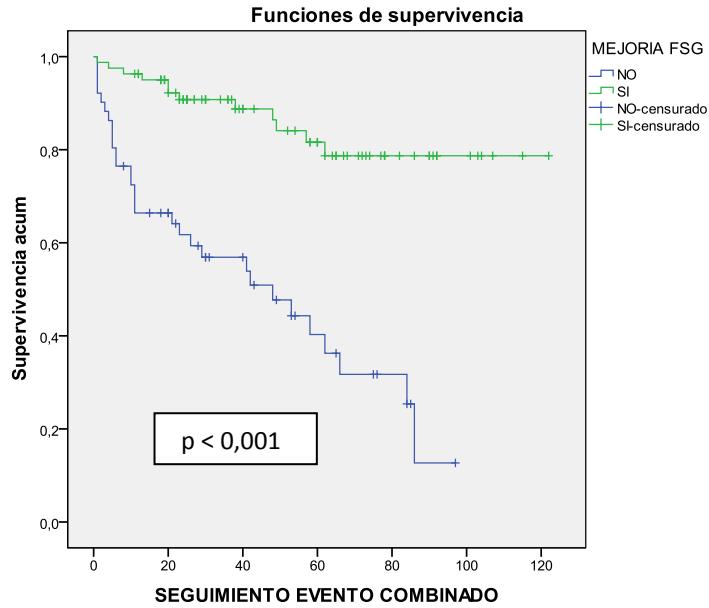


Figura 18. Curvas de supervivencia acumulada libre de eventos (trasplante e ingresos por IC) en función del RI del VI en MCD idiopática

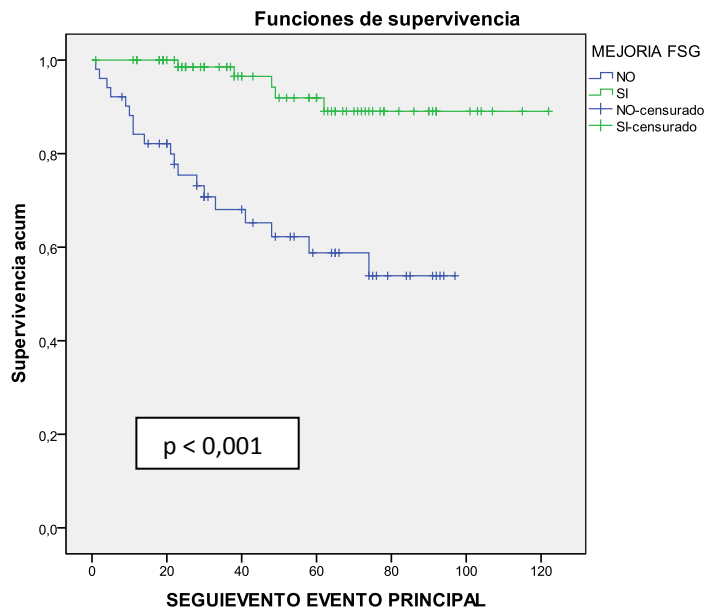


Figura 19. Curvas de supervivencia acumulada libre de trasplante en función de la existencia de remodelado inverso sostenido del VI en MCD idiopática

El 8,6% (7 p) de los pacientes con RI sostenido ingresó al menos una vez frente al 41,3% (21 p) de los pacientes sin RI ( $p < 0,001$ ). El número de ingresos por paciente también fue menor en el grupo con RI: el 3,7% (3 p) de los pacientes ingresó una vez, el 2,5% (2 p) lo hizo 2 veces y el 2,5% (2 p) ingresó en 3 o más ocasiones. En cambio, en el grupo de pacientes sin RI el 21,6% (11 p) de los individuos ingresó una vez, el 5,9% (3 p) dos veces y el 13,8 % (7 p) requirió 3 ó más ingresos. El número medio de ingresos entre los pacientes con RI fue de 0,22 vs 0,88 en los pacientes sin RI. (Figura 20)

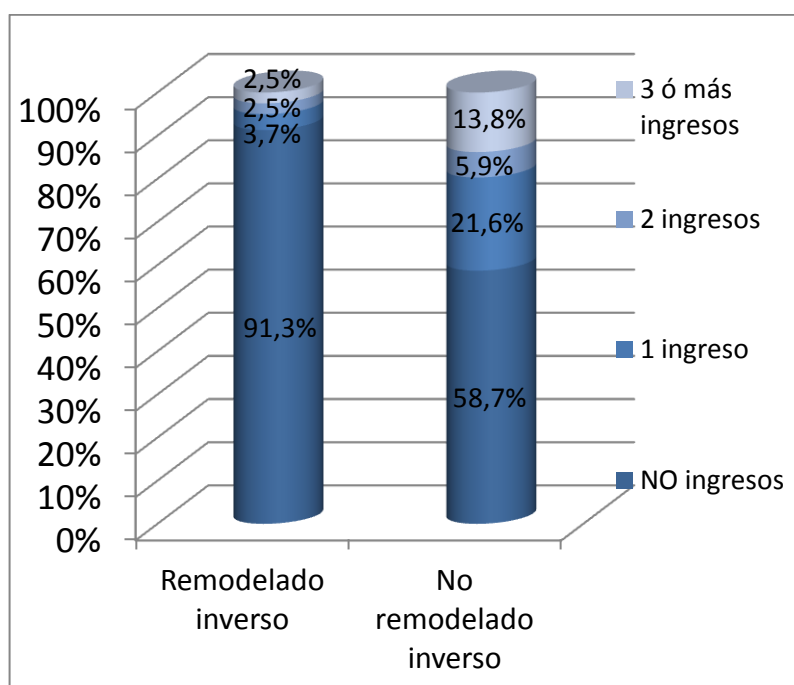


Figura 20. Clasificación de los pacientes por el número de ingresos según la presencia de remodelado inverso sostenido del VI en MCD idiopática

También se objetivó una mejoría sintomática en los pacientes con MCD idiopática y RI sostenido del VI. Al inicio del seguimiento no hubo diferencias significativas con respecto al GF entre ambos grupos ( $p = 0,681$ ) encontrándose, en el global de la serie, en GF I de la NYHA el 23,5% (31 p) de los pacientes; en GF II, el 42,4% (56 p); en GF III el 34,1% (45 p) y en GF IV el 0,0% (0 p). En

cambio, al final del seguimiento hubo diferencias significativas entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ) encontrándose los pacientes con y sin RI respectivamente en GF I el 54,3% (44 p) vs 9,8% (5 p); en GF II el 40,7% (33 p) vs 49,0% (25 p); en GF III el 4,9% (4 p) vs 33,3% (17 p) y en GF IV el 0,0% (0 p) vs el 7,8% (4 p). (Figura 21)

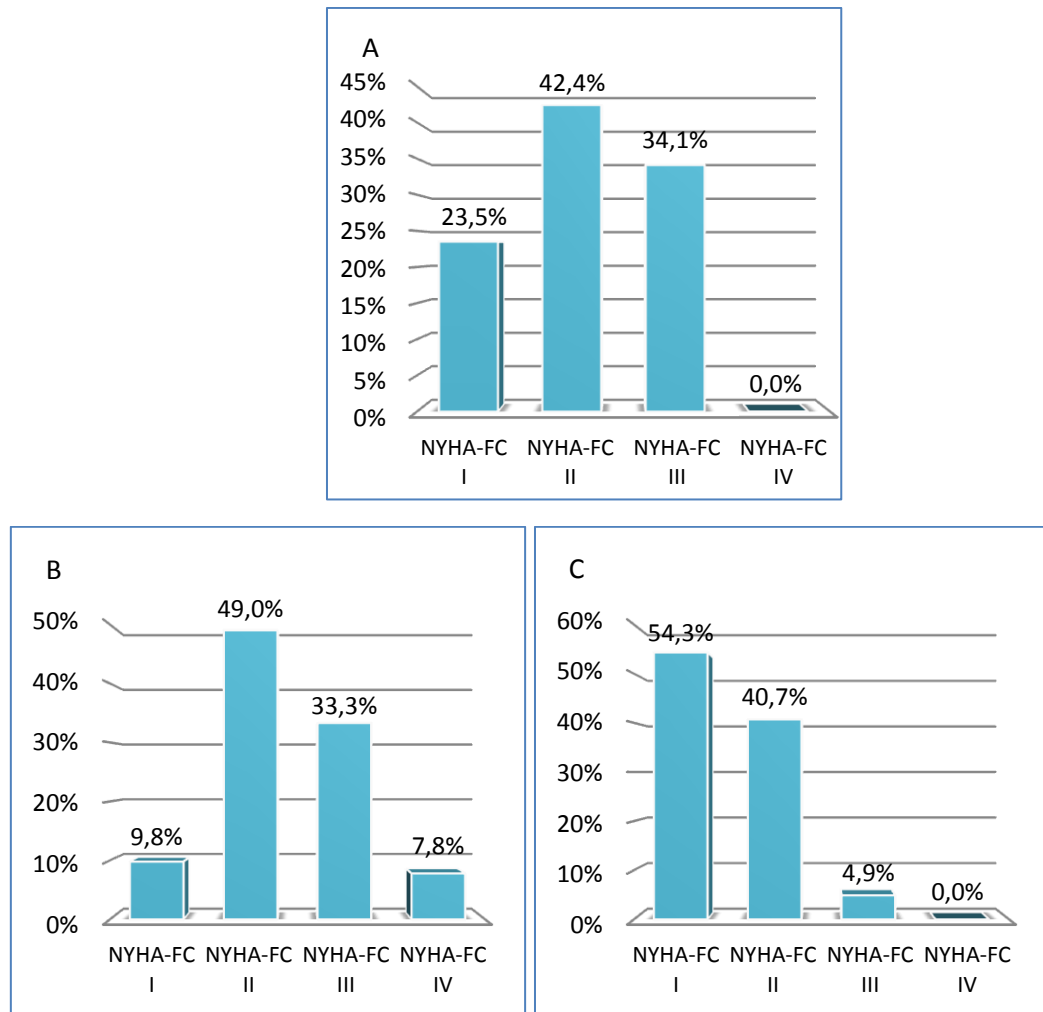


Figura 21. Evolución del GF de la NYHA en función de la existencia de remodelado inverso sostenido del VI en MCD idiopática. A. GF de la NYHA al inicio del seguimiento en el conjunto de la serie. B. GF de la NYHA en pacientes sin remodelado inverso. C. GF de la NYHA en pacientes con remodelado inverso

#### c.4 Factores relacionados con el pronóstico a largo plazo en MCD idiopática

En el análisis univariante, los factores que se relacionaron con un peor pronóstico, es decir, los que se asociaron con la aparición del evento combinado, fueron la edad ( $p = 0,004$ ), DL ( $p = 0,029$ ), ACV ( $p = 0,033$ ), FA ( $p = 0,001$ ), GF de la NYHA al final del seguimiento ( $p < 0,001$ ), la ausencia de mejoría del GF de la NYHA ( $p = 0,026$ ), empeoramiento del GF ( $p = 0,003$ ), FEVI al final del seguimiento ( $p < 0,001$ ), no mejoría de la FEVI ( $p < 0,001$ ), IMI final ( $p = 0,001$ ), IMI significativa al final del seguimiento ( $p = 0,002$ ), HTP significativa ( $p < 0,001$ ) y toma de fármacos antialdosterónicos ( $p = 0,009$ ), antiagregantes ( $p = 0,006$ ), ACO ( $p < 0,001$ ) o diuréticos ( $p = 0,001$ ). (Tabla 31)

	p		p
Edad	0,004	No mejoría FEVI	< 0,001
DL	0,029	IMI final	0,001
ACV	0,033	IMI significativa final	0,002
FA	0,001	HTP significativa	< 0,001
GF de la NYHA final	< 0,001	Antiadosterónicos	0,009
No mejoría GF de la NYHA	0,026	Antiagregantes	0,006
Empeoramiento GF de la NYHA	0,003	ACO	< 0,001
FEVI final	< 0,001	Diuréticos	0,001

Tabla 31. Factores relacionados con el pronóstico en pacientes con MCD idiopática en el análisis univariante

Los factores que se relacionaron de manera independiente con un mal pronóstico en el análisis multivariante fueron la edad del paciente (HR 1,07 IC 95% 1,02-1,12; p = 0,005), el sexo masculino (HR 4,5 IC 95% 1,44-14,14; p = 0,010), la presencia de HTP al menos moderada (HR 2,94 IC 95% 1,37-6,28; p = 0,005), el GF de la NYHA al finalizar el seguimiento (HR 2,51 IC 95% 1,19-5,33; p = 0,016) y la FEVI al final del seguimiento (HR 2,08 IC 95% 1,20-3,60; p = 0,009). (Tabla 32)

	HR	IC 95%	p
Edad	1,07	1,02-1,12	0,005
Sexo masculino	4,5	1,44-14,14	0,010
HTP significativa	2,94	1,37-6,28	0,005
GF de la NYHA final	2,51	1,19-5,33	0,016
FEVI final	2,08	1,20-3,60	0,009

Tabla 32. Factores relacionados con el pronóstico - muerte, trasplante o ingreso por insuficiencia cardiaca - en MCD idiopática en el análisis multivariante

Las curvas de supervivencia libres de trasplante cardiaco y hospitalización por IC para cada uno de los factores que integran el modelo pronóstico en MCD idiopática se muestran en la Figura 22.

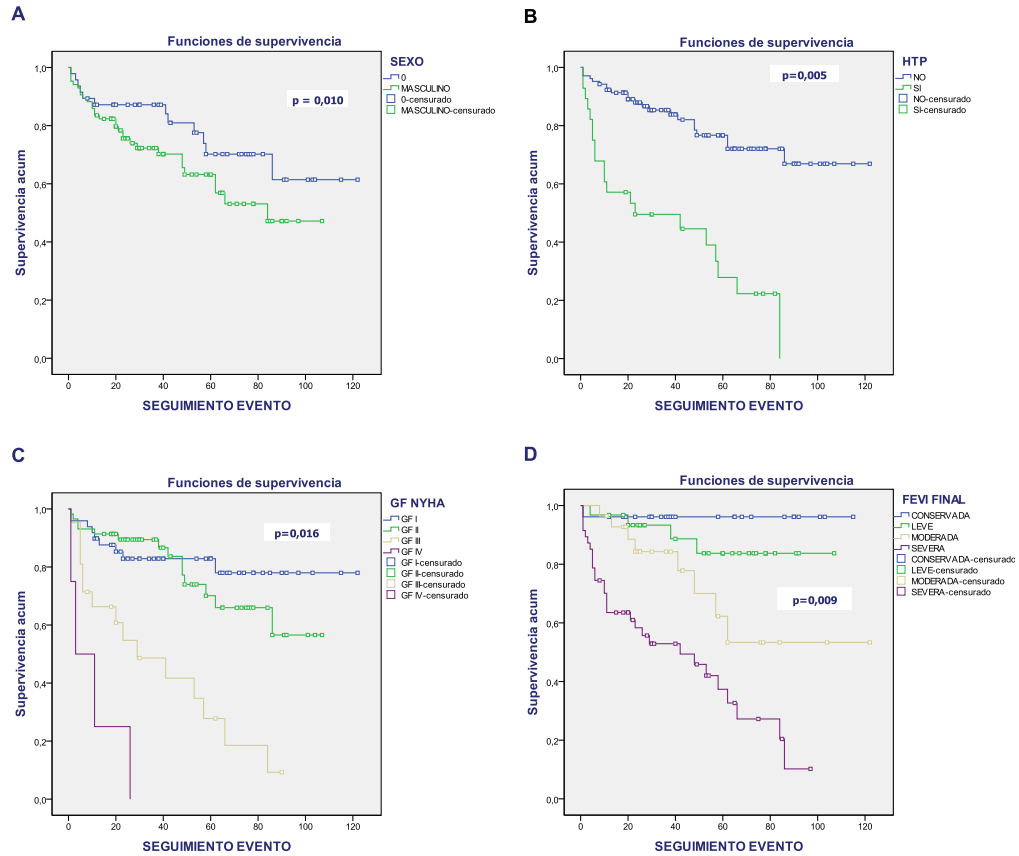


Figura 22. Curvas de supervivencia acumulada libre de eventos (trasplante u hospitalización por IC) en función de las variables incluidas en el modelo pronóstico para MCD idiopática. A. Sexo. B. HTP significativa. C. GF de la NYHA al final del seguimiento. D. FEVI al final del seguimiento

Este modelo pronóstico para pacientes con MCD idiopática expresado como *log it P* sería:

$$\text{Log it } P = -10,56 + 0,05 \times \text{edad} + 1,51 \times \text{sexo masculino} + 1,08 \times \text{HTP significativa} + 0,92 \times \text{GF de la NYHA final} + 0,73 \times \text{FEVI final}$$

Para esta ecuación, el valor p del estadístico  $\chi^2$  en el test de Hosmer-Lemeshow fue 0,736, comprobándose así la buena calibración del modelo. Además, este modelo tiene una capacidad muy alta de clasificar a los pacientes



con MCD idiopática de manera correcta según su pronóstico ya que su área bajo la curva fue de 0,89 (IC 95% 0,83-0,95;  $p < 0,001$ ). (Figura 23)

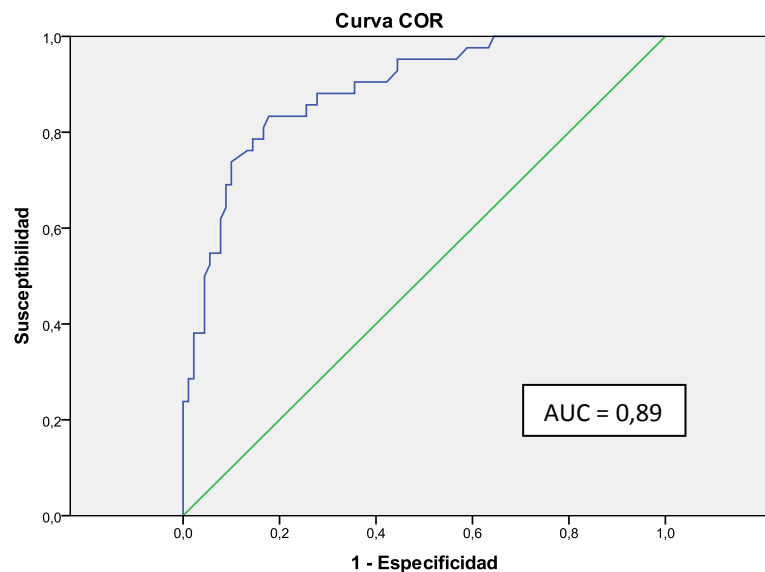


Figura 23. Curva ROC para el modelo pronóstico en MCD idiopática

De este modo, el perfil de paciente más propenso a sufrir eventos según este modelo sería un varón añoso, con HTP significativa, en un GF de la NYHA avanzando durante el seguimiento y que no desarrollara RI sostenido del VI.

#### **d. Normalización de la FEVI en MCD idiopática: recuperación miocárdica**

##### **d.1 Incidencia de normalización de la FEVI en MCD idiopática**

En los pacientes con MCD idiopática se ha descrito que la normalización de la función sistólica puede reflejar la recuperación del músculo cardiaco, lo cual se acompañaría de una importante mejoría sintomática y de un seguimiento libre de eventos clínicos.

En la serie de pacientes con MCD idiopática, la FEVI estaba en valores normales en el 19,7% (26 p) de los pacientes al final del seguimiento.

### **d.2 Pronóstico de los pacientes con normalización de la FEVI en MCD idiopática**

El pronóstico de los pacientes con normalización de la función cardíaca en MCD idiopática fue excelente: en primer lugar no se registró ningún evento mayor entre los individuos que normalizaron la FEVI vs el 22,6% (24 p) que fallecieron o requirieron trasplante cardíaco en el grupo de pacientes que continuó con función sistólica deprimida ( $p = 0,003$ ). (Figura 24)

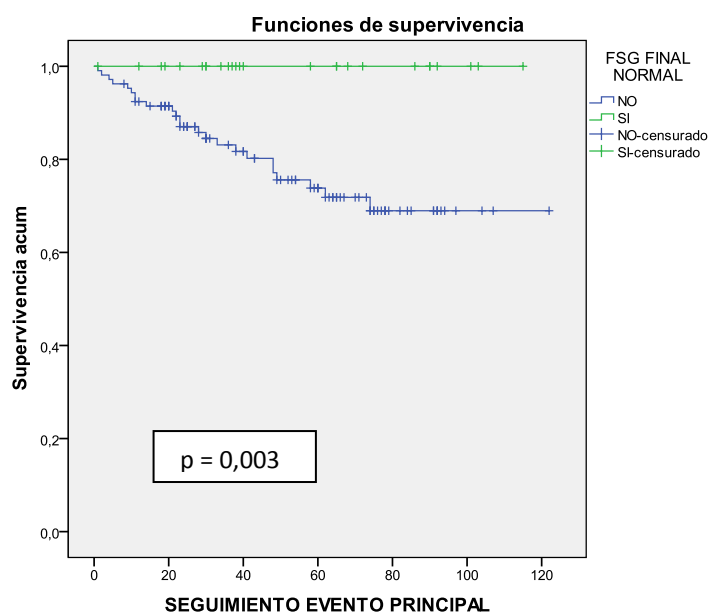


Figura 24. Curvas de supervivencia acumulada libre de trasplante cardíaco dependiendo de la normalización de la FEVI en MCD idiopática

Observamos resultados muy similares cuando analizamos la incidencia del evento combinado – muerte, trasplante o ingreso por IC - ya que éste sólo

ocurrió en el 3,8% (1 p) de los pacientes con normalización de la FEVI frente al 38,7% (41 p) de los individuos con FEVI deprimida ( $p < 0,001$ ). (Figura 25)

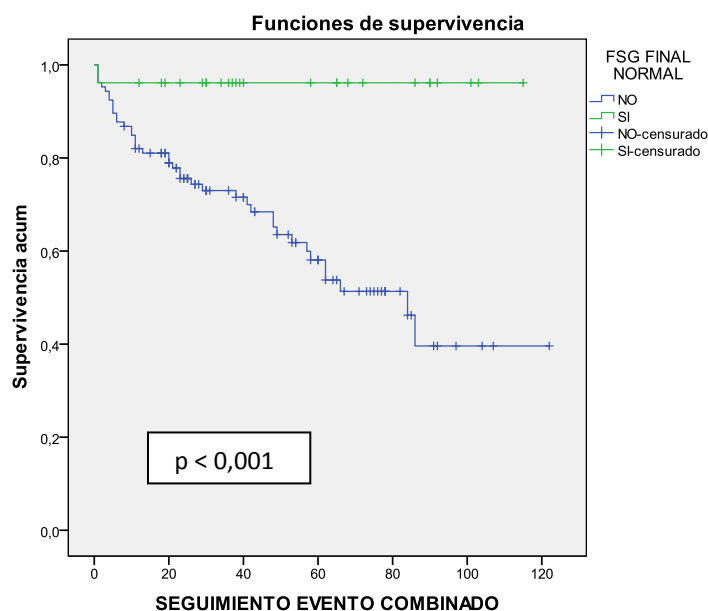


Figura 25. Curvas de supervivencia acumulada libre de eventos (trasplante e ingresos por IC) dependiendo de la normalización de la FEVI en MCD idiopática

En cuanto a los ingresos aislados, vemos de igual manera que su incidencia es mucho menor entre los pacientes con recuperación de la función sistólica con un 3,8% (1 p) de hospitalizaciones por IC durante el seguimiento en este grupo en comparación con el 24,5% (26 p) entre los pacientes con disfunción sistólica mantenida ( $p = 0,012$ ). Con respecto al número de hospitalizaciones, en el grupo con normalización de la FEVI, el único paciente que fue ingresado tuvo una sola hospitalización y cabe destacar que fue previa a alcanzar normalización de la función sistólica. En cambio, en el grupo con FEVI deprimida, el 21,7% (23 p)

de los pacientes fueron ingresados en una ocasión; el 7,5% (8 p), dos veces y el 4,7% (5 p) ingresó 3 ó más veces. (Figura 26)

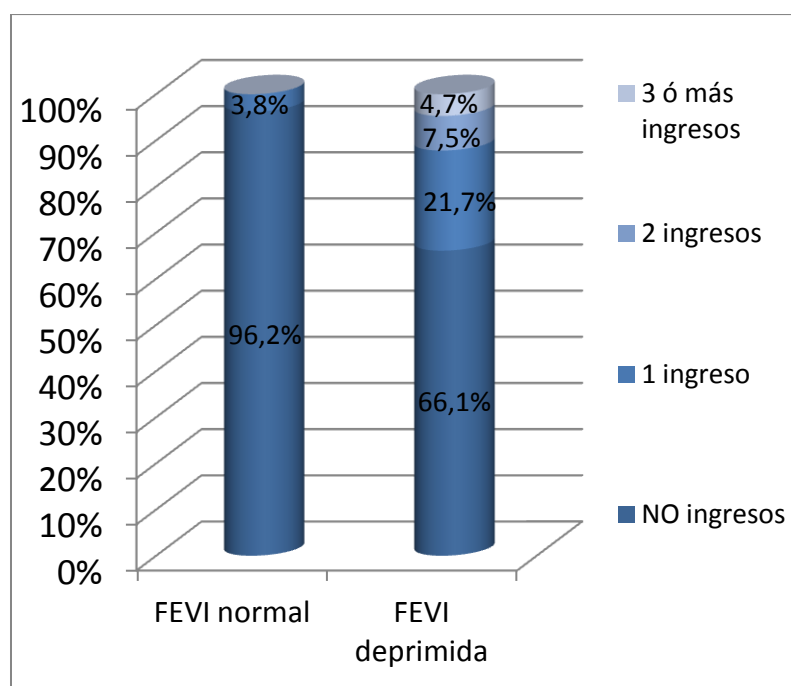


Figura 26. Clasificación de los pacientes por el número de ingresos según la normalización sostenida de la FEVI en MCD idiopática

En esta serie también se objetivó una mejoría sintomática muy marcada entre aquellos pacientes que recuperaron la función sistólica. Al inicio del seguimiento, no hubo diferencias entre el GF de la NYHA de los pacientes con y sin normalización de la FEVI ( $p = 0,510$ ). En el conjunto de la serie de MCD idiopática, el 23,5% (31 p) de los pacientes se encontraba en GF I en situación basal; el 42,4% (56 p), en GF II y el 34,1% (45 p) en GF III. En cambio, hubo grandes diferencias en el GF al final del seguimiento entre ambos grupos ( $p = 0,002$ ) encontrándose respectivamente los pacientes con y sin normalización de la FEVI en GF I el 69,2% (18 p) vs el 29,2% (31 p); en GF II el 26,9% (7 p) vs

48,1% (51 p); en GF III el 3,8% (1 p) vs 18,9% (20 p) y en GF IV el 0,0% (0 p) vs 3,8% (4 p). (Figura 27)

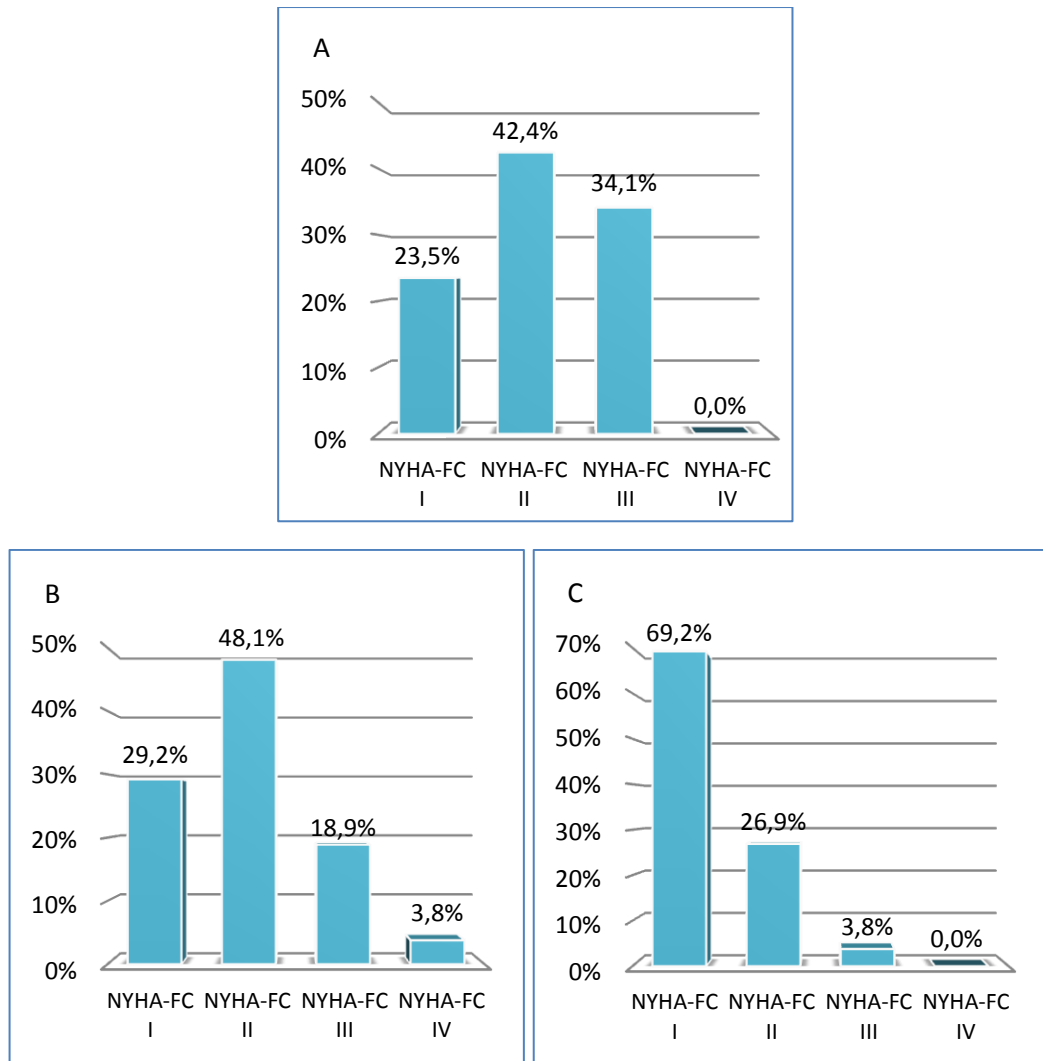


Figura 27. Evolución del GF de la NYHA en función de la normalización de la FEVI a largo plazo en MCD idiopática. A. GF de la NYHA al inicio del seguimiento en el conjunto de la serie. B. GF de la NYHA en pacientes sin normalización de la FEVI. C. GF de la NYHA en pacientes con normalización de la FEVI

### d.3 Factores relacionados con la normalización de la FEVI o recuperación miocárdica en MCD idiopática

Los factores que se relacionaron con la ausencia normalización de la FEVI a largo plazo en el análisis univariante en la serie de pacientes con MCD idiopática fueron la edad ( $p = 0,014$ ), el GF de la NYHA al final del seguimiento ( $p = 0,002$ ), la falta de mejoría del GF al final del seguimiento ( $p = 0,001$ ), el grado de IMI al final del seguimiento ( $p = 0,015$ ), la HTP significativa ( $p = 0,010$ ), los eventos mayores ( $p = 0,003$ ), el evento combinado ( $p < 0,001$ ), los ingresos por IC ( $p = 0,012$ ) y el número de hospitalizaciones por IC ( $p = 0,042$ ). (Tabla 33)

	p		p
Edad	0,014	HTP significativa	0,010
GF de la NYHA final	0,002	Evento mayor	0,003
No mejoría del GF de la NYHA	0,001	Evento combinado	< 0,001
IMI final	0,015	Ingresos por IC	0,012
IMI significativa final	0,015	Número de ingresos por IC	0,042

Tabla 33. Factores relacionados con la ausencia de normalización de la FEVI a largo plazo o recuperación miocárdica en pacientes con MCD idiopática en el análisis univariante

En el análisis multivariante, los factores que se relacionaron con la recuperación total y mantenida de la FEVI fueron la mejoría del GF durante el seguimiento (HR 2,88, IC 95% 1,05-7,91;  $p = 0,040$ ), el GF de la NYHA al final del

seguimiento (HR 0,38, IC 95% 0,15-0,94; p = 0,037) y el evento combinado – muerte, trasplante cardíaco u hospitalización por insuficiencia cardíaca- (HR 0,10, IC 0,01-0,77; p = 0,027). (Tabla 34)

	HR	IC 95%	p
Mejoría del GF de la NYHA	2,88	1,05-7,91	0,040
GF de la NYHA final	0,38	0,15-0,94	0,037
Evento combinado	0,10	0,01-0,77	0,027

Tabla 34. Factores relacionados con la normalización de la FEVI o recuperación miocárdica en pacientes con MCD idiopática en el análisis multivariante

La expresión de este modelo como *log it P* sería:

$$\text{Log it } P = -1,131 + 1,06 \times \text{mejoría del GF de la NYHA} - 0,98 \times \text{GF de la NYHA al final del seguimiento} - 2,340 \times \text{evento combinado}$$

El ajuste del modelo a la realidad se testó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, con un valor de p para el estadístico  $\chi^2$  de 0,817. El área bajo la curva para este modelo fue de 0,80 (IC 95% 0,72-0,89; p < 0,001), lo que indicó una buena capacidad de discriminación para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de normalización mantenida de la FEVI a largo plazo en MCD idiopática. (Figura 28)

Este modelo también apoya el hecho de que la normalización mantenida de la FEVI en MCD idiopática se relacionó con una importante mejoría en la sintomatología de la IC medida mediante el GF de la NYHA así como con una

drástica reducción en eventos mayores y en ingresos por IC a largo plazo por lo que en este subgrupo de pacientes podríamos hablar de recuperación miocárdica.

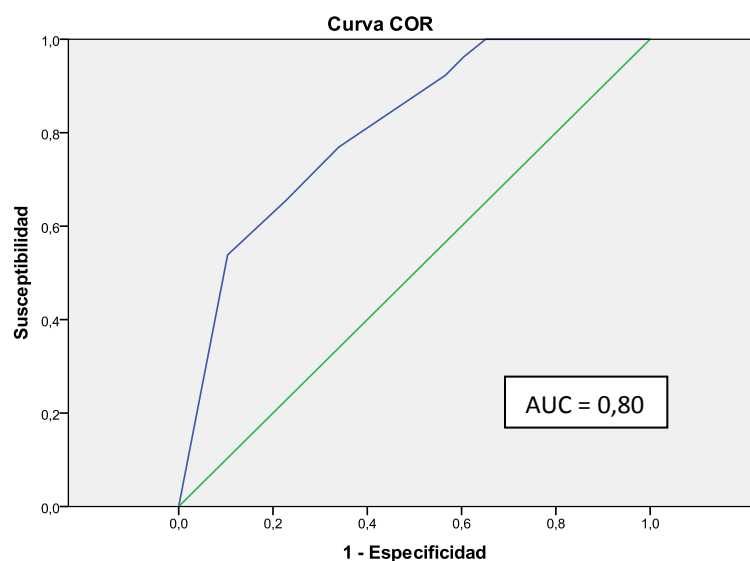


Figura 28. Curva ROC del modelo para identificar a los pacientes con normalización de la FEVI a largo plazo o recuperación miocárdica en MCD idiopática

#### 4.5.2 Miocardiopatía dilatada isquémica

##### a. Características basales de los pacientes con MCD isquémica

En el 31% (120 p) del global de la serie la etiología de la MCD fue isquémica. Estos pacientes fueron seguidos durante una media de  $49,22 \pm 25$  meses.

La edad media en esta serie fue de  $66,92 \pm 9,97$  años y el 18,3% (22 p) fueron mujeres.

En esta población, la prevalencia de FRCV fue elevada: el 60,0% (72 p) tenían diagnóstico de HTA, el 53,3% (64 p) de DM, el 65,0% (78 p) de DL, el



12,5% (15 p) eran fumadores activos, el 54,2% (65 p) tenían historia de tabaquismo previo y el 3,3% (4 p) tenían antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz. El número de FRCV medio por paciente fue de 1,94.

Las enfermedades prevalentes se distribuyeron en esta serie de la siguiente forma: arteriopatía periférica 27,5% (33 p), EPOC 20,8% (25 p), SAHOS 5,8% (7 p), ACV 9,2% (11 p) e insuficiencia hepática 0,8% (1 p). (Tabla 35)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Edad (años)		66,92 ± 9,97
Sexo		
Femenino	22	18,3
Factores de riesgo cardiovascular		
HTA	72	60,0
DM	64	53,3
DL	78	65,0
Tabaquismo	15	12,5
Ex – tabaquismo	65	54,2
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica	4	3,3
Enfermedades prevalentes		
Arteriopatía periférica	33	27,5
EPOC	25	20,8
SAHOS	7	5,8
ACV	11	9,2
Insuficiencia Hepática	1	0,8

Tabla 35. Características clínicas basales en pacientes con MCD isquémica

Al inicio del seguimiento, la clasificación de los pacientes según los síntomas de IC medidos por el GF de la NYHA fue: el 14,2% (17 p) de los individuos se encontraba en GF I; el 52,5% (63 p), en GF II y el 33,3% (40 p) en GF III. (Tabla 36)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
GF I	17	14,2
GF II	63	52,5
GF III	40	33,3
GF IV	0	0,0

Tabla 36. Situación clínica basal: GF de la NYHA en MCD isquémica

En cuanto a las variables analíticas, el 45% (54 p) cumplían criterios de IRC y el 20,8% (25 p) tenían anemia. (Tabla 37)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Insuficiencia renal crónica	54	45,0
Anemia	25	20,8

Tabla 37. Variables analíticas en pacientes con MCD isquémica

Entre los pacientes con MCD isquémica, un 29,2% (35 p) presentó FA durante el periodo del estudio y el 44,2% (53 p) tenían BRIHH. (Tabla 38)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Fibrilación auricular	35	29,2
Bloqueo de rama izquierda	53	44,2

Tabla 38. Variables electrocardiográficas en pacientes con MCD isquémica

Según los datos ecocardiográficos recogidos en situación basal, el 6,7% (8 p) de los pacientes tenían una FEVI moderadamente deprimida y el 93,3% (112 p) una FEVI severamente disminuida. Con respecto a la regurgitación mitral basal, en el 54,2% (65 p) de los pacientes la válvula mitral era totalmente competente, en el 26,7% (32 p) se detectó regurgitación mitral de cuantía leve, en el 14,2% (17 p) de cuantía moderada y en el 5,0% (6 p) se registró regurgitación mitral severa. En el 19,2% (23 p) de los pacientes se registró una HTP significativa, alcanzando valores de HTP severa en el 10,0% (12 p) de los casos. (Tabla 39)

	Nº pacientes	Porcentaje pacientes (%)
FEVI basal		
FSG conservada	0	0,0
FSG ligeramente deprimida	0	0,0
FSG moderadamente deprimida	8	6,7
FSG severamente deprimida	112	93,3
IMI basal		
IMI ausente	65	54,2
IMI leve	32	26,7
IMI moderada	17	14,2
IMI severa	6	5,0
Hipertensión pulmonar		
HTP severa	12	10,0
HTP moderada	11	9,2

Tabla 39. Variables ecocardiográficas basales en pacientes con MCD isquémica

Se recogieron datos acerca de la existencia de realce tardío de gadolinio en cardio-RNM en el 10,0% (12 p) de los casos, encontrándose dicho realce en el 7,5% (9 p) del total de la serie. (Tabla 40)

	Nº pacientes	Porcentaje pacientes (%)
Realce tardío	9	7,5
Ausencia de realce tardío	3	2,5
Ausencia de datos	108	90,0

Tabla 40. Realce tardío de gadolinio en cardio-RNM en pacientes con MCD isquémica

Con respecto a las medidas terapéuticas aplicadas a estos pacientes, el 95,0% (114 p) recibían IECAs/ARA-II; el 97,5% (117 p), betabloqueantes; el 70,0% (84 p), fármacos antialdosterónicos; el 94,2% (113 p), estatinas; el 59,2% (71 p) algún tipo de antiagregante; el 41,7% (50 p), ACO; el 4,2% (5 p), ivabradina y el 89,2% (107 p) tomaban diuréticos.

En cuanto a la terapia con dispositivos, en el 72,5% (87 p) de los pacientes se implantó un DAI y éste estuvo asociado a TRC en el 29,2% (35 p) de los individuos.

La regurgitación mitral – funcional en todos los casos - se trató en un 0,8% (1 p) de manera quirúrgica y en un 0,8% (1 p) mediante implante percutáneo de MitraClip. (Tabla 41)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Tratamiento médico		
IECAs/ARAII	114	95,0
Betabloqueantes	117	97,5
Antialdosterónicos	84	70,0
Estatinas	113	94,2
Antiagregación	71	59,2
ACO	50	41,7
Ivabradina	5	4,2
Diuréticos.	107	89,2
Tratamiento con dispositivos		
DAI	87	72,5
DAI-TRC	35	29,2
Tratamiento de la regurgitación mitral		
Quirúrgico	1	0,8
Percutáneo	1	0,8

Tabla 41. Medidas terapéuticas en pacientes con MCD isquémica

## **b. Remodelado inverso sostenido del VI en MCD isquémica**

### **b.1 Incidencia de remodelado inverso sostenido del VI en MCD isquémica**

El RI sostenido del VI ocurrió en el 40,8% (49 p) durante el periodo de seguimiento.

Por tanto, hubo una mejoría de la FEVI durante el estudio en una proporción importante de pacientes: al inicio del seguimiento, el porcentaje de pacientes con FEVI severamente deprimida era del 93,3 % (112 p) vs el 55,8% (67 p) al final del seguimiento; el 6,7% (8 p) presentaron FEVI moderadamente deprimida basal vs el 27,5% (33 p) al final del estudio; no hubo pacientes con FEVI ligeramente deprimida inicial vs el 13,3% (16 p) al final del seguimiento y, del mismo modo, tampoco hubo pacientes con FEVI conservada al inicio del estudio vs el 3,3% (4 p) al final del seguimiento. (Figura 29)

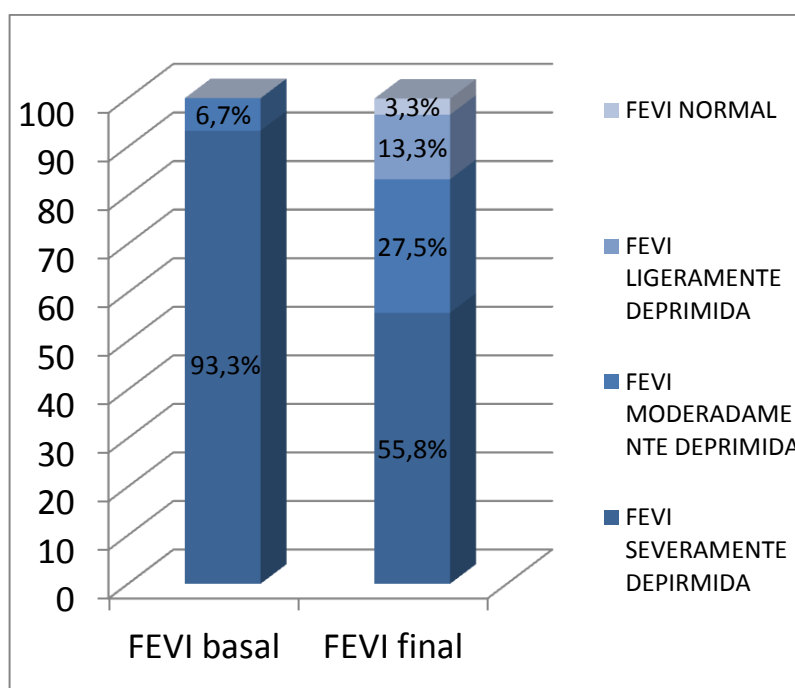


Figura 29. Evolución de la FEVI durante el seguimiento en los pacientes con MCD isquémica

## b.2 Factores relacionados con el remodelado inverso sostenido del VI en MCD isquémica

Los factores que se relacionaron en el análisis univariante con la ausencia de desarrollo de RI sostenido del VI en MCD isquémica fueron un GF de la NYHA avanzado al final del seguimiento ( $p < 0,001$ ), el empeoramiento del GF de la NYHA durante el seguimiento ( $p = 0,004$ ), la falta de revascularización completa ( $p = 0,045$ ), el grado de IMI al finalizar el estudio ( $p < 0,001$ ), el implante de DAI ( $p = 0,048$ ), la aparición del evento principal –muerte o trasplante - ( $p = 0,015$ ), el evento combinado – muerte, trasplante o ingreso por IC - ( $p < 0,001$ ) y el número de ingresos por IC ( $p < 0,001$ ). (Tabla 42)

	p		p
GF de la NYHA avanzado final	$< 0,001$	DAI	0,048
Empeoramiento del GF de la NYHA	0,004	Evento principal	0,015
No revascularización completa	0,045	Evento combinado	$< 0,001$
IMI final	$< 0,001$	Número de ingresos por IC	$< 0,001$

Tabla 42. Factores relacionados con la ausencia remodelado inverso sostenido del VI en MCD isquémica en el análisis univariante

En el análisis multivariante, los únicos factores que se relacionaron de manera independiente el remodelado inverso sostenido del VI en MCD isquémica fueron el GF de la NYHA avanzado al final del seguimiento (HR

0,20; IC 95% 0,07-0,70; p = 0,004) y el grado de regurgitación mitral al final del seguimiento (HR 0,46; IC 95% 0,26-0,80; p = 0,006). (Tabla 43)

	HR	IC 95%	p
GF de la NYHA avanzado final	0,20	0,07-0,70	0,004
IMI final	0,46	0,26-0,80	0,006

Tabla 43. Factores relacionados con el desarrollo de remodelado inverso sostenido del VI en el análisis multivariante en pacientes con MCD isquémica

La expresión de este modelo como *log it P* sería:

$$\text{Log it } P = 1,286 - 1,60 \times \text{GF de la NYHA avanzado al final del seguimiento} - 0,77 \times \text{grado de IMI al final del seguimiento}$$

La calibración de este modelo es adecuada según el test de Hosmer-Lemeshow en el que se obtuvo un valor de p para el estadístico  $\chi^2$  de 0,458. Su capacidad de discriminación para identificar a los pacientes con desarrollo de RI sostenido fue aceptable, con un área bajo la curva de 0,76 (IC 95% 0,67-0,84; p < 0,001). (Figura 30)

De este modo, teniendo en cuenta sólo el GF de la NYHA del paciente así como el grado de regurgitación mitral se pudo identificar de una manera razonable a los pacientes que desarrollaron RI sostenido del VI en pacientes con MCD de etiología isquémica.



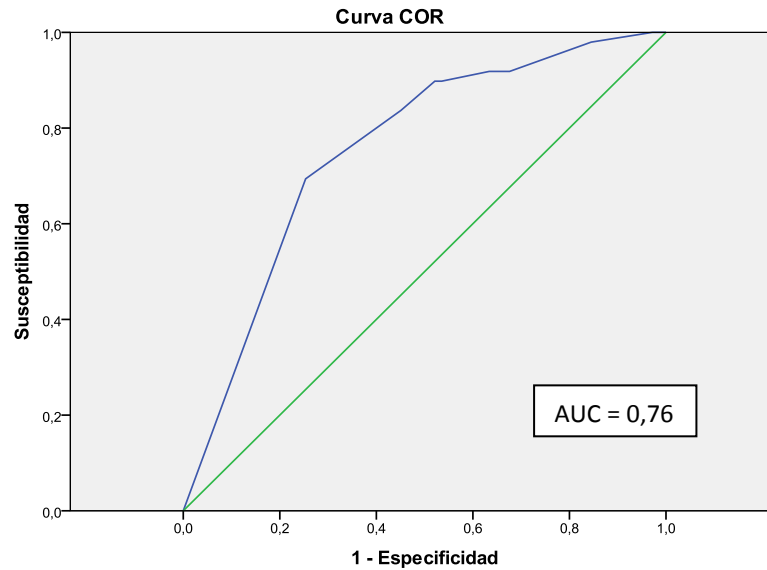


Figura 30. Curva ROC del modelo para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar remodelado inverso del VI en MCD isquémica

**c. Pronóstico en pacientes con MCD isquémica y relación con el desarrollo de remodelado inverso sostenido del VI**

**c.1 Incidencia de eventos y evolución sintomática en pacientes con MCD isquémica**

La incidencia de los eventos mayores – muerte o trasplante - durante el seguimiento fue del 32,5% (39 p) durante el periodo de seguimiento. Con respecto al evento combinado – muerte, trasplante o ingreso por ICC -, ocurrió en el 47,5% (57 p) de los pacientes durante el estudio. (Tabla 44)

El 32,5% (39 p) de los pacientes tuvieron al menos un ingreso durante el seguimiento: el 5,8% (7 p) de los pacientes ingresó una vez, el 7,5% (9 p) ingresó dos veces y el 19,1% (23 p) sufrió 3 ó más ingresos. El número medio de ingresos por paciente fue de 1,09. (Tabla 45)

	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Evento principal	39	32,5
Evento combinado	57	47,5
Ingresos por IC	39	32,5

Tabla 44. Eventos durante el seguimiento en pacientes con MCD isquémica

Nº de ingresos	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)	Porcentaje acumulado de pacientes (%)
0	81	67,5	67,5
1	7	5,8	73,3
2	9	7,5	80,8
3	7	5,8	86,7
4	4	3,3	90,0
5	5	4,2	94,2
6	5	4,2	98,4
7	1	0,8	99,2
11	1	0,8	100,0

Tabla 45. Número de ingresos por IC en la serie de pacientes con MCD isquémica

En cuanto a la evolución del GF de la NYHA en el conjunto de la serie de MCD isquémica, al inicio del seguimiento el 14,2% (17 p) de los pacientes estaba en GF I, el 52,5% (63 p) en GF II y el 33,3% (40 p) en GF III; al final del seguimiento el 20,0% (24 p) se encontraban en GF I, el 50,0% (60 p) en GF II, el 26,7% (32 p) en GF III y el 3,3% (4 p) en GF IV. (Tabla 46)

Inicio del seguimiento		
GF de la NYHA	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
GF I	17	14,2
GF II	63	52,5
GF III	40	33,3
GF IV	0	0,0
Final del seguimiento		
GF I	24	20,0
GF II	60	50,0
GF III	32	26,7
GF IV	4	3,3

Tabla 46. Evolución del GF de la NYHA durante el seguimiento en MCD isquémica

### **c.2 Comparación del pronóstico de los pacientes con MCD isquémica y el resto de la serie**

La mortalidad y/o trasplante cardiaco ocurrió en el 32,5% (39 p) de los pacientes con MCD isquémica frente al 21,3% (57 p) de los pacientes con MCD de otra etiología ( $p = 0,009$ ).

De igual forma, el evento combinado ocurrió en el 47,5% (57 p) de los pacientes isquémicos vs el 33,0% (88 p) de los pacientes con MCD no isquémica ( $p = 0,003$ ).

El porcentaje de pacientes que sufrió al menos un ingreso por descompensación de IC fue también superior entre aquéllos con MCD isquémica: 32,5% (39 p) vs 19,5% (52 p) en el resto de los pacientes ( $p = 0,017$ ).

La sintomatología por IC también fue peor entre los individuos isquémicos ya que el 30,0% (36 p) de los mismos presentaba un GF de la NYHA avanzado al final del seguimiento en comparación con el 18,0% (48 p) en el resto de la serie ( $p = 0,007$ ).

El desarrollo de RI sostenido del VI que, como hemos observado previamente tiene una estrecha relación con el pronóstico, ocurrió en 40,8% (49 p) de los pacientes con MCD isquémica, porcentaje significativamente inferior al registrado en los pacientes con MCD de otra etiología (65,2%, 173 p) ( $p < 0,001$ )

Por tanto podemos concluir que el pronóstico de los pacientes con MCD isquémica fue significativamente peor que el de los individuos con MCD de otras etiologías.

### **c.3 Pronóstico a largo plazo en MCD isquémica en función del remodelado inverso sostenido del VI**

Como en el conjunto de la serie, los pacientes con MCD isquémica que desarrollaron RI sostenido del VI tuvieron mejor pronóstico, con una reducción de eventos durante el seguimiento. La incidencia de eventos mayores entre los pacientes que desarrollaron RI fue del 25,6% (10 p) frente al 48,1% (39 p) entre los pacientes que continuaron con similar FEVI durante el estudio ( $p = 0,015$ ). (Figura 31)

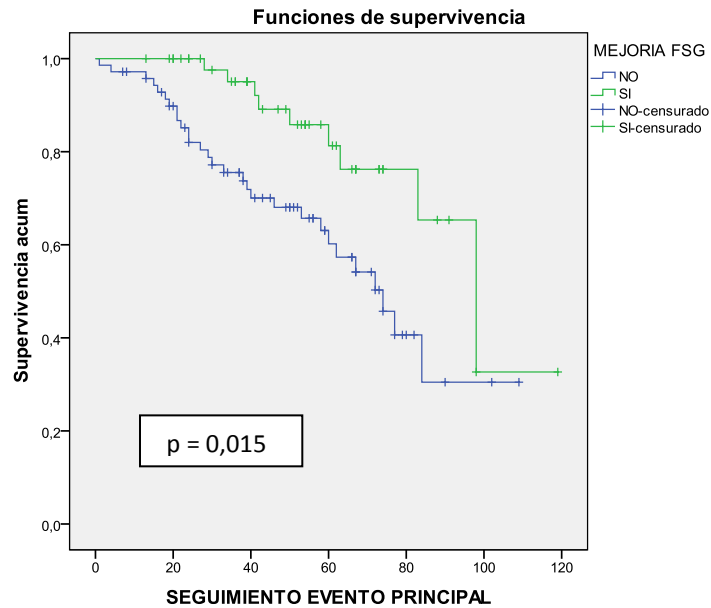


Figura 31. Curvas de supervivencia acumulada libre de trasplante cardiaco según el desarrollo de remodelado inverso sostenido del VI en MCD isquémica

El evento combinado – muerte, trasplante e ingresos por IC - ocurrió en el 24,8% (14 p) de pacientes con RI en comparación con el 55,6% (35 p) de individuos que sufrieron algún evento en el grupo sin RI sostenido ( $p < 0,001$ ). (Figura 32)

También encontramos diferencias significativas con respecto a los ingresos por IC aislados: sólo el 16,3% (8 p) de los pacientes con RI sostenido ingresó durante el periodo de estudio mientras que el 44,3% (31 p) de los pacientes con FEVI persistentemente deprimida sufrió al menos un ingreso ( $p = 0,001$ ). El porcentaje de pacientes que ingresó en una única ocasión en el grupo con y sin RI respectivamente fue de 6,1% (2 p) vs 5,7% (4 p); dos ingresos 4,1% (2 p) vs 10,0% (7 p) y tres ingresos o más 6,1% (3 p) vs 28,4% (20 p). (Figura 33)

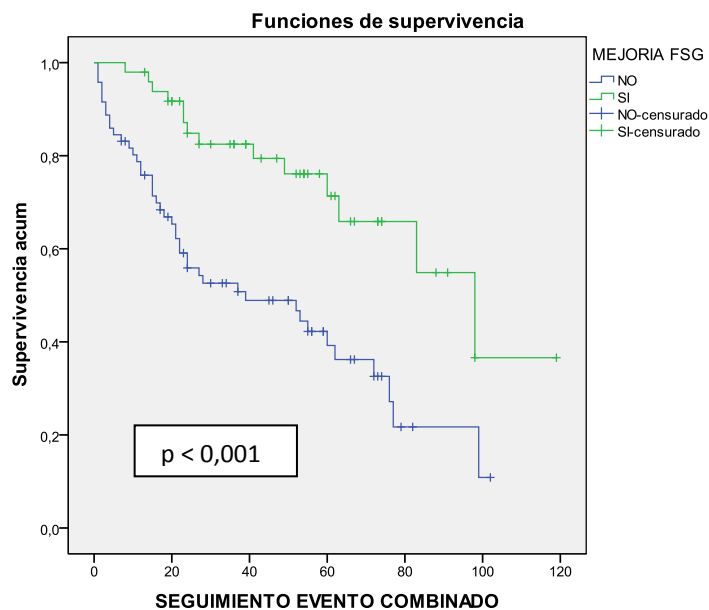


Figura 32. Curvas de supervivencia acumulada libre de eventos (trasplante e ingresos por IC) según el desarrollo de remodelado inverso del VI en MCD isquémica

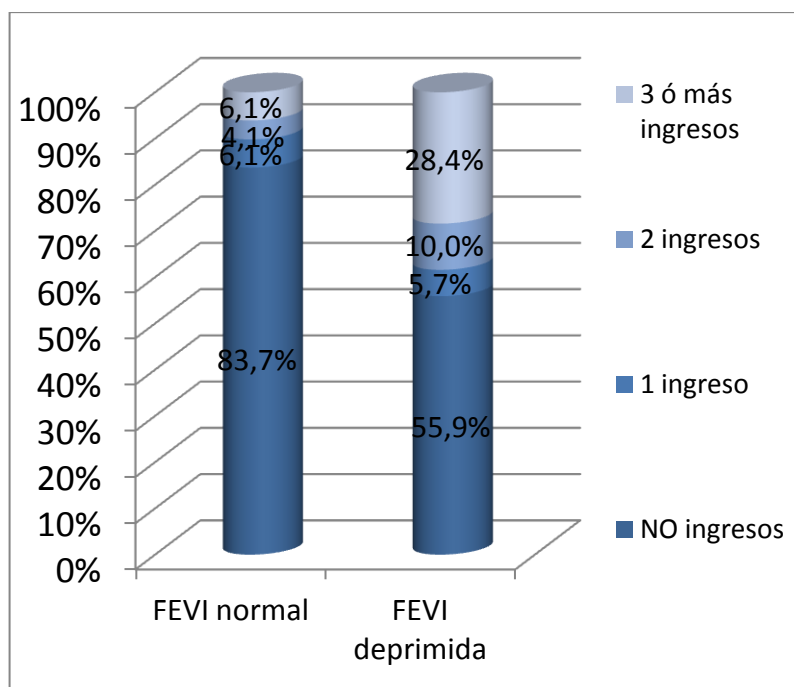


Figura 33. Clasificación de los pacientes por el número de ingresos según la presencia de remodelado inverso sostenido del VI en MCD isquémica

En cuanto a la evolución sintomática según el GF de la NYHA, al inicio del seguimiento no hubo diferencia significativa entre los pacientes que mejoraron la FEVI durante el periodo de estudio y los que no ( $p = 0,535$ ). Así, en el conjunto de la serie, en situación basal el 14,2% (17 p) de los pacientes estaba en GF I, el 52,5% (63 p) en GF II y el 33,3% (40 p) en GF III. Al final del seguimiento sí hubo diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0,001$ ), siendo el porcentaje de pacientes en GF I fue respectivamente en el grupo con y sin remodela inverso sostenido del 26,5% (13 p) vs 15,5% (11 p); en GF II del 63,3% (31 p) vs 40,6% (29 p); en GF III del 10,2% (5 p) vs 38,0% (27 p) y en GF IV del 0,0% (0 p) vs 5,6% (4 p). (Figura 34)

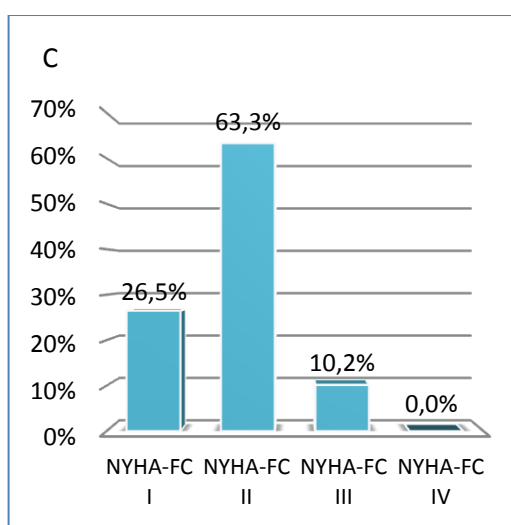
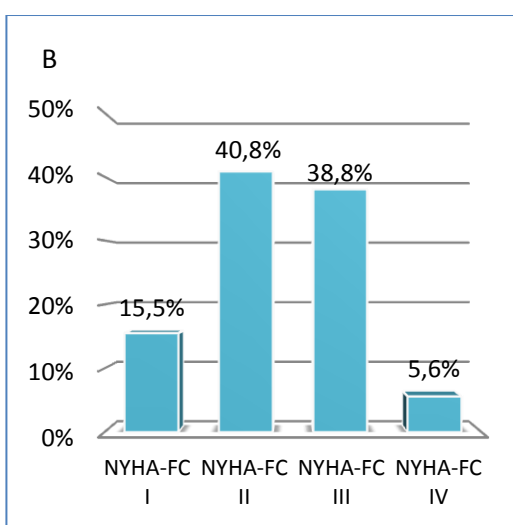
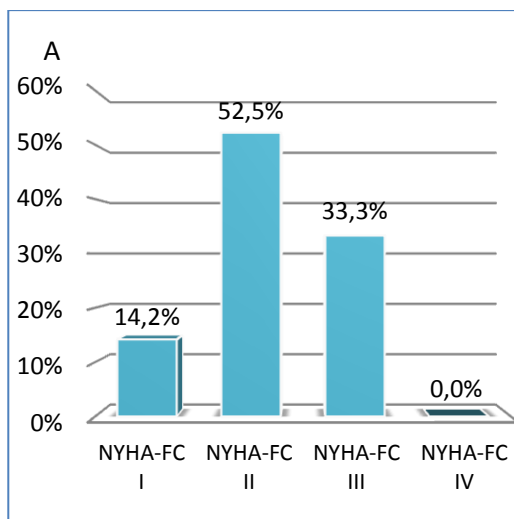


Figura 34. Evolución en el GF de la NYHA según la presencia de remodelado inverso sostenido del VI en pacientes con MCD isquémica. A. GF de la NYHA basal para el conjunto de la serie de MCD isquémica. B. GF de la NYHA en pacientes sin remodelado inverso del VI. C. GF de la NYHA en pacientes con remodelado inverso sostenido del VI

#### c.4 Factores relacionados con el pronóstico a largo plazo en MCD isquémica

Los factores que se relacionaron con la aparición de eventos – muerte, trasplante o ingreso por IC - en MCD isquémica en el análisis univariante de manera



estadísticamente significativa fueron la presencia de IRC ( $p = 0,006$ ), GF de la NYHA avanzado al final del seguimiento ( $p < 0,001$ ), mejoría del GF de la NYHA durante el periodo de estudio ( $p < 0,001$ ), empeoramiento del GF de la NYHA ( $p < 0,001$ ), revascularización coronaria completa ( $p = 0,002$ ), FEVI al final del seguimiento ( $p = 0,012$ ), mejoría de la FEVI ( $p < 0,001$ ), IMI significativa en situación basal ( $p = 0,016$ ), ausencia de tratamiento con IECAS/ARA-II ( $p = 0,010$ ), antiadosterónicos ( $p = 0,015$ ) y antiagregantes ( $p = 0,026$ ) y tratamiento con ACO ( $p = 0,006$ ). (Tabla 47)

	p		p
IRC	0,006	Mejoría de la FEVI	< 0,001
Anemia	0,051	IMI significativa inicial	0,016
BRIHH	0,056	IMI significativa final	0,016
GF de la NYHA avanzado final	< 0,001	IECAS/ARA-II	0,010
Mejoría del GF de la NYHA	< 0,001	Antiadosterónicos	0,015
Empeoramiento del GF de la NYHA	< 0,001	Antiagregación	0,026
Revascularización completa	0,002	ACO	0,006
FEVI final	0,012	Diuréticos	0,056

Tabla 47. Factores pronósticos –muerte trasplante o reingreso) en pacientes con MCD isquémica en el análisis univariante

En el análisis multivariante, el conjunto de factores que se relacionó de manera independiente con aparición del evento combinado fue: la presencia de BRIHH

(HR 3,18, IC 95% 1,10-9,22; p = 0,033), GF de la NYHA avanzado al final del seguimiento (HR 30,91; IC 95% 7,91-120,74; p < 0,001), revascularización coronaria completa (HR 0,18; IC 95% 0,06-0,59; p = 0,005), regurgitación mitral significativa al inicio del seguimiento (HR 8,94; IC 95% 2,15-37,09; p = 0,003) y toma de ACO HR 3,19; IC 95% 1,15-8,89; p = 0,026). (Tabla 48)

	HR	IC 95%	p
BRIHH	3,18	1,10-9,22	0,033
GF de la NYHA avanzado al final del seguimiento	30,91	7,91-120,74	0,001
Revascularización completa	0,18	0,06-0,59	0,005
IMI significativa al inicio del seguimiento	8,94	2,15-37,09	0,003
ACO	3,19	1,15-8,89	0,026

Tabla 48. Factores predictores del evento combinado (muerte, trasplante o ingreso por insuficiencia cardiaca) en MCD idiopática en el análisis multivariante

La ecuación para este modelo expresada como *Log it P* sería:

$$\text{Log it } P: -1,99 + 1,16 \times \text{BRIHH} + 3,43 \times \text{GF de la NYHA final} - 1,70 \times \text{revascularización completa} + 2,10 \times \text{regurgitación mitral significativa basal} + 1,16 \times \text{toma de ACO}$$

El valor p de  $\chi^2$  en el test de Hosmer-Lemeshow para el modelo fue 0,110, lo que verificó la correcta calibración del modelo. El área bajo la curva del mismo fue de 0,90 (IC 95% 0,85-0,96; p < 0,001) lo que mostró una muy buena capacidad para discriminar a los pacientes con mal pronóstico. (Figura 35)



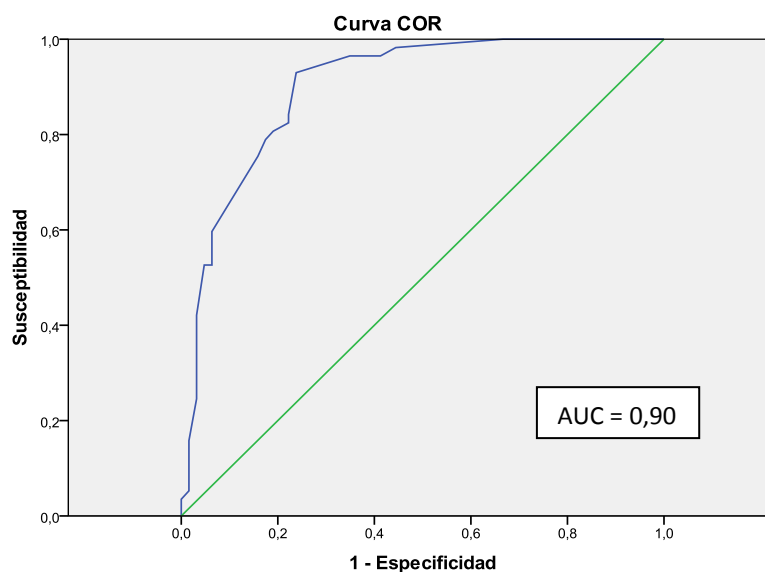


Figura 35. Curva ROC para el modelo pronóstico–muerte, trasplante o ingresos por IC- en MCD isquémica

Por tanto, los pacientes con MCD isquémica y BRIHH, en GF III-IV mantenido durante el seguimiento, con revascularización parcial, regurgitación mitral al diagnóstico y que recibieron tratamiento con fármacos ACO tuvieron una alta probabilidad de presentar un mal pronóstico.

#### **d. Normalización de la FEVI en MCD isquémica**

##### **d.1 Incidencia de normalización de la FEVI en MCD isquémica**

La incidencia de normalización total de la FEVI en la serie de pacientes con MCD isquémica fue baja, alcanzándose sólo en 3,3% (4 p) de los pacientes al final del seguimiento.

## **d.2 Pronóstico de los pacientes con normalización de la FEVI en MCD isquémica**

El pronóstico del escaso número de pacientes que normalizó la FEVI fue excelente aunque, dado el pequeño número de individuos que alcanzaron la normalización de la función sistólica entre los pacientes isquémicos, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a ninguno de los eventos ni tampoco en relación con la evolución sintomática.

No se registraron eventos mayores en el reducido grupo de pacientes con MCD isquémica con recuperación de la función sistólica a largo plazo frente al 33,6% (39 p) de pacientes que fallecieron o precisaron trasplante aquéllos que no recuperaron la función sistólica ( $p = 0,203$ ).

Entre los 4 pacientes que normalizaron la FEVI en la serie de pacientes isquémicos tampoco se registró el evento combinado frente al 49,1% (57 p) de pacientes con FEVI deprimida que sufrieron algún evento durante el estudio ( $p = 0,073$ ). Por tanto, no hubo ingresos entre los pacientes con FEVI normalizada vs el 31,8% (36 p) de individuos que ingresaron entre aquéllos con FEVI por debajo de los límites normales ( $p = 0,235$ ).

El GF de la NYHA al final del seguimiento también fue mejor que entre los pacientes que normalizaron la FEVI. Al final del estudio, el porcentaje de pacientes que se encontraba en GF I en el grupo que presentó una FEVI normalizada y entre los pacientes con disfunción ventricular sostenida fue respectivamente del 50,0% (2 p) vs el 19,0% (22 p); en GF II del 50% (2 p) vs 50% (58 p); en GF III del 0,0% (0 p) vs 27,6% (32 p) y en GF IV del 0,0% vs 3,4% (4 p) ( $p = 0,376$ ).

### **d.3 Factores relacionados con la normalización de la FEVI en MCD isquémica**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las características de los pacientes que normalizaron la función sistólica con respecto a los que no lo hicieron. Esta falta de diferencias significativas también se debió probablemente al escaso número de pacientes en el grupo de normalización de la FEVI.

Por este motivo, no fue posible encontrar un modelo que permitiera predecir la normalización de la función sistólica en la serie de pacientes con MCD isquémica.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 5. DISCUSIÓN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## 5.1 Importancia de la enfermedad

La prevalencia y el pronóstico a largo plazo de la IC han ido cambiando en los últimos tiempos. La mayoría de estudios poblacionales apuntan a un aumento de la incidencia de la IC hasta la primera parte de la década de los noventa, con una tendencia a la disminución de la incidencia posterior.<sup>4-7</sup> Sin embargo, es preocupante el hecho de que, según apuntan varios estudios, continúa habiendo un aumento de la incidencia de IC entre los grupos poblacionales de edades más jóvenes<sup>32-33</sup> lo cual supondría una mayor merma en años potenciales de vida perdidos y un importante aumento del coste sanitario a medio y largo plazo.

No obstante, a pesar de la tendencia en la disminución de la incidencia de IC, la prevalencia de la enfermedad sigue siendo muy elevada y, aunque las tasas de hospitalización por IC ajustadas por edad también están descendiendo, el número global de ingresos por IC está en aumento, con el consiguiente incremento del gasto sanitario – ya que las hospitalizaciones suponen el mayor coste económico en esta enfermedad-. Este aumento en el número total de hospitalizaciones se puede atribuir en parte al envejecimiento poblacional y al aumento de la supervivencia de los pacientes con IC.<sup>34,87</sup>

Las tasas de mortalidad por IC, que descendieron tras la introducción de terapias para el tratamiento específico de la patología – betabloqueantes, IECAs/ARA-II... - y de la mejoría en el tratamiento de otras enfermedades concomitantes,<sup>7,32,75</sup> parecen haberse estancado en las últimas décadas,<sup>33</sup> detectándose incluso una tendencia al aumento de la mortalidad global secundaria a IC.<sup>6</sup> Así, la IC continúa teniendo un pronóstico sombrío<sup>6-7,32,36,75</sup> siendo no sólo la primera causa de mortalidad en la población occidental, sino también la primera causa de años potenciales de vida

perdidos, incluso por delante de otras enfermedades tan prevalentes y devastadoras como el cáncer.<sup>1</sup>

Por tanto, la IC constituye un problema sanitario de primer orden tanto en términos de morbimortalidad como en cuanto a costes económicos.

En este contexto es fundamental el desarrollo de estrategias clínicas que permitan estratificar a los pacientes con IC según su pronóstico para poder optimizar el tratamiento médico, con dispositivos y quirúrgico que reciben. Por un lado, se evitaría así morbilidad derivada de la aplicación de tratamientos agresivos que resultarían innecesarios en pacientes con buen pronóstico, permitiendo el ahorro de los costes derivados de estos tratamientos y pudiendo dirigirse los recursos disponibles a los pacientes con menor probabilidad de recuperación con la terapia estándar.

## **5.2 Implicaciones del remodelado inverso del VI**

El RI del VI supone en muchos aspectos una recuperación en la estructura y funcionalidad de los corazones patológicos. Este retorno a la normalidad ocurre a diversos niveles – molecular, celular e intersticial - si bien algunos cambios maladaptativos sufridos durante el periodo de remodelado cardiaco parecen persistir tras el RI.<sup>40-43,53</sup>

El RI cardiaco se ha relacionado con una mejoría en el pronóstico de los pacientes, convirtiéndose en muchos casos en los últimos tiempos en un objetivo deseado para las terapias destinadas al tratamiento de la IC. A este respecto, demostrar fehacientemente la asociación entre la evolución clínica de los pacientes con MCD y el desarrollo de RI podría permitir que este último se empleara como un *end point*

subrogado en los ensayos clínicos para los tratamientos en la MCD. Esto posibilitaría abaratar costes en estos estudios – ya que los ensayos que miden diferencias en mortalidad tienen un coste muy elevado - y como consecuencia sería factible llevar a cabo un mayor número de ensayos para testar tratamientos en IC con FEVI deprimida, lo que podría conllevar, en última instancia, un desarrollo de un mayor número de terapias para los pacientes con MCD.

Para algunas etiologías, el RI se observa con cierta frecuencia tras la retirada del agente etiológico causante o bien de manera espontánea - p ej en taquimiocardiopatía,<sup>68</sup> hipertiroidismo,<sup>72-73</sup> MCD de causa enólica,<sup>75-77</sup> miocarditis,<sup>78-81</sup> o miocardiopatía periparto<sup>14,83-90</sup> - aunque también se ha demostrado que el RI ocurre como consecuencia de la aplicación de diversas medidas terapéuticas.

El tratamiento que más se ha relacionado con el RI – y también con la mejoría pronóstica - ha sido la administración de fármacos betabloqueantes.<sup>77,109-115</sup> seguidos de la TRC – esta última aplicada en pacientes con retraso significativo de la conducción intraventricular -.<sup>139-145</sup>

La revascularización miocárdica también ha demostrado inducir RI del VI tanto en la isquemia miocárdica aguda - ya sea mediante fibrinólisis<sup>92</sup> o angioplastia primaria<sup>93</sup> - como en MCD isquémica.<sup>95</sup> En los pacientes con MCD isquémica, el grado de RI tras la revascularización se ha asociado fuertemente a la cantidad de miocardio hibernado.<sup>97-98</sup> En cambio, la apertura de la arteria ocluida culpable de un IAM una vez éste está establecido no se relaciona claramente con la aparición de RI y, en cualquier caso, no parece asociarse a mejoría en el pronóstico de los pacientes.<sup>94</sup>

Los fármacos que bloquean el SRRA han mostrado una menor capacidad para inducir RI: el tratamiento con IECAs se ha demostrado útil en la prevención del

remodelado patológico, aunque no se ha probado claramente su capacidad de inducir RI;<sup>121</sup> en cambio, los ARA-II han demostrado una asociación con discretas reducciones de volúmenes de VI y aumentos de la FEVI<sup>130</sup> y los fármacos antialdosterónicos han mostrado en pequeños ensayos que son capaces de inducir RI del VI.<sup>122,135</sup>

De la misma forma, el tratamiento con ivabradina también se ha asociado con el desarrollo de RI del VI, aunque con unos resultados bastante más modestos que los observados en tratamiento con betabloqueantes o CRT.<sup>138</sup>

En pacientes con MCD y SAHOS, el tratamiento con CPAP se ha relacionado asimismo en varios pequeños estudios con la inducción de RI del VI durante el seguimiento.<sup>154-156</sup>

El implante del dispositivo CorCap – una malla no restrictiva colocada quirúrgicamente en superficie del corazón - provocó importantes reducciones volumétricas, especialmente cuando se asoció a reparación de la válvula mitral con insuficiencia funcional, aunque no produjo beneficio alguno en cuanto a la mortalidad.<sup>157</sup> De la misma manera, la ventriculoplastia en pacientes isquémicos<sup>158</sup> y la plastia de Batista<sup>159</sup> asociaron reducciones volumétricas que tampoco conllevaron beneficios en el pronóstico. Los hallazgos de estos estudios son relevantes ya que permiten concluir que la sola reducción en los volúmenes ventriculares no implica una mejoría pronóstica en los pacientes con MCD.

Mención aparte merece el tratamiento con asistencias ventriculares, que en los últimos tiempos se está empleando como terapia de destino en pacientes seleccionados con MCD grave que no son candidatos a trasplante cardiaco. Se ha demostrado que los pacientes con asistencia ventricular pueden desarrollar un importante RI, aunque el mantenimiento del mismo tras la retirada de los dispositivos se ha objetivado en la

mayoría de las series sólo en pequeños porcentajes de pacientes<sup>148-150</sup> si bien en algunos casos de MCD no isquémica – especialmente aquéllas con causadas por factores etiológicos reversibles - podría persistir la recuperación miocárdica.<sup>151</sup>

Los estudios que hasta la fecha se han centrado en el estudio del desarrollo de RI no son muchos y tienen importantes limitaciones ya que, los que tuvieron un seguimiento clínico a largo plazo, incluyeron un escaso número de pacientes, no administraron la totalidad del arsenal terapéutico del que se dispone actualmente o bien recogieron datos ecocardiográficos sólo a corto plazo.<sup>9-22</sup> Además, en algunos de estos estudios no se pudo calcular la incidencia de RI del VI ni compararse su pronóstico con el de los pacientes con FEVI deprimida de manera persistente ya que el seguimiento se hizo sólo sobre pacientes que ya habían desarrollado RI.<sup>23-26</sup>

### **5.3 Incidencia de remodelado inverso sostenido del VI**

El primer hallazgo relevante en nuestro estudio es que el RI ocurrió en el 57,6% de la serie de pacientes con MCD recibiendo tratamiento óptimo a largo plazo.

En los estudios que han analizado la incidencia de RI hasta la fecha, ésta ha oscilado entre el 19-88%.<sup>9-22</sup> Esta gran variabilidad entre los distintos estudios se debe a la gran heterogeneidad de los mismos. Por un lado, las características de las poblaciones incluidas en estos trabajos son muy diferentes entre sí, tanto con respecto a la edad de los individuos como a la etiología de la disfunción ventricular – es conocido que ciertas etiologías tienen pronósticos más benignos que otras -. Los periodos de seguimiento medio son también muy variables, oscilando entre los 12 y los 118 meses. Por otra parte, el tratamiento que recibieron los pacientes fue muy dispar ya que en algunos estudios los pacientes sólo recibieron tratamiento médico estándar mientras que en

otros se emplearon dispositivos – DAI, TRC, balón de contrapulsación, asistencias ventriculares - y también se administró tratamiento inotropeo iv. Los criterios para definir la presencia de RI fueron asimismo distintos ya que, como en nuestro caso, algunos estudios sólo emplean criterios de mejoría de FEVI, otros únicamente utilizaron en la definición criterios de reducción de volúmenes – DTDVI, DTSVI o ambos - y en otros casos se empleó una combinación de ambos. Además, incluso cuando se utilizó el mismo criterio, los distintos estudios emplearon diferentes puntos de corte para la definición de RI.

No obstante y salvando las dificultades para la realización de comparaciones, la incidencia de RI encontrada en nuestra serie está entre las más elevadas de las que se han descrito hasta ahora en la literatura.

Esto puede atribuirse en parte al alto porcentaje de pacientes que recibían tratamiento óptimo, tanto médico como con dispositivos - más del 95% de la población recibía betabloqueantes e IECAS/ARA-II, a más de la mitad de los pacientes se implantó un DAI y casi un tercio de los pacientes recibió TRC - así como al largo tiempo de seguimiento, que permitió un mayor periodo para el desarrollo de los cambios estructurales necesarios que implica el RI. De hecho, en nuestra serie el RI ocurrió desde el inicio hasta el final del seguimiento siendo el tiempo medio hasta la última mejoría observada en la FEVI de  $27,75 \pm 25,91$  meses, oscilando entre 1 y 109 meses.

Entre los trabajos citados anteriormente, sólo los estudios IMAC-2 y el llevado a cabo por Matsumoto et al registraron una incidencia de RI superior a la documentada en nuestra serie. En el estudio IMAC-2 parece claro que el alto porcentaje de pacientes con RI - 70% - se debe a las características de basales de la población, ya que se incluyeron

pacientes jóvenes - con una edad media de 45 años -, con escasas comorbilidades – ya que se excluyeron pacientes con DM tipo 2, HTA no controlada, enolismo o enfermedades sistémicas graves- y con MCD idiopática de reciente comienzo - < 6 meses - entre las que muy probable existiría un alto porcentaje de MCD de etiologías reversibles de manera espontánea.<sup>13</sup> En el estudio dirigido por Matsumoto et al la población es más similar a la de nuestra serie, con una edad media de 68 años, aunque el porcentaje de isquémicos - 14% - fue bastante inferior al de nuestra serie - 31% -. En cambio, todos los pacientes fueron tratados con TRC inmediatamente antes del inicio del seguimiento y los criterios para la definición de RI se basaron estrictamente en cambios en el VTDVI - reducción del VTDVI  $\geq$  15% - lo cual pudo favorecer el aumento en la incidencia de RI que se describe en este estudio.<sup>21</sup>

Por otro lado también cabe destacar que otros estudios emplearon criterios claramente más estrictos que el nuestro para definir la presencia de RI: en estudio llevado a cabo por Cicoira et al se consideró que hubo RI cuando la FEVI fue  $\geq$  45%, aunque la incidencia de RI en esta serie fue bastante baja - 19% - siendo incluso inferior al porcentaje de pacientes que normalizaron la FEVI en nuestra serie - 20% -.<sup>10</sup> En los estudios llevados a cabo por Bieteker et al y Zou et al, el criterio para definir el RI fue muy estricto - una FEVI final  $\geq$  50% - si bien la población de estos estudios tenía etiologías de MCD que se considera tienen un mejor pronóstico – MCD periparto y MCD idiopática de reciente comienzo respectivamente - siendo además los pacientes jóvenes en ambas series.

#### 5.4 Factores relacionados con el desarrollo de remodelado inverso sostenido

En nuestra serie los factores que se relacionaron de manera independiente con el desarrollo de RI sostenido del VI fueron un menor número de arterias con enfermedad coronaria severa, una clase funcional de la NYHA menos avanzada al final del estudio, un menor grado de regurgitación mitral al final del periodo de seguimiento y un mayor tiempo transcurrido hasta el evento combinado - muerte, trasplante o ingreso por IC -. (Tabla 11) Estos factores constituyeron un modelo que permitió identificar al 83% de los pacientes con desarrollo de RI sostenido. (Figura 4)

Como se ha mencionado previamente, el hecho de ser capaces de identificar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar RI sostenido del VI puede ayudar a diferenciar pacientes que con una alta probabilidad mejorarán su función cardiaca con tratamiento médico estándar de aquéllos pacientes que seguramente necesitarán seguimiento clínico más estrecho, tratamiento médico más agresivo, implante de dispositivos o incluso trasplante cardiaco.

Al igual que el nuestro, otros estudios han tratado de determinar factores relacionados con la aparición de RI del VI. Estos trabajos describieron los siguientes factores: sexo femenino, raza blanca, historia de HTA y TAS más elevada al inicio del seguimiento, etiología no isquémica, ausencia de IAM previo, menor duración de los síntomas de IC, GF de la NYHA menos avanzado, ausencia de BRIHH, QRS de menor duración, creatinina sérica menos elevada, sodio sérico más elevado, menor NT-proBNP, mayor FEVI y menor dilatación del VI en situación basal, menor regurgitación mitral final, menor presión capilar pulmonar, menor extensión de realce tardío de gadolinio, tratamiento con betabloqueantes y ausencia de tratamiento con digoxina.<sup>9-18,22</sup>



Nuestros hallazgos son concordantes con los descritos previamente, y ofrecen un modelo simple para identificar a los pacientes que desarrollarán RI de manera sostenida, empleando variables clínicas sencillas, utilizadas en la práctica clínica habitual.

Por otro lado cabe mencionar que la historia de HTA ha aparecido repetidamente en varios estudios como predictor de RI aunque, en nuestro estudio, no encontramos diferencias en la prevalencia de HTA entre los pacientes con y sin RI, incluso en el análisis univariante. Se ha argumentado que una mayor presión arterial basal podría ayudar a pautar mayores dosis de betabloqueantes e IECAs/ARA-II, permitiendo alcanzar las dosis objetivo. El amplio uso de estas drogas en nuestra serie, lentamente tituladas durante un largo periodo de tiempo junto con el empleo de otros tratamientos que no afectan a la presión arterial tales como ivabradina y sobre todo TRC, podrían haber diluido las diferencias en RI alcanzadas gracias a los betabloqueantes e IECAs/ARA-II.

También el BRIHH apareció en varios trabajos como un factor negativo para el desarrollo de RI, ya que implica un estadio de la patología más avanzado junto con disincronía del VI. En nuestra serie el BRIHH no se relacionó en el análisis multivariante con el desarrollo de RI, lo que pudo deberse a que el implante de TRC – se resincronizaron más de tres quintas partes de los pacientes con BRIHH – neutralizara los efectos negativos del BRIHH.

## **5.5 Pronóstico a largo plazo y relación con el desarrollo de remodelado inverso sostenido del VI**

### **○ Evento principal**

El evento principal – muerte y trasplante cardiaco - ocurrió en la cuarta parte - 25,1% - del global de la serie de pacientes con MCD durante los más de 4 años de seguimiento medio.

Estos datos están lejos de las tasas de mortalidad que ofrecen los grandes registros: el estudio Framingham situó la mortalidad a 5 años en el periodo entre 1990 y 1999 en el 57% para varones y el 45% para mujeres,<sup>4</sup> cifras similares a las del registro sueco que, entre 1988 y 2004, estimó la mortalidad a 5 años para pacientes con IC en el 59%.<sup>1</sup> También con datos del registro sueco se calculó una mortalidad anual para IC en el año 2000 que osciló entre el 4-5% en pacientes entre 45-54 años y el 14-15% en individuos de 75-84 años.<sup>5</sup> Otra estimación de la mortalidad anual a partir de los asegurados de Medicare en EEUU en pacientes mayores de 65 años fue del 27,5%.<sup>32</sup> En la extensión del estudio ALLHAT, que finalizó en 2006, también se registraron unas altas tasas de mortalidad que se situaron entre el 83 y 87% a los 10 años en los diferentes grupos de tratamiento.<sup>36</sup> La mortalidad en el registro español de pacientes ambulatorios seguidos en Unidades de IC BADAPIC osciló entre el 27% para varones y el 30% para mujeres en los 3,3 años de seguimiento medio.<sup>35</sup>

De nuevo es difícil establecer comparaciones entre los diferentes estudios ya que la mortalidad es muy susceptible de variar según los rangos de edad y las estimaciones poblacionales pueden ser más o menos precisas. Sin embargo, y a pesar de que la población que se sigue en la consulta monográfica de IC puede estar algo seleccionada – los pacientes más añosos y con múltiples comorbilidades también pueden ser seguidos

por otras especialidades como Medicina Interna - parece que estamos bastante lejos de los datos de mortalidad ofrecidos por los registros nacionales. De hecho, la mortalidad anual para nuestra serie estaría en torno al 6%, sólo próxima a los datos que proporcionó el registro sueco para pacientes menores de 55 años, un perfil mucho más favorable que el de nuestra población.<sup>5</sup> Pero incluso la mortalidad observada en nuestra serie es significativamente inferior a la objetivada en el registro BADAPIC, con una serie más parecida la que se incluye en nuestro estudio, ya que también se analizaron pacientes seguidos en ambulatoriamente en Unidades especializadas en IC, con una edad media similar a la de nuestros pacientes. No obstante la comparación directa no es posible ya que también hubo diferencias importantes entre las poblaciones de estudio puesto que en el registro BADAPIC se incluyó un tercio de pacientes con FEVI preservada y la etiología isquémica fue ligeramente más prevalente - 40% de pacientes isquémicos -. Al incluir un importante número de pacientes con FEVI preservada - que tienen unos estándares de tratamiento diferentes a los de los pacientes con FEVI reducida - es difícil saber si las diferencias en mortalidad pueden ser atribuidas a disparidad en el tratamiento médico. Tampoco es posible comparar la terapia con dispositivos ya que no se publicaron datos a este respecto en el registro BADAPIC.<sup>35</sup>

Así, probablemente la mejoría pronóstica no se deba exclusivamente a una posible selección de los pacientes que se siguen en las Unidades de IC sino que es factible que también responda a cierta mejoría real en el pronóstico derivada de la introducción de nuevos tratamientos así como del seguimiento estrecho por personal experto en este campo.

En cualquier caso, los datos obtenidos nos permiten una estimación del pronóstico actual a largo plazo de los pacientes con MCD que se siguen en las Unidades de IC.

No obstante, teniendo en cuenta el desarrollo de RI sostenido del VI podríamos aproximarnos mucho mejor al pronóstico de los pacientes con MCD: los pacientes que no desarrollaron RI tuvieron una probabilidad de sufrir eventos mayores casi 4 veces superior (HR 3,70) a la de los pacientes con RI (43,3% vs 11,7%) siendo las diferencias entre estos grupos estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). (Figura 5).

Se observó una mejoría similar en la supervivencia de los pacientes con RI en el amplio grupo de pacientes estudiados por Basuray et al en el que se comparó el pronóstico de 176 pacientes con FEVI recuperada - MCD con FEVI deprimida previa que había superado el 50% tras desarrollar RI - vs 1523 pacientes con MCD con FEVI deprimida de manera persistente. Tras un seguimiento medio de 3,6 años se observó un aumento de la probabilidad de muerte o trasplante en el grupo de pacientes que continuaron con FEVI deprimida con una HR de 4,1.<sup>25</sup> Resultados algo más dispares a los nuestros fueron los publicados por Merlo et al, que estudiaron 242 pacientes con MCD idiopática, encontrando un incremento en la probabilidad de mortalidad en los pacientes sin RI con una HR de 2,42 en relación con los pacientes con RI.<sup>12</sup>

También en el estudio llevado a cabo por De Groote et al la mortalidad para los pacientes con RI - 10% de mortalidad a los 5 años - es similar a la que se observa en nuestro trabajo.<sup>26</sup>

Incluso mejores resultados comparativos sobre la incidencia de eventos mayores entre pacientes con y sin RI fueron publicados por Steimle et al –con una incidencia de mortalidad y trasplante del 0% vs 94% - y por Cicoira et al – con una incidencia de eventos mayores del 0% vs 27% -. Cabe destacar que en ambos casos se trató de pacientes con MCD idiopática y que, como se comentará más adelante, los resultados son comparables a los obtenidos en el subgrupo de MCD idiopática de nuestra serie.<sup>9-10</sup>

Sin embargo nuestros hallazgos discrepan de los encontrados por Cioffi et al y Zou et al, que no encontraron diferencias pronósticas significativas entre los pacientes con y sin RI – aunque sí hubo en ambos casos una tendencia a la disminución de eventos en los pacientes con RI -. Es posible argumentar para explicar estas diferencias que en estudio de Cioffi et al el seguimiento clínico fue corto - 12 meses - y que en el trabajo llevado a cabo por Zou et al se incluyeron pacientes jóvenes con MCD idiopática de menos de 6 meses de evolución, por lo que esta población tendría un pronóstico más benigno con un número de eventos más reducido, por lo que sería más difícil en ambos casos encontrar diferencias significativas en cuanto a mortalidad.<sup>11,17</sup>

- **Evento combinado, ingresos por IC y evolución sintomática en pacientes con remodelado inverso sostenido del VI**

El evento combinado ocurrió en el conjunto de la serie en el 37,7% de los pacientes con MCD en los 4,2 años de seguimiento medio.

En este caso, la supervivencia libre de eventos en nuestra serie fue muy similar a la objetivada en el anteriormente mencionado registro BADAPIC que registró una tasa de muerte o ingresos por IC del 27,9% en 3,3 años de seguimiento medio. No obstante ya se ha señalado que las diferencias en las características poblacionales, pero también en este caso las diferencias en la definición de ingreso por IC – en nuestro trabajo consideramos como ingreso cualquier descompensación de IC que requirió administración de diurético iv -, impiden una comparación directa de ambos estudios.<sup>35</sup>

Comparando la incidencia del evento combinado en nuestra serie según la mejoría en la función sistólica, encontramos diferencias importantes entre ambos grupos, teniendo los pacientes sin RI una probabilidad más de 3 veces mayor (HR 3,37) de

sufrir algún evento durante los más de 4 años que duró el estudio (63,4% vs 18,8%;  $p < 0,001$ ). (Figura 7)

Por tanto, la posibilidad de ingresar por una descompensación de IC también fue bastante más alta entre aquéllos pacientes que continuaron con FEVI deprimida, con una HR de 4,03 con respecto a los pacientes con RI (41,5% vs 10,3%) ( $p < 0,001$ ).

De nuevo comparando nuestros resultados con los del estudio llevado a cabo por Basuray et al encontramos hallazgos parecidos en cuanto a que se produjo una reducción de la probabilidad de hospitalización por IC entre los pacientes con FEVI deprimida y los pacientes con FEVI recuperada. No obstante, en nuestra serie la probabilidad de ingreso por IC fue menor comparativamente entre los pacientes con y sin RI, ya que la HR para ingreso por IC fue de 2,0 en pacientes con FEVI deprimida en el estudio de Basuray et al mientras que en nuestra serie la HR para este grupo de pacientes fue de 4,03.<sup>25</sup>

La evolución sintomática medida mediante el GF de la NYHA fue también bastante más favorable entre los pacientes con RI sostenido: al final del seguimiento el 40,8% de los pacientes con FEVI deprimida presentaban un GF avanzado final mientras que sólo el 8,1% de los pacientes con RI tenían síntomas severos - GF III-IV de la NYHA - (HR 5,03;  $p < 0,001$ ). (Figura 8)

Como en el nuestro, en la mayoría de los estudios publicados el RI también se asoció con una menor severidad de los síntomas de IC medidos por el GF de la NYHA.<sup>9-13</sup> En cambio nuestros resultados contradijeron a los encontrados por Foley et al, que no encontraron diferencias clínicas al final del seguimiento entre los pacientes con y sin RI del VI.<sup>20</sup>

Por tanto, los pacientes con RI sostenido del VI constituyeron, según nuestros hallazgos y los de la mayoría de los estudios llevados a cabo sobre el tema, un grupo de pacientes con un pronóstico mucho más favorable, con diferencias significativas en los eventos clínicos y en la sintomatología a largo plazo en comparación con los pacientes que no desarrollaron RI.

- **Remodelado inverso sostenido del VI como factor determinante del pronóstico a largo plazo en MCD**

En el mejor modelo pronóstico en la serie de pacientes con MCD, tanto el desarrollo de RI del VI hasta alcanzar una FEVI > 40% al final del seguimiento como un menor tiempo transcurrido hasta alcanzar el RI, fueron factores independientes relacionados con la aparición del evento combinado.

Estos dos factores junto con la presencia de DL, el GF de la NYHA final y la presencia de IRC e HTP severa permitieron identificar correctamente a los pacientes que sufrieron el evento combinado en el 84% de los casos. (Tabla 16) (Figura 10)

Así, este modelo subraya la importancia del desarrollo de RI sostenido y de la rapidez para alcanzar el mismo ya que ambos aparecieron como factores determinantes e independientes del resto de variables en la evolución pronóstica de los pacientes con MCD.

Además se puede extraer de este modelo la necesidad de una monitorización estrecha de la función sistólica ya que, como se ha apuntado anteriormente, el tiempo hasta la aparición de RI constituyó un elemento a tener en cuenta en el pronóstico de los pacientes. Por consiguiente, conocer la aparición de RI de manera precoz nos permitiría distinguir a un subgrupo de pacientes que probablemente no necesitaría terapias

agresivas ni una monitorización clínica tan estrecha como aquéllos en los que persistiera la disfunción sistólica.

## **5.6 FEVI como estimador del remodelado inverso**

En nuestro estudio hemos usado la FEVI para establecer la presencia de RI del VI ya que se trata, con diferencia, del parámetro más ampliamente empleado en la práctica clínica para medir la función ventricular debido a su fácil interpretación, universal para todos los pacientes, independientemente de variables como la talla o el peso del individuo.

Además, la FEVI es un parámetro que ya se ha relacionado estrechamente en otros estudios con el pronóstico de los pacientes con MCD. Por ejemplo en el metaanálisis llevado a cabo por Kramer et al, que incluyó casi 20000 pacientes con MCD, la FEVI fue el parámetro que más fuertemente se relacionó con el pronóstico, encontrándose además una relación lineal entre el aumento de la FEVI y la reducción de la mortalidad.<sup>24</sup> Asimismo otros estudios como el llevado a cabo por Moreo et al mostraron que las mediciones seriadas en la FEVI constituyeron el mejor marcador para determinar el pronóstico en pacientes con FEVI deprimida.<sup>163</sup>

De la misma manera, en nuestro estudio, tanto la mejoría de la FEVI como un menor tiempo hasta conseguirla se relacionaron de forma independiente con el pronóstico de los pacientes.

Además cabe tener en cuenta que se ha comprobado que las reducciones de volúmenes ventriculares que se obtuvieron en varios tratamientos para la MCD – dispositivo CorCap y plastia ventricular izquierda - no se relacionaron con mejorías en



el pronóstico<sup>157-159</sup> lo cual advirtió que las reducciones de volúmenes por sí solas pueden no ser un buen indicador de RI.

### **5.7 Normalización de la función sistólica del VI a largo plazo en MCD**

Una quinta parte (20,2%) de los pacientes con MCD en nuestra serie consiguieron la normalización de la FEVI al final del seguimiento. El pronóstico de estos pacientes fue bastante mejor que el del global de la serie, también superior al conjunto de pacientes con RI.

Al comparar la incidencia de eventos entre los pacientes que no normalizaron la FEVI a largo plazo y los que sí lo hicieron observamos que la probabilidad de que ocurriera el evento principal – muerte o trasplante - entre los pacientes que no normalizaron la función sistólica a largo plazo fue unas 6 veces mayor (HR 5,90; 30,1% vs 5,1%;  $p < 0,001$ ) (Figura 11); la probabilidad del evento combinado fue 5 veces más alta (HR 5,00; 45,0% vs 9,0%;  $p < 0,001$ ) (Figura 12) y la de hospitalización por IC fue también unas 5 veces superior (HR 5,43; 27,7% vs 5,1%;  $p < 0,001$ ). En cuanto a la evolución sintomática, la probabilidad de que los pacientes se encontraran con síntomas severos al final del seguimiento fue 4 veces mayor entre los pacientes sin normalización de la FEVI en comparación con los que sí la normalizaron (HR 4,04; 25,9% vs 6,4%;  $p < 0,001$ ). (Figura 14)

Esta mejoría pronóstica sustancial entre los pacientes con normalización de la FEVI – mejoría superior a la observada en los pacientes con RI - apoya la teoría de que la normalización persistente de la función sistólica representa el máximo grado de RI del VI y de que debería establecerse como uno de los objetivos principales a alcanzar en la evolución clínica de los pacientes con MCD.

No obstante, con las terapias disponibles en la actualidad, sabemos que no es posible alcanzar este nivel de recuperación miocárdica en todos los pacientes. Por ello, sería recomendable conocer de antemano en qué pacientes va a ser más probable el logro de la normalización de la FEVI para identificar lo más precozmente posible a este subgrupo de pacientes que, como hemos visto, tienen un pronóstico mucho más benigno.

Según el modelo que en nuestra serie permitió clasificar correctamente al 84% de los pacientes que normalizaron la FEVI (Figura 15), el perfil del paciente con una alta probabilidad de restauración de la función sistólica sería una mujer, con un GF de la NYHA no avanzado durante el seguimiento, sin FA, con arterias coronarias sin lesiones, sin regurgitación mitral significativa durante el seguimiento y que no sufriera eventos de manera precoz. (Tabla 18)

## **5.8 Miocardiopatía dilatada idiopática**

### **○ Remodelado inverso en MCD idiopática**

La incidencia de RI entre los pacientes con MCD idiopática fue elevada, alcanzando el 61,4% durante el periodo de seguimiento. Aunque el porcentaje de pacientes con RI fue superior al objetivado entre los pacientes de otras etiologías (55,7%), las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,168$ )

La incidencia de RI encontrada en otros estudios que incluyeron exclusivamente pacientes con MCD idiopática osciló entre el 19 y el 70%.<sup>9-10,12-13,17-19</sup> Al comparar estos datos con los observados en nuestra serie, solo la incidencia de RI descrita en el estudio IMAC-2 (70%) es superior a la que encontramos en nuestro trabajo. Es probable que el alto porcentaje de RI en el estudio IMAC-2 se relacione con que en este estudio

el diagnóstico de la MCD había sido reciente (< 6 meses) por lo que probablemente hubiera un mayor número de pacientes con MCD de causas reversibles.<sup>13</sup>

Sin embargo, tal y como se ha comentado previamente, las dificultades para comparar estos estudios son numerosas, debido a la disparidad de las características basales de la población, tratamientos recibidos, tiempo de seguimiento y criterios para la definición de RI.

- **Factores relacionados con el desarrollo de remodelado inverso del VI en MCD idiopática**

Los factores que se relacionaron de manera independiente la aparición de RI sostenido en MCD idiopática fueron el diagnóstico de HTA, la ausencia de BRIHH, un GF de la NYHA no avanzado al final del seguimiento, la mejoría del GF a lo largo del seguimiento así como la ausencia de regurgitación mitral significativa y de eventos durante el seguimiento. (Tabla 17)

Estos hallazgos son concordantes con los factores que se relacionaron con el desarrollo de RI descritos en otros estudios<sup>9-15,17-18,22</sup> y permiten además estimar de manera bastante acertada el desarrollo de RI en los pacientes con MCD idiopática, ya que este modelo permitió discriminar de manera correcta el desarrollo de remodelado inverso en el 93% de los pacientes con MCD en base a criterios clínicos utilizados habitualmente en la práctica clínica diaria. (Figura 17)

Es posible que la alta capacidad de discriminación de este modelo - mayor que la del modelo obtenido para identificar a los pacientes con RI sostenido en el global de la serie - se deba a que, al tener todos los pacientes la misma etiología de MCD, se trate de una población más homogénea y con un comportamiento más uniforme para el desarrollo de RI.

- **Pronóstico a largo plazo en pacientes con MCD idiopática y relación con el remodelado inverso sostenido del VI**

En la serie de pacientes con MCD idiopática, cerca de una quinta parte (18,2%) falleció o fue trasplantada durante el periodo del estudio. Una proporción similar (20,5%) sufrió algún ingreso y cerca de un tercio (31,8%) tuvo algún tipo de evento – muerte, trasplante o ingreso por IC - durante el seguimiento. En cuanto a los síntomas de IC, de nuevo casi una quinta parte (18,9%) tuvo síntomas severos - GF III-IV de la NYHA - al finalizar el seguimiento,

En comparación con el resto de la serie, el pronóstico de los pacientes con MCD idiopática fue en general algo mejor que el de los pacientes con MCD de otras etiologías, si bien sólo se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de eventos mayores, siendo la HR para muerte o trasplante de 1,52 para los pacientes con MCD de etiología no idiopática (28,6% vs 18,2%;  $p = 0,016$ ). No hubo diferencias significativas en cuanto al evento combinado, ingresos por IC o GF de la NYHA.

En cambio, el pronóstico sí fue claramente superior en todos los aspectos medidos en los pacientes con MCD idiopática que desarrollaron RI del VI en comparación con los que no lo hicieron. Para los pacientes sin RI, la HR de sufrir un evento mayor fue de 6,02 (37,3% vs 6,2%;  $p < 0,001$ ). (Figura 19); la HR de sufrir el evento combinado, de 3,97 (58,8% vs 14,8%;  $p < 0,001$ ) (Figura 18) y la HR de hospitalización por IC de 4,6 (39,7% vs 8,6%;  $p < 0,001$ ). Mayor incluso fue la diferencia entre la probabilidad de presentar síntomas severos de IC al final del seguimiento entre los pacientes sin RI, con una HR de 8,39 en comparación con los que sí alcanzaron RI (41,1% vs 4,9%;  $p < 0,001$ ).

Así, podemos concluir que los pacientes con MCD idiopática tuvieron un pronóstico algo mejor que los pacientes con MCD de otras etiologías, pero fue el desarrollo RI sostenido del VI lo que realmente marcó una diferencia significativa en el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

- **Factores pronósticos a largo plazo en MCD idiopática**

El mejor modelo en nuestra serie para identificar a los pacientes con ausencia de eventos a largo plazo en MCD dilatada idiopática incluyó una edad más joven, el sexo femenino, un GF de la NYHA no avanzado durante el seguimiento, la ausencia de HTP significativa y una mayor FEVI a largo plazo. De nuevo este modelo clasificó en base a estos factores de manera correcta a un muy alto porcentaje de los pacientes (89%) a la hora de predecir el pronóstico a largo plazo de los mismos. (Figura 23)

Como en el modelo pronóstico del global de la serie, la función sistólica al final del seguimiento volvió a aparecer como factor relacionado de manera independiente con los eventos: por tanto el RI fue también uno de los determinantes principales del pronóstico de los pacientes con MCD idiopática.

- **Normalización de la FEVI en MCD idiopática: recuperación miocárdica**

Se ha descrito que la normalización sostenida de la FEVI en pacientes con MCD no isquémica puede corresponderse con una vuelta a la normalidad de la estructura cardíaca, lo cual conllevaría un excelente pronóstico, libre de eventos y de síntomas de fracaso cardíaco.<sup>42</sup>

La mejoría de la FEVI hasta alcanzar valores normales ocurrió en una quinta parte (19,7%) de los pacientes con MCD idiopática.

- **Pronóstico de los pacientes con recuperación miocárdica en MCD idiopática**

El pronóstico del conjunto de pacientes con MCD idiopática que normalizó la FEVI de manera sostenida fue excelente: no hubo ningún evento mayor durante el seguimiento en comparación con el 22,6% de pacientes que falleció o precisó trasplante cardiaco entre los pacientes con FEVI deprimida final ( $p = 0,003$ ). (Figura 24).

Del mismo modo, el evento combinado ocurrió en un solo paciente (3,8%) entre los pacientes con recuperación miocárdica frente al 38,7% de pacientes que sufrieron algún evento entre los que no normalizaron la FEVI, lo que supuso una HR de 10,18 para el evento combinado en este último grupo con respecto al primero ( $p < 0,001$ ). (Figura 25)

Por tanto, fue un único paciente el que sufrió una hospitalización entre los individuos que desarrollaron recuperación miocárdica y merece la pena destacar que este ingreso ocurrió precozmente al inicio del seguimiento, antes de que se produjera la normalización de la FEVI. En cambio, casi una cuarta parte de los pacientes sin recuperación miocárdica (24,5%) sufrieron algún ingreso por IC o, lo que es lo mismo, tuvieron una probabilidad de ingresar casi 7 veces mayor (HR 6,64) que los pacientes con FEVI normalizada de manera sostenida ( $p = 0,012$ ).

La mejoría sintomática fue también especialmente marcada entre los individuos con y sin recuperación miocárdica, encontrándose en GF avanzado al finalizar el seguimiento respectivamente el 3,8% vs 22,7% por lo que el riesgo de presentar síntomas severos en los pacientes sin recuperación miocárdica fue unas 6 veces mayor (HR 5,97).

Resultados comparables a los nuestros han sido publicados por Steimle et al y por Cicoira et al, que estudiaron la evolución de respectivamente 49 y 98 pacientes con MCD idiopática, presentando los pacientes que alcanzaron una mejoría significativa en la FEVI - hasta se normal o ligeramente deprimida - un muy buen pronóstico, sin eventos mayores durante el seguimiento.<sup>9-10</sup>

Por el contrario en el amplio estudio llevado a cabo por Basuray et al en el que se siguió a 176 pacientes con FEVI recuperada - FEVI > 50% en la inclusión pero que habían tenido previamente MCD con disfunción sistólica significativa -. Aunque el pronóstico fue comparativamente mejor en los pacientes con FEVI recuperada, casi el 20% de estos pacientes falleció o requirió trasplante cardiaco durante el seguimiento. Este estudio iría en contra del concepto de recuperación miocárdica, ya que la normalización de la FEVI no se acompañó de un curso clínico libre de eventos.<sup>25</sup> No obstante hay que subrayar que en este estudio se incluyeron pacientes con múltiples etiologías de MCD – no sólo MCD idiopática -, que no se conoce por cuánto tiempo se mantuvo la FEVI en límites normales y que quizás para hablar de recuperación miocárdica haya que poner el listón de la FEVI para normalidad más alto. En este sentido, en el estudio publicado por de Groote et al con un seguimiento a largo plazo de 174 pacientes con MCD con disfunción ventricular significativa previa y FEVI > 45% en el momento de la inclusión, encontró que una menor FEVI al inicio del seguimiento fue un factor independiente para predecir un nuevo deterioro significativo de la función sistólica en el seguimiento.<sup>26</sup>

Sin embargo, dada la excelente evolución pronóstica de los pacientes con MCD idiopática con normalización de la FEVI en nuestra serie, libre de eventos mayores y prácticamente sin reingresos ni síntomas limitantes de IC, junto con una FEVI que

permaneció dentro de valores normales a largo plazo, consideramos que en este grupo de pacientes es posible hablar de recuperación miocárdica.

- **Factores relacionados con la recuperación miocárdica en MCD idiopática**

Los únicos factores que se relacionaron de manera independiente con la recuperación miocárdica fueron la mejoría del GF durante el seguimiento, el GF de la NYHA al final del seguimiento y la aparición del evento combinado – muerte, trasplante cardiaco u hospitalización por insuficiencia cardíaca -. (Tabla 34)

Este modelo, basándose únicamente en el GF de la NYHA y la aparición de eventos permitió clasificar correctamente al 80% de los pacientes según la existencia de recuperación miocárdica. (Figura 28) Por tanto este modelo destaca otra vez la importante relación del RI con los síntomas de IC y los eventos a largo plazo.

## **5.9 Miocardiopatía dilatada isquémica**

- **Remodelado inverso en MCD isquémica**

El RI sostenido del VI ocurrió en dos quintas partes (40,8%) de los pacientes con MCD isquémica, porcentaje significativamente inferior al registrado en los pacientes con MCD de otras etiologías (65,2%) ( $p < 0,001$ ).

Los factores que se relacionaron de manera independiente con el desarrollo de RI en MCD isquémica fueron un GF de la NYHA menos avanzado al final del seguimiento así como una menor regurgitación mitral final. (Tabla 43)

El modelo integrado por estos dos factores tiene una moderada capacidad para discriminar a los pacientes con RI entre los pacientes isquémicos (76% de clasificación



correcta). (Figura 30). No obstante, se vuelve a poner de manifiesto la relación independiente entre el RI y los síntomas de IC.

- **Pronóstico a largo plazo en pacientes con MCD isquémica y relación con el remodelado inverso sostenido del VI**

En el conjunto de la serie de pacientes con MCD de etiología isquémica, un tercio de los mismos (32,5%) fallecieron o precisaron trasplante durante los más de 4 años de seguimiento medio. También cerca de un tercio (32,5%) de los pacientes isquémicos ingresaron por descompensación de IC y casi la mitad sufrieron algún evento durante el seguimiento (47,5%). Además, algo menos de un tercio de los pacientes con MCD isquémica presentaban un GF de la NYHA avanzado al finalizar el seguimiento (30,0%).

Si comparamos estos datos con los del resto de los pacientes de la serie, observamos que el pronóstico de los pacientes isquémicos es significativamente peor que el de los pacientes con MCD de otras etiologías: para los pacientes isquémicos en relación con el resto de la serie, la HR para muerte o trasplante cardiaco fue de 1,52 (32,5% vs 21,3%;  $p = 0,009$ ) y la HR para sufrir algún evento fue de 1,44 (47,5% vs 33,0%;  $p = 0,003$ ). De manera similar, la probabilidad de sufrir descompensación de IC y de presentar un GF de la NYHA avanzado al final del seguimiento fue mayor entre los pacientes con MCD isquémica, con una HR para sufrir hospitalizaciones de 1,67 (32,5 vs 19,5%;  $p = 0,017$ ) y una HR para presentar síntomas severos de IC de 1,67 (30,0% vs 18,0%;  $p = 0,007$ ).

Por otro lado, comparando el pronóstico de los pacientes isquémicos que desarrollaron RI sostenido con los pacientes con MCD isquémica en los que la FEVI permaneció deprimida, encontramos importantes diferencias pronósticas a favor de los

individuos que mejoraron su función sistólica. La probabilidad de sufrir un evento mayor fue cerca del doble entre los pacientes sin RI con una HR de 1,88 (48,1% vs 25,6%;  $p = 0,015$ ) (Figura 31) y la probabilidad de sufrir el evento combinado – muerte trasplante o ingreso por IC- fue de más del doble en este grupo, siendo la HR 2,24 (55,6% vs 24,8%;  $p < 0,001$ ). (Figura 32) Si comparamos los ingresos por IC entre los pacientes isquémicos en función del RI las diferencias son aún mayores, con una HR de 2,72 para los pacientes sin RI (44,3% vs 16,3%;  $p = 0,001$ ). La probabilidad de encontrarse con síntomas avanzados de IC fue incluso superior entre los pacientes isquémicos sin RI, con una HR de 4,27 en comparación con los pacientes isquémicos con mejoría de la FEVI (43,6% vs 10,2%;  $p = 0,001$ ).

Por tanto el pronóstico de los pacientes isquémicos fue en general peor que el del resto de los pacientes pero el desarrollo de RI sostenido del VI, al igual que en resto de los individuos con MCD, mejoró mucho su curso clínico.

- **Factores pronósticos a largo plazo en MCD isquémica**

El mejor modelo para la predicción del evento combinado entre los pacientes con MCD isquémica estuvo conformado por los siguientes factores: presencia de BRIHH, GF de la NYHA avanzado al final del seguimiento, falta de revascularización completa así como ausencia de regurgitación mitral significativa basal y de toma de fármacos ACO. (Tabla 47)

Este modelo permitió identificar de manera correcta la aparición de eventos en el 90% de los pacientes isquémicos. (Figura 35) En este subgrupo de pacientes la evolución de la FEVI no aparece como factor relacionado independientemente con los eventos, si bien ésta puede haber sido desplazada del modelo por otros factores que, en

los pacientes isquémicos, se relacionan fuertemente con la mejoría de la FEVI como la revascularización completa o la regurgitación mitral.

- **Normalización de la FEVI en MCD isquémica**

La completa normalización de la FEVI en los pacientes con MCD isquémica fue un hallazgo muy infrecuente alcanzándose únicamente en el 3,3% de los pacientes en nuestra serie.

Aunque el pronóstico de estos pacientes fue excelente – no hubo eventos mayores, ingresos por IC ni tampoco síntomas avanzados de IC al finalizar el seguimiento - el escaso número de pacientes con FEVI normalizada no permitió alcanzar diferencias estadísticamente significativas con respecto a ninguno de los aspectos pronósticos.

Del mismo modo e igualmente en probable relación con el reducido número de individuos con normalización de la FEVI entre los pacientes isquémicos, tampoco hubo diferencias significativas entre las características de los pacientes que normalizaron la FEVI y los que no lo hicieron, lo que impidió elaborar un modelo para identificar a los pacientes con recuperación de la función sistólica.

### **5.10 Limitaciones del estudio**

La primera limitación de este trabajo es que se trata de un estudio retrospectivo y realizado en un único centro.

Otra limitación que se deriva del tipo de estudio es que se basa en información obtenida de la práctica clínica real por lo que los datos que no fueron recogidos de manera sistemática en todos los pacientes no pudieron ser utilizados en el análisis. Así, algunos datos que podrían haber sido relevantes como por ejemplo los volúmenes

ventriculares no pudieron ser analizados ya que no estaban disponibles en todos los individuos. Del mismo modo, los péptidos natriuréticos, la cardio-RNM y los tests genéticos tampoco fueron empleados sistemáticamente, por lo que no fueron incluidos en el análisis.

Aunque la recogida de los datos clínicos sí fue llevada a cabo por un único profesional, los estudios ecocardiográficos fueron realizados por dos ecocardiografistas diferentes – ambos integrantes de la Unidad de Ecocardiografía del Hospital Virgen de la Victoria - por lo que, aunque estos datos fueron analizados por profesionales con una amplia experiencia, pudo haber alguna diferencia interobservador.

## 6. CONCLUSIONES



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

- El RI sostenido del VI ocurrió en el 57,6% de los pacientes con MCD recibiendo tratamiento óptimo, el cual conllevó un pronóstico a largo plazo significativamente mejor.
- Un menor número de arterias coronarias con enfermedad severa, un GF de la NYHA menos severo al final del seguimiento y un mayor tiempo transcurrido hasta el primer evento constituyeron un modelo simple para identificar a los pacientes con RI sostenido del VI.
- El RI sostenido del VI así como un menor tiempo para conseguirlo se relacionaron de manera independiente con el pronóstico a largo plazo de los pacientes con MCD.
- Los pacientes con MCD de etiología idiopática que consiguieron una normalización de la FEVI a largo plazo tuvieron un excelente pronóstico, libre de eventos y de síntomas de fracaso cardíaco limitantes, por lo que podríamos hablar de recuperación miocárdica en este subgrupo de pacientes.
- Los pacientes con MCD dilatada de etiología isquémica tuvieron un pronóstico significativamente peor que el de los pacientes con MCD de otras etiologías, si bien la aparición de RI conllevó, al igual que en resto de la serie, una importante mejoría pronóstica.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## 7. BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

1. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Odén A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:573-580.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-1146.
3. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646-659.
4. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397-1402.
5. Schaufelberger M, Swedberg K, Köster M, Rosén M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J*. 2004;25:300-307.
6. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J*. 2001;22:209-217.
7. Teng T-HK, Finn J, Hobbs M, Hung J. Heart failure: incidence, case fatality, and hospitalization rates in Western Australia between 1990 and 2005. *Circ Heart Fail*. 2010;3:236-243.
8. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2001;22:1318-1327.
9. Steimle AE, Stevenson LW, Fonarow GC, Hamilton MA, Moriguchi JD. Prediction of improvement in recent onset cardiomyopathy after referral for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:553-559.

10. Cicoira M, Zanolla L, Latina L, et al. Frequency, prognosis and predictors of improvement of systolic left ventricular function in patients with “classical” clinical diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:323-330.
11. Cioffi G, Tarantini L, De Feo S, et al. Pharmacological left ventricular reverse remodeling in elderly patients receiving optimal therapy for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:1040-1048.
12. 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;57:1468-1476.
13. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, et al. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy: results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1112-1118.
14. Biteker M, Ilhan E, Biteker G, Duman D, Bozkurt B. Delayed recovery in peripartum cardiomyopathy: an indication for long-term follow-up and sustained therapy. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:895-901.
15. Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J.* 2012;163(1):49-56.
16. Matsumura Y, Hoshikawa-Nagai E, Kubo T, et al. Left ventricular reverse remodeling in long-term (>12 years) survivors with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;111:106-110.

17. Zou C, Zhang J, Zhang Y, et al. Frequency and predictors of normalization of left ventricular ejection fraction in recent-onset nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014;113:1705-1710.
18. Brenyo A, Barsheshet A, Kutlyifa V, et al. Predictors of spontaneous reverse remodeling in mild heart failure patients with left ventricular dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2014;7:565-572.
19. Ikeda Y, Inomata T, Iida Y, et al. Time course of left ventricular reverse remodeling in response to pharmacotherapy: clinical implication for heart failure prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels.* 2015.
20. Foley PWX, Chalil S, Khadjooi K, Irwin N, Smith REA, Leyva F. Left ventricular reverse remodelling, long-term clinical outcome, and mode of death after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:43-51.
21. Matsumoto K, Tanaka H, Okajima K, et al. Reverse remodelling induces progressive ventricular resynchronization after cardiac resynchronization therapy “from vicious to virtuous cycle”. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:782-789.
22. Kubanek M, Sramko M, Maluskova J, et al. Novel predictors of left ventricular reverse remodeling in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:54-63.
23. Binkley PF, Lesinski A, Ferguson JP, et al. Recovery of normal ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy: predictors of an increasingly prevalent clinical event. *Am Heart J.* 2008;155:69-74.

24. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos G V, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:392-406.
25. Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation.* 2014;129:2380-2387.
26. de Groote P, Fertin M, Duva Pentiah A, Goéminne C, Lamblin N, Bauters C. Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after  $\beta$ -blocker therapy. *Circ Heart Fail.* 2014;7:434-439.
27. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:933-989.
28. Cowie M. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J.* 1999;20:421-428.
29. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289:194-202.

30. Anguita-Sánchez M, Crespo-Leiro MG, de Teresa-Galván E, Jiménez-Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz-García J. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-1049
31. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:259-269.
32. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med*. 2008;168:418-424.
33. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J*. 2014;35:25-32.
34. Mosterd A, Reitsma JB, Grobbee DE. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? *Heart*. 2002;87:75-76.
35. Jiménez-Navarro MF, Ramirez-Marrero MA, Anguita-Sánchez M, Castillo JC. Influence of Gender on Long-term Prognosis of Patients With Chronic Heart Failure Seen in Heart Failure Clinics. *Clin Cardiol*. 2010;33:E13-E18.
36. Piller LB, Baraniuk S, Simpson LM, et al. Long-term follow-up of participants with heart failure in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Circulation*. 2011;124:1811-1818.
37. Pfeffer MA, Pfeffer JM. Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. *Circulation*. 1987;75:93-97.

38. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation*. 1985;72:406-412.
39. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000;101:2981-2988.
40. Hellowell JL, Margulies KB. Myocardial reverse remodeling. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:172-181.
41. Givertz MM, Mann DL. Epidemiology and natural history of recovery of left ventricular function in recent onset dilated cardiomyopathies. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:321-330.
42. Mann DL, Barger PM, Burkhoff D. Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target? *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2465-2472.
43. Razeghi P, Myers TJ, Frazier OH, Taegtmeier H. Reverse remodeling of the failing human heart with mechanical unloading. Emerging concepts and unanswered questions. *Cardiology*. 2002;98:167-174.
44. Nakao K, Minobe W, Roden R, Bristow MR, Leinwand LA. Myosin heavy chain gene expression in human heart failure. *J Clin Invest*. 1997;100:2362-2370
45. Beuckelmann DJ, Näbauer M, Krüger C, Erdmann E. Altered diastolic [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> handling in human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Am Heart J*. 1995;129:684-689.
46. Beuckelmann DJ, Näbauer M, Krüger C, Erdmann E. Altered diastolic [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> handling in human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Am Heart J*. 1995;129:684-689



47. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med.* 1982 22;307:205-211
48. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005;111:2837-2849
49. Li YY, Feldman AM, Sun Y, McTiernan CF. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart. *Circulation.* 1998;98:1728-34
50. Gomez-Doblas JJ, Schor J, Vignola P, et al. Left ventricular geometry and operative mortality in patients undergoing mitral valve replacement. *Clin Cardiol.* 2001;24:717-722
51. Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. *Am J Cardiol.* 1960;5:370-382.
52. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1594-1598
53. Reis Filho JR de AR, Cardoso JN, Cardoso CMDR, Pereira-Barretto AC. Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104:502-506.
54. Baba HA, Wohlschlaeger J. Morphological and molecular changes of the myocardium after left ventricular mechanical support. *Curr Cardiol Rev.* 2008; 4:157–169.
55. Margulies KB, Matiwala S, Cornejo C, Olsen H, Craven WA, Bednarik D. Mixed messages: transcription patterns in failing and recovering human myocardium. *Circ Res.* 2005; 96:592–599.

56. Rodrigue-Way A, Burkhoff D, Geesaman BJ, et al. Sarcomeric genes involved in reverse remodeling of the heart during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24:73–80.
57. Heerdt PM, Holmes JW, Cai B, Barbone A, Madigan JD, Reiken S, Lee DL, Oz MC, Marks AR, Burkhoff D. Chronic unloading by left ventricular assist device reverses contractile dysfunction and alters gene expression in end-stage heart failure. *Circulation*. 2000;102:2713–2719.
58. Vatta M, Stetson SJ, Perez-Verdia A, Entman ML, Noon GP, Torre-Amione G, Bowles NE, Towbin JA. Molecular remodelling of dystrophin patients with end-stage cardiomyopathies and reversal in patients on assistance-device therapy. *Lancet*. 2002;359:936–941.
59. 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;97:2316–2322.
60. Ambardekar AV, Buttrick PM. Reverse remodeling with left ventricular assist devices: a review of clinical, cellular, and molecular effects. *Circ Heart Fail*. 2011; 4:224–233.
61. Hall JL, Birks EJ, Grindle S, et al. Molecular signature of recovery following combination left ventricular assist device (LVAD) support and pharmacologic therapy. *Eur Heart J*. 2007; 28:613–627.
62. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation*. 1997;96:4065–4082.
63. Barbone A, Oz MC, Burkhoff D, Holmes JW. Normalized diastolic properties after left ventricular assist result from reverse remodeling of chamber geometry. *Circulation*. 2001; 104:I229–I232.

64. Kirkpatrick JN, St John Sutton M. Assessment of ventricular remodeling in heart failure clinical trials. *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9:328-336.
65. Ibrahim M, Terracciano C, Yacoub MH. Can bridge to recovery help to reveal the secrets of the failing heart? *Curr Cardiol Rep.* 2012;14:392-396.
66. Mudd JO, Kass DA. Reversing chronic remodeling in heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5:585-598.
67. Frigerio M, Roubina E. Drugs for left ventricular remodeling in heart failure. *Am J Cardiol.* 2005;96:10L - 18L.
68. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, Olshansky B. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation.* 2004;110:247-252.
69. Dandamudi G, Rampurwala AY, Mahenthiran J, Miller JM, Das MK. Persistent left ventricular dilatation in tachycardia-induced cardiomyopathy patients after appropriate treatment and normalization of ejection fraction. *Heart Rhythm.* 2008;5:1111-1114.
70. Medi C, Kalman JM, Haqqani H, et al. Tachycardia-mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia: long-term outcome after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1791-1797.
71. Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, Veerareddy S, Reddy V, Thakur R. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:710-721.
72. Siu C-W, Yeung C-Y, Lau C-P, Kung AWC, Tse H-F. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart.* 2007;93:483-487.

73. Umpierrez GE, Challapalli S, Patterson C. Congestive heart failure due to reversible cardiomyopathy in patients with hyperthyroidism. *Am J Med Sci.* 1995;310:99-102.
74. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med.* 1989;320:409-415.
75. Nicolás JM, Fernández-Solà J, Estruch R, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 136:192-200.
76. La Vecchia LL, Bedogni F, Bozzola L, Bevilacqua P, Ometto R, Vincenzi M. Prediction of recovery after abstinence in alcoholic cardiomyopathy: role of hemodynamic and morphometric parameters. *Clin Cardiol.* 1996;19(1):45-50.
77. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol.* 2000;85:1114-1118.
78. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1995;333:269-275.
79. Chau EMC, Chow W-H, Chiu CSW, Wang E. Treatment and outcome of biopsy-proven fulminant myocarditis in adults. *Int J Cardiol.* 2006;110:405-406.
80. Goland S, Czer LSC, Siegel RJ, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: series of six patients and review of literature. *Can J Cardiol.* 2008;24:571-574.
81. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med.* 2000;342:690-695.

82. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:779-792.
83. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J.* 2006;152:509-513.
84. Fett JD, Sannon H, Thélisma E, Sprunger T, Suresh V. Recovery from severe heart failure following peripartum cardiomyopathy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104:125-127.
85. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:905-914.
86. Sliwa K, Förster O, Libhaber E, et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J.* 2006;27:441-446.
87. Colucci WS, Koliass TJ, Adams KF, et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEentricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation.* 2007;116:49-56.
88. Blauwet LA, Libhaber E, Forster O, et al. Predictors of outcome in 176 South African patients with peripartum cardiomyopathy. *Heart.* 2013;99:308-313.
89. Loyaga-Rendon RY, Pamboukian S V, Tallaj JA, et al. Outcomes of patients with peripartum cardiomyopathy who received mechanical circulatory support. Data from the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *Circ Heart Fail.* 2014;7:300-309.

90. Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, Scarabelli TM. Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review. *Int J Cardiol.* 2007;118:295-303.
91. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2001;344:1567-1571.
92. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. *Am Heart J.* 2001;141:131-138.
93. Funaro S, La Torre G, Madonna M, et al. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study. *Eur Heart J.* 2009;30:566-575.
94. Appleton DL, Abbate A, Biondi-Zoccai GGL. Late percutaneous coronary intervention for the totally occluded infarct-related artery: a meta-analysis of the effects on cardiac function and remodeling. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71:772-781.
95. Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation.* 1993;87:1-20.
96. Bonow RO. The hibernating myocardium: implications for management of congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1995;75:17A - 25A.

97. Chaudhry FA, Tauke JT, Alessandrini RS, Vardi G, Parker MA, Bonow RO. Prognostic implications of myocardial contractile reserve in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:730-738.
98. Skala T, Hutyra M, Vaclavik J, et al. Prediction of long-term reverse left ventricular remodeling after revascularization or medical treatment in patients with ischemic cardiomyopathy: a comparative study between SPECT and MRI. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27:343-353.
99. Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF, et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution T1-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1152-1161.
100. Rizzello V, Bax JJ, Schinkel AFL, et al. Does resting two-dimensional echocardiography identify patients with ischemic cardiomyopathy and low likelihood of functional recovery after coronary revascularization? *Coron Artery Dis.* 2004;15:269-275.
101. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.
102. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:1349-1355.
103. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001-2007.

104. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, et al. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Fail.* 2003;9:354-363.
105. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. 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;26:215-225.
106. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2003;362:7-13.
107. Konishi M, Haraguchi G, Kimura S, et al. Comparative effects of carvedilol vs bisoprolol for severe congestive heart failure. *Circ J.* 2010;74:1127-1134.
108. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). *Am J Cardiol.* 2013;111:765-769.
109. 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;36:2072-2080.
110. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation.* 1999;100:1056-1064.



111. Torp-Pedersen C, Poole-Wilson PA, Swedberg K, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure--COMET. *Am Heart J.* 2005;149:370-376.
112. Packer M, Antonopoulos G V, 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;141:899-907.
113. Di Lenarda A, Remme WJ, Charlesworth A, et al. Exchange of beta-blockers in heart failure patients. Experiences from the poststudy phase of COMET (the Carvedilol or Metoprolol European Trial). *Eur J Heart Fail.* 2005;7:640-649.
114. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation.* 1996;94:2807-2816.
115. Cleland J, Pennell D, Ray S, et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:14-21.
116. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987;316:1429-1435.
117. 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;325:293-302.

118. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999;100:2312-2318.
119. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273:1450-1456.
120. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:685-691.
121. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, et al. 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;91:2573-2581.
122. Granger CB, McMurray JJ V, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet (London, England)*. 2003;362:772-776.
123. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1414-1421.
124. Pfeffer MA, McMurray JJ V, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-1906.

125. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet (London, England)*. 2002;360:752-760.
126. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet (London, England)*. 2000;355:1582-1587.
127. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet (London, England)*. 2009;374:1840-1848.
128. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-1675.
129. McMurray JJ V, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet (London, England)*. 2003;362:767-771.
130. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:970-975.
131. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717.

132. Zannad F, McMurray JJ V, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21.
133. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-1321.
134. Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B, et al. Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:347-353.
135. Chan AKY, Sanderson JE, Wang T, et al. Aldosterone Receptor Antagonism Induces Reverse Remodeling When Added to Angiotensin Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:591-596.
136. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet (London, England)*. 2010;376:875-885.
137. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372:807-816.
138. Ceconi C, Freedman SB, Tardif JC, et al. Effect of heart rate reduction by ivabradine on left ventricular remodeling in the echocardiographic substudy of BEAUTIFUL. *Int J Cardiol*. 2011;146:408-414.

139. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140-2150.
140. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-1549.
141. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361:1329-1338.
142. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363:2385-2395.
143. Duncan A, Wait D, Gibson D, Daubert J-C. Left ventricular remodelling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) . *Eur Heart J.* 2003;24:430-441.
144. St John Sutton M, Ghio S, Plappert T, et al. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation.* 2009;120:1858-1865.
145. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Le. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1837-1846.
146. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1435-1443.

147. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361:2241-2251.
148. Maybaum S, Mancini D, Xydas S, et al. Cardiac improvement during mechanical circulatory support: a prospective multicenter study of the LVAD Working Group. *Circulation.* 2007;115:2497-2505.
149. Mancini DM, Beniaminovitz A, Levin H, et al. Low incidence of myocardial recovery after left ventricular assist device implantation in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1998;98:2383-2389.
150. Hetzer R, Müller JH, Weng Y, Meyer R, Dandel M. Bridging-to-recovery. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:S109-S113; discussion S114-S115.
151. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med.* 2006;355(18):1873-1884.
152. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart.* 2009;95:819-824.
153. Roebuck T, Solin P, Kaye DM, Bergin P, Bailey M, Naughton MT. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J.* 2004;23:735-740.
154. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003;348:1233-1241.
155. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:361-366.

156. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Remodeling.
157. Starling RC, Jessup M, Oh JK, et al. Sustained benefits of the CorCap Cardiac Support Device on left ventricular remodeling: three year follow-up results from the Acorn clinical trial. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1236-1242.
158. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med.* 2009;360:1705-
159. 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.* 11:96-97.
160. Schultheiss H-P, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J.* 2011;32:2616-2625.
161. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of . *Eur Heart J.* 2007;28:3076-3093.
162. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2013;14:611-644.
163. Moreo A, de Chiara B, Cataldo G, et al. [Prognostic value of serial measurements of left ventricular function and exercise performance in chronic heart failure]. *Rev española Cardiol.* 2006;59:905-910.





## 8. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

- **ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Variables clínicas: FRCV y enfermedades prevalentes en pacientes con MCD.....	90
Tabla 2. Situación clínica: GF de la NYHA basal en pacientes con MCD.....	90
Tabla 3. Etiología de la MCD en el conjunto de la serie .....	91
Tabla 4. Variables analíticas en pacientes con MCD.....	92
Tabla 5. Variables electrocardiográficas en pacientes con MCD .....	92
Tabla 6. Variables ecocardiográficas en pacientes con MCD.....	93
Tabla 7. Realce tardío de gadolinio en cardio-RNM en pacientes con MCD .....	93
Tabla 8. Enfermedad coronaria en pacientes con MCD isquémica .....	94
Tabla 9. Medidas terapéuticas al final del seguimiento en pacientes con MCD...	96
Tabla 10. Factores relacionados co la ausencia de remodelado inverso sostenido del VI en MCD en el análisis univariante.....	98
Tabla 11. Factores relacionados con el remodelado inverso sostenido del VI en el análisis multivariante en MCD .....	98
Tabla 12. Eventos durante el seguimiento en la serie de pacientes con MCD....	100
Tabla 13. Ingresos por IC en el global de la serie de pacientes con MCD .....	101
Tabla 14. Evolución del GF de la NYHA durante el seguimiento en MCD.....	101
Tabla 15. Factores relacionados con el evento combinado (muerte, trasplante o ingreso por insuficiencia cardiaca) en el análisis univariante en pacientes con MCD.	106
Tabla 16. Factores relacionados con evento combinado (muerte, trasplante o ingreso por insuficiencia cardiaca) en MCD el análisis multivariante .....	107

Tabla 17. Factores relacionados con la ausencia de normalización de la FSG a largo plazo en pacientes con MCD en el análisis univariante .....	115
Tabla 18. Factores relacionados con la normalización de la FEVI en el análisis multivariante en pacientes con MCD .....	116
Tabla 19. Características clínicas basales en pacientes con MCD idiopática .....	119
Tabla 20. Situación clínica basal: GF de la NYHA en pacientes con MCD idiopática .....	120
Tabla 21. Variables analíticas en pacientes con MCD idiopática.....	120
Tabla 22. Variables electrocardiográficas en pacientes con MCD idiopática .....	120
Tabla 23. Variables ecocardiográficas basales en pacientes con MCD idiopática .....	121
Tabla 24. Realce tardío de gadolinio en RNM en pacientes con MCD idiopática .....	122
Tabla 25. Medidas terapéuticas en pacientes con MCD idiopática .....	123
Tabla 26. Factores relacionados con la ausencia de remodelado inverso sostenido del VI en pacientes con MCD idiopática en el análisis univariante .....	125
Tabla 27. Factores relacionados con el remodelado inverso sostenido del VI en pacientes con MCD idiopática en el análisis multivariante.....	126
Tabla 28. Eventos durante el seguimiento en pacientes con MCD idiopática.....	128
Tabla 29. Número de ingresos por IC en pacientes con MCD idiopática.....	128
Tabla 30. Evolución del GF de la NYHA durante el seguimiento en MCD idiopática .....	129

Tabla 31. Factores relacionados con el pronóstico en pacientes con MCD idiopática en el análisis univariante .....	134
Tabla 32. Factores relacionados con el pronóstico - muerte, trasplante o ingreso por insuficiencia cardiaca - en MCD idiopática en el análisis multivariante .....	135
Tabla 33. Factores relacionados con la ausencia de normalización de la FEVI a largo plazo o recuperación miocárdica en pacientes con MCD idiopática en el análisis univariante .....	142
Tabla 34. Factores relacionados con la normalización de la FEVI o recuperación miocárdica en pacientes con MCD idiopática en el análisis multivariante .....	143
Tabla 35. Características clínicas basales en pacientes con MCD isquémica.....	145
Tabla 36. Situación clínica basal: GF de la NYHA en pacientes con MCD isquémica .....	146
Tabla 37. Variables analíticas en pacientes con MCD isquémica.....	146
Tabla 38. Variables electrocardiográficas en pacientes con MCD isquémica ....	146
Tabla 39. Variables ecocardiográficas basales en pacientes con MCD isquémica .....	147
Tabla 40. Realce tardío de gadolinio en cardio-RNM en pacientes con MCD isquémica .....	148
Tabla 41. Medidas terapéuticas en pacientes con MCD isquémica .....	149
Tabla 42. Factores relacionados con la ausencia remodelado inverso sostenido del VI en MCD isquémica en el análisis univariante .....	151
Tabla 43. Factores relacionados con el desarrollo de remodelado inverso sostenido del VI en el análisis multivariante en pacientes con MCD isquémica .....	152

Tabla 44. Eventos durante el seguimiento en pacientes con MCD isquémica ....	154
Tabla 45. Número de ingresos por IC en la serie de pacientes con MCD isquémica .....	154
Tabla 46. Evolución del GF de la NYHA durante el seguimiento en MCD isquémica.....	155
Tabla 47. Factores pronósticos –muerte trasplante o reingreso) en pacientes con MCD isquémica en el análisis univariante .....	161
Tabla 48. Factores predictores del evento combinado (muerte, trasplante o ingreso por insuficiencia cardiaca) en MCD idiopática en el análisis multivariante .....	162

- **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Remodelado inverso en distintas situaciones clínicas. ....	37
Figura 2. Comparación del remodelado inverso con las distintas alternativas de tratamiento. ....	60
Figura 3. Evolución de la FEVI durante el seguimiento en pacientes con MCD .	96
Figura 4. Curva ROC del modelo para identificar a los pacientes con remodelado inverso sostenido del VI en MCD .....	99
Figura 5. Supervivencia acumulada libre de trasplante cardiaco según el desarrollo de remodelado inverso sostenido del VI en MCD.....	102
Figura 6. Clasificación de los pacientes por el número de ingresos según la presencia de remodelado inverso sostenido del VI en MCD.....	103
Figura 7. Supervivencia acumulada libre de eventos (trasplante o ingreso por IC) según la existencia de remodelado inverso sostenido del VI .....	104
Figura 8. Evolución en el GF de la NYHA según la presencia de remodelado inverso sostenido del VI al final del seguimiento en MCD.....	105
Figura 9. Curvas de supervivencia acumulada libre de eventos (trasplante u hospitalización por IC) en pacientes con MCD en función de las variables incluidas en el modelo pronóstico.....	108
Figura 10. Curva ROC del modelo pronóstico de los pacientes con MCD .....	109
Figura 11. Curvas de supervivencia acumulada libre de trasplante cardiaco según la normalización de la FEVI a largo plazo en MCD .....	111

Figura 12. Curvas de supervivencia acumulada libre de eventos (trasplante e ingresos por IC) según la normalización de la FEVI a largo plazo en MCD .....112

Figura 13. Clasificación de los pacientes según el número de ingresos por IC en función de la normalización de la FEVI a largo plazo en MCD .....112

Figura 14. Evolución del GF de la NYHA en función de la normalización de la FEVI a largo plazo en MCD.....114

Figura 15. Curva ROC del modelo para identificar a los pacientes con normalización de la FEVI de los pacientes con MCD .....117

Figura 16. Evolución de la FEVI durante el seguimiento en los pacientes con MCD idiopática .....124

Figura 17. Curva ROC del modelo para identificar a los pacientes con remodelado inverso sostenido del VI en MCD idiopática .....127

Figura 18. Curvas de supervivencia acumulada libre de eventos (trasplante e ingresos por IC) dependiendo del remodelado inverso sostenido del VI en MCD idiopática .....131

Figura 19. Curvas de supervivencia acumulada libre de trasplante cardíaco en función de la existencia de remodelado inverso sostenido del VI en MCD idiopática.131

Figura 20. Clasificación de los pacientes por el número de ingresos según la presencia de remodelado inverso sostenido del VI en MCD idiopática.....132

Figura 21. Evolución del GF de la NYHA en función de la existencia de remodelado inverso sostenido del VI en MCD idiopática.....133



Figura 22. Curvas de supervivencia acumulada libre de eventos (trasplante u hospitalización por IC) en función de las variables incluidas en el modelo pronóstico para MCD idiopática.....	136
Figura 23. Curva ROC para el modelo pronóstico en MCD idiopática .....	137
Figura 24. Curvas de supervivencia acumulada libre de trasplante cardiaco dependiendo de la normalización de la FEVI en MCD idiopática .....	138
Figura 25. Curvas de supervivencia acumulada libre de eventos (trasplante e ingresos por IC) dependiendo de la normalización de la FEVI en MCD idiopática ....	139
Figura 26. Clasificación de los pacientes por el número de ingresos según la normalización sostenida de la FEVI en MCD idiopática .....	140
Figura 27. Evolución del GF de la NYHA en función de la normalización de la FEVI a largo plazo en MCD idiopática. ....	141
Figura 28. Curva ROC para el modelo para identificar a los pacientes con normalización de la FEVI a largo plazo o recuperación miocárdica en MCD idiopática .....	144
Figura 29. Evolución de la FEVI durante el seguimiento en los pacientes con MCD isquémica.....	150
Figura 30. Curva ROC del modelo para identificar a los pacientes con remodelado inverso sostenido del VI en MCD isquémica .....	153
Figura 31. Curvas de supervivencia acumulada libre de trasplante cardiaco según el desarrollo de remodelado inverso sostenido del VI en MCD isquémica.....	157

Figura 32. Curvas de supervivencia acumulada libre de eventos (trasplante e ingresos por IC) según el desarrollo de remodelado inverso del VI en MCD isquémica .....158

Figura 33. Clasificación de los pacientes por el número de ingresos según la presencia de remodelado inverso sostenido del VI en MCD isquémica .....158

Figura 34. Evolución en el GF de la NYHA según la presencia de remodelado inverso sostenido del VI en pacientes con MCD isquémica. ....160

Figura 35. Curva ROC para el modelo pronóstico (muerte, trasplante o ingresos por IC) en MCD isquémica.....163

## 9. PUBLICACIONES



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

○ PUBLICACIONES EN REVISTAS

- Incidence and prognosis implications of long term left ventricular reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. Ruiz-Zamora I, Rodriguez-Capitan J, Guerrero-Molina A, Morcillo-Hidalgo L, Rodriguez-Bailon I, Gomez-Doblas JJ, de Teresa-Galvan E, Garcia-Pinilla JM. Int J Cardiol.2016;203:1114-21.
- Long-Term Myocardial Recovery in Idiopathic Cardiomyopathy. Ruiz-Zamora I, Rodriguez-Capitan J, Guerrero-Molina A, Morcillo-Hidalgo L, Rodriguez-Bailon I, Gomez-Doblas JJ, de Teresa-Galvan E, Garcia-Pinilla JM. Submitted.

○ COMUNICACIONES A CONGRESOS

- Remodelado Inverso del Ventrículo Izquierdo en Miocardiopatía Dilatada: Incidencia Actual e Implicaciones. SEC 2015. El Congreso de Las Enfermedades Cardiovasculares.
- Factores Predictores de Normalización de la Función Sistólica en Miocardiopatía Dilatada. SEC 2015. El Congreso de Las Enfermedades Cardiovasculares.
- Prognosis and Predictive Factors of Normalization of Left Ventricular Ejection Fraction in Dilated Cardiomyopathy. ESC Congress 2015.
- Long-Term Prognosis and Related Factors in Dilated Cardiomyopathy. European Congress of Heart Failure 2015.

- Long-Term Myocardial Recovery in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. European Congress of Heart Failure 2015.
- Long-Term Left Ventricular Reverse Remodeling in Dilated Cardiomyopathy: Current Incidence and Implications. European Congress of Heart Failure 2015.
- Pronóstico a Largo Plazo en Miocardiopatía Dilatada. SEC 2014. El Congreso de Las Enfermedades Cardiovasculares.
- Recuperación Miocárdica en Miocardiopatía Dilatada Idiopática. SEC 2014. El Congreso de Las Enfermedades Cardiovasculares.
- Long-term Prognosis Factors in Dilated Cardiomyopathy. European Congress of Heart Failure 2012.
- Pronóstico en Miocardiopatía Dilatada No Isquémica. Foro Internacional de Cardiología 2012.
- Remodelado Inverso en Miocardiopatía Dilatada No Isquémica. Foro Internacional de Cardiología 2012.
- Myocardial Reverse Remodeling in Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. Euro Echo 2011.
- Factores Pronósticos a Largo Plazo en Miocardiopatía Dilatada No isquémica. SEC 2011. El Congreso de Las Enfermedades Cardiovasculares.
- Mejoría de la Función Sistólica en Miocardiopatía Dilatada No Isquémica. SEC 2011. El Congreso de Las Enfermedades Cardiovasculares.