

Valoración pronóstica de los pacientes con disfunción sistólica: estudio funcional y ecocardiográfico

Mar Alameda^a, José Luis Moya, J. Alberto García Lledó^b, Manuel Alonso Recarte, Gabriela Guzmán, Celia Vaticanó, Javier Balaguer^a y Enrique Asín

Instituto de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^aComplejo Hospitalario Son Dureta. Palma de Mallorca.

^bHospital Universitario de Guadalajara. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá.

Introducción y objetivos. Es conocido el valor pronóstico de múltiples parámetros clínicos y ecocardiográficos para la disfunción ventricular. Nuestro propósito fue estudiar esos parámetros para valorar su potencia predictiva relativa.

Métodos. Estudiamos prospectivamente 91 casos de disfunción sistólica. Se valoró la situación funcional: clase funcional de la NYHA y la prueba de marcha de 6 min. Se analizaron criterios clínicos, analíticos, así como anatómofuncionales mediante ecocardiografía.

Resultados. El seguimiento fue de 16,5 meses (DE: 6,95). De causa cardíaca murieron 18 pacientes y dos recibieron trasplante (muerte cardíaca: 22%). El análisis de regresión múltiple demostró como único predictor independiente de mortalidad la situación funcional. La clase funcional presentó una mortalidad a los 16 meses para las clases I-II, III y IV del 10, 40 y 83%. La prueba de la marcha presentó una mortalidad del 67% para quienes caminaron < 300 m, y del 0% en los que recorrieron > 500 m. Analizando sólo el ecocardiograma, los únicos predictores independientes fueron el tiempo de desaceleración de la E y el diámetro auricular izquierdo. Tiempos de desaceleración < 100 ms, o diámetros auriculares > 5 cm indicaron una mortalidad del 46%. La correlación entre el tiempo de desaceleración de E y la duración de la marcha presentó un valor de $r = 0,55$, y de $p < 0,0001$.

Conclusiones. La situación funcional es el dato pronóstico clave en la disfunción sistólica, ya de forma subjetiva, ya objetiva mediante la prueba de la marcha. El tiempo de desaceleración de la E y el tamaño auricular aportan una información pronóstica similar, aunque con menos significación estadística. Puede confirmarse o sustituir la valorada según la clasificación funcional.

Palabras clave: Ecocardiografía. Pronóstico. Insuficiencia cardíaca.

Prognostic Evaluation of Patients with Systolic Dysfunction: Functional and Echocardiographic Evaluation

Introduction and objectives. Multiple clinical and echocardiographic parameters have been shown to have prognostic value in cases of left ventricular dysfunction. The purpose of this paper was to evaluate the relative predictive power of such parameters.

Methods. Ninety-one patients with systolic dysfunction were prospectively studied. Functional status was evaluated using the New York Heart Association classification and the 6-minute walking test. Other clinical and biochemical parameters were assessed, and an anatomic and functional echocardiographic study was performed.

Results. Mean follow-up was 16.5 months (SD: 6.95). Eighteen patients died and two underwent heart transplantation (cardiac death 22%). Multiple regression analysis showed that the only independent predictor of death was functional status. Functional classes I and II showed a 16-month mortality rate of 10%, class III 40% and class IV 83%. The mortality rate was 67% for patients who walked < 300 meters and 0% for those who reached > 500 meters. When echocardiographic results were analyzed separately, the only independent predictors of outcome were left atrial diameter and the E wave deceleration time. Deceleration times < 100 ms or atrial diameters > 5 cm were associated with a mortality rate of 46%. The correlation between E wave deceleration time and the walking test was $r = 0.55$, $p < 0.0001$.

Conclusions. Functional status is the main predictor of outcome in patients with systolic dysfunction, whether assessed subjectively or estimated objectively by a walking test. Among echo-Doppler parameters, the deceleration time of the E wave and left atrial diameter gave similar prognostic information, although with less statistical significance. They can confirm or substitute the prognosis obtained by the functional classification.

Key words: Echocardiography. Prognosis. Heart failure.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. J.L. Moya Mur.
Ecocardiografía de adultos. Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid.
Correo electrónico: jmoya@hrc.insalud.es

Recibido el 3 de abril de 2001.

Aceptado para su publicación el 18 de diciembre de 2001.

INTRODUCCIÓN

La dilatación ventricular asociada a la disfunción sistólica es el punto final común a la mayor parte de las enfermedades cardíacas. De forma general, su apa-

ABREVIATURAS

DE: desviación estándar.
 FE: fracción de eyección.
 IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.
 IC: intervalo de confianza.
 TRI: tiempo de relajación isovolumétrica.
 VD: ventrículo derecho.
 VI: ventrículo izquierdo.

rición implica un mal pronóstico para el paciente, con un riesgo elevado de muerte en los años siguientes al diagnóstico. Ese riesgo sigue siendo alto a pesar de los notables avances que se han producido en el tratamiento de este síndrome¹. Los pacientes con disfunción sistólica y dilatación ventricular constituyen un grupo mixto en el que se incluyen cuadros patológicos de múltiples causas y enfermos en situaciones clínicas muy diferentes²⁻⁴. Eso hace que, dentro del mal pronóstico general del grupo, existan notables diferencias en la evolución de cada enfermo que es imprescindible reconocer en la práctica clínica, tanto para decidir las medidas terapéuticas como para informar al paciente. Se han descrito múltiples predictores pronósticos, incluyendo la clase funcional⁵, la etiología^{4,5}, factores neurohormonales⁶, la natremia⁷, las dimensiones ventriculares⁸ y auriculares izquierdas⁹, la fracción de eyección^{10,11}, parámetros de función diastólica¹¹⁻¹⁷, medidas ventriculares derechas¹⁷⁻¹⁹ y, más recientemente, la prueba de la marcha de 6 min^{20,21} o el estrés parietal telesistólico²². Estos datos son aplicables a todos o a algunos de estos pacientes, y pueden tener diferente significado fisiopatológico. La multiplicidad de predictores puede ser causa de confusión a la hora de evaluar a los enfermos.

La valoración funcional clínica y los marcadores de función diastólica por ecocardiografía son parámetros fáciles de determinar y ambos deben permitir, de forma rápida y sencilla, evaluar el pronóstico de los pacientes con disfunción sistólica. Partiendo de esta hipótesis, el objetivo de este estudio ha sido valorar la utilidad de estos parámetros, entre un amplio grupo de parámetros clínicos y ecocardiográficos, como predictores de evolución de los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, conocer sus interrelaciones y compararlas entre sí.

MATERIAL Y MÉTODOS**Población estudiada**

Se ha incluido para su seguimiento a pacientes consecutivos que acudían al laboratorio de ecocardiografía

de un hospital terciario y presentaban en el estudio solicitado un diagnóstico de disfunción sistólica con dilatación ventricular. Se establecía ese diagnóstico cuando aparecía un diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (VI) superior a 5,6 cm y una fracción de eyección (FE) inferior al 50%, que eran los únicos criterios de inclusión en el seguimiento. La recogida de datos se produjo desde junio a noviembre de 1996. La muestra incluyó a 93 pacientes con edad media de 63,5 años (desviación estándar [DE]: 8,8; rango: 37 a 78), el 39% ingresados y el 61% ambulatorios.

Seguimiento

Todos los pacientes incluidos se mantuvieron bajo el cuidado de sus médicos habituales y con el tratamiento prescrito por ellos según su criterio, a excepción de los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA), que debían usarse siempre que fueran tolerados. Con el consentimiento previo de los pacientes se mantuvo contacto telefónico con ellos cada tres meses, a fin de interrogarlos sobre las variables de seguimiento: clase funcional, ingresos hospitalarios y supervivencia. Al finalizar el estudio se revisó la historia clínica de cada uno de los enfermos incluidos para verificar los datos de ingresos, la evaluación funcional de sus médicos y las causas de muerte, cuando la hubo. En los fallecimientos fuera del hospital los detalles sobre la muerte se obtuvieron de los familiares y del certificado de defunción. Se excluyó del estudio a 2 pacientes con muerte de causa no cardíaca, y sin relación con su enfermedad (un glioblastoma y un politraumatismo), por lo que todos los valores relativos se referirán a un grupo final de 91 casos.

Parámetros de seguimiento*Parámetros de situación funcional*

La clase funcional se obtuvo en el interrogatorio y se clasificó según los criterios de la New York Heart Association (NYHA)²³. La prueba de la marcha (*walk test*) se realizó indicando al paciente que caminase a lo largo de un trayecto de longitud conocida durante 6 min, tomando como resultado la distancia total recorrida en ese tiempo^{20,21}.

Parámetros clínicos y analíticos

La etiología se etiquetó como isquémica cuando existió evidencia de cardiopatía isquémica por la clínica o la ergometría, áreas de infarto evidentes en el eco o lesiones severas en el cateterismo; en el caso contrario se clasificó como no isquémica. La frecuencia cardíaca y la presión arterial se determinaron en el momento de la realización del ecocardiograma tras 5 min de reposo en decúbito lateral izquierdo. El resto de los

datos clínicos se obtuvo mediante el interrogatorio, de modo que se considera diabéticos exclusivamente a aquéllos previamente diagnosticados. La determinación de creatinina, sodio y potasio se efectuó en muestras de sangre tomadas en el momento del inicio del seguimiento. Se realizó una radiografía de tórax posteroanterior en bipedestación e inspiración forzada. La existencia de datos de hipertensión venocapilar o infiltrado intersticial fue evaluada por dos cardiólogos mediante la valoración de criterios de redistribución vascular y/o infiltrado intersticial. Cuando existieron discrepancias, las diferencias se resolvieron por consenso. Ambos desconocían el resto de los datos del paciente. Se realizó una tira de EGG en la derivación II para determinar el tipo de ritmo del paciente. Se registró el tratamiento de los pacientes en los 3 meses previos al acontecimiento o al cierre del estudio.

Parámetros ecocardiográficos

Todos los estudios ecocardiográficos fueron realizados por un mismo operador que desconocía la condición clínica del paciente. Los estudios de los pacientes ingresados se llevaron a cabo una vez estabilizada su situación. El estudio ecocardiográfico se realizó en decúbito lateral izquierdo con un ecógrafo ATL ultramark 9 (Advanced Technologies Laboratories Inc., EE.UU.) utilizando una sonda de 3,5 MHz. Las medidas de las cavidades izquierdas se realizaron guiando el sector de modo M desde un corte parasternal longitudinal, según las recomendaciones de la Sociedad Norteamericana de Ecocardiografía²⁴. La masa ventricular se determinó según la fórmula de Devereux²⁵. Desde el plano apical de 4 cámaras se midió el eje corto del ventrículo derecho (VD) en telesístole y telediástole, justo por encima de la tricúspide. La fracción de acortamiento del VD se obtuvo como cociente entre la diferencia entre las medidas anteriores y la longitud del eje corto en telediástole. Desde el mismo plano se midió el área del chorro regurgitante de la tricúspide, para lo cual se midió el área de turbulencia junto con el flujo laminar íntimamente unido a ella. El grado de insuficiencia mitral se determinó mediante método de convergencia proximal según se detalla en otro artículo²⁶. El llenado ventricular se registró con el mínimo volumen de muestra del Doppler pulsado entre las puntas de la mitral²⁷. El tiempo de relajación isovolumétrica (TRI) se midió en un registro de Doppler pulsado tomado desde un plano de 4 cámaras y aorta, colocando el volumen de muestra en la cara ventricular de la valva septal de la mitral, y ampliándolo hasta registrar simultáneamente los flujos de llenado y eyección; el TRI se midió desde el final del flujo de eyección hasta el inicio de la onda E²⁸. Para estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar se registró con Doppler continuo la velocidad máxima del chorro regurgitante de la tricúspide desde un plano apical. Al gradiente ventriculoatrial derecho obtenido

se le sumaron 10 mmHg para obtener la presión de la arteria pulmonar²⁹. Para obtener dP/dt se registró la curva de velocidad del chorro de insuficiencia mitral desde un plano de 4 cámaras, con Doppler continuo. La curva debía tener un perfil nítido hasta el punto de máxima velocidad. La estimación de dP/dt máximo se hizo mediante el método de Bargiggia³⁰, y la de dP/dt mínimo con el desarrollado por nuestro grupo³¹. El gasto cardíaco se midió con el método combinado que utiliza la medida del área del tracto de salida del VI a través de su radio medido en plano parasternal longitudinal y la integral del flujo de eyección recogida con Doppler pulsado en el mismo lugar, en plano de 4 cámaras y aorta³². El estrés parietal telesistólico se calculó a partir de las medidas del VI en modo M y la presión arterial, con la fórmula de Reicheck³³. La pendiente de desaceleración de la onda E se definió como el cociente entre la velocidad máxima de la onda E y su tiempo de desaceleración, medido desde el pico de la onda hasta el punto ideal de corte con la línea de velocidad 0.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con los paquetes SPSS 8.0[®] y PRESTA. Se consideraron puntos finales del seguimiento la presencia o ausencia de dos variables: *a*) muerte cardíaca, que incluye la muerte de origen cardíaco y el trasplante cardíaco (en todo el texto a partir de ahora, siempre que nos refiramos a mortalidad, será muerte cardíaca), y *b*) acontecimiento cardíaco en el seguimiento, que incluye muerte, trasplante cardíaco e ingreso por insuficiencia cardíaca. Para comparar las variables continuas en los grupos en los que se llegaba a alguno de los puntos finales se utilizó la prueba de la *t* de Student para variables independientes. La diferencia entre grupos se determinó utilizando el análisis de la variancia (*one way ANOVA*) y el test de Bonferroni para valores cuantitativos y tablas de contingencia aplicando la prueba de la χ^2 para valores dicotómicos. A fin de evaluar el tiempo medio de supervivencia libre de acontecimientos se utilizó el análisis de Kaplan-Meier. Para analizar la relación de las diversas variables con la supervivencia se utilizó el análisis univariado de regresión de Cox. Se empleó la regresión de Cox con múltiples variables con el método anterógrado condicional para determinar las variables independientes. En él no se incluyeron aquellas variables que sólo se podían medir en situaciones determinadas, por ejemplo, la presión sistólica pulmonar, ya que requiere la existencia de una insuficiencia tricúspide y su inclusión causaría una selección de la población. Esta condición afectó a los valores de la presión sistólica de la arteria pulmonar, las medidas de dP/dt y de la onda A y del cociente E/A. Para la selección de algunos de los puntos de corte que aparecen en los resultados se utilizaron curvas ROC, según se deta-

TABLA 1. Comparación de los valores medios de las variables continuas entre los pacientes con y sin mortalidad cardíaca

	N	Muerte cardíaca	Vivos	p
Prueba de la marcha (m)	85	310,8 (109,7)	421,0 (64,5)	0,000
FE (%)	91	28 (8,3)	33,2 (8,7)	0,054
AI (cm)	91	5,3 (0,6)	4,7 (0,7)	0,000
Creatinina (mg/dl)	91	1,43 (0,46)	1,18 (0,32)	0,030
DTDVD (cm)	91	4,06 (0,77)	3,73 (0,64)	0,049
DTSVD (cm)	91	3,04 (0,88)	2,68 (0,72)	0,059
VE (cm/s)	91	97,5 (28,5)	76,5 (20,9)	0,000
VA (cm/s)	61	50,2 (26,7)	70,2 (27,7)	0,023
VE/VA	61	2,4 (1,2)	1,3 (0,9)	0,001
Des. E (cm/s ²)	91	8,3 (3,1)	5,5 (2,9)	0,000
TDE (ms)	91	121,2 (38,0)	149,8 (45,0)	0,010
TRIV (ms)	91	94,1 (24,5)	120,2 (25,7)	0,000
PSP (mmHg)	65	54,7 (7,7)	46,5 (8,4)	0,036

Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar. AI: aurícula izquierda; FE: fracción de eyección del VI; DTD VD: diámetro telediastólico del ventrículo derecho; DTS VD: diámetro telesistólico del ventrículo derecho; VE: velocidad máxima de la onda E; VA: velocidad pico de la onda A; VE/VA: cociente entre VE y VA; Des. E: pendiente de desaceleración de la onda E; TDE: tiempo de desaceleración de la onda E; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; PSP: presión sistólica de la arteria pulmonar. Los valores de las variables no expuestas presentaron diferencias no significativas.

llará en su momento. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$ en estudio a dos colas, excepto para el test de Bonferroni, en que se exigió una significación con $p < 0,02$.

RESULTADOS

La muestra tiene una media de edad de 63,5 años (DE: 8,8; rango: 37-78 años). El 85,7% son varones, el 23,6% son diabéticos, el 18,9% fumadores y el 11,2% bebedores habituales. Se considera la etiología isquémica en el 49,5% de los pacientes. La FE de los pacientes es del 32,0% (DE: 8,6%). Presentaban datos de insuficiencia cardíaca el 41%. En tratamiento con IECA está un 84% y con diuréticos un 77%, espironolactona el 6% y bloqueadores beta un 35%. Al inicio del seguimiento, el 66% de los pacientes estaba en clases funcionales I o II de la NYHA, con un 67% de ellos en ritmo sinusal, el 25,2% en fibrilación auricular

y un 7,8% de los pacientes como portadores de un marcapaso definitivo.

La media del tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 16,5 meses (DE: 6,95; mediana: 18 meses; rango: 1-29 meses), durante el cual los fallecidos por causa cardíaca fueron 18 pacientes (19,8%): dos de ellos de forma súbita (2,2%) y 16 por insuficiencia cardíaca (17,6%). Dos pacientes sufrieron un trasplante cardíaco (2,2%). Considerando la muerte súbita, la producida por insuficiencia cardíaca congestiva y el trasplante cardíaco se objetivó un 22% de mortalidad cardíaca. Diecisiete pacientes sufrieron un único episodio de insuficiencia cardíaca que requiriera ingreso hospitalario (18,7%), y 14 presentaron más de un episodio (15,4%). Considerando en conjunto ingresos, trasplante y muertes totales, 58 pacientes (63,7%) estuvieron libres de acontecimientos.

En la tabla 1 se expone la comparación de los valores medios de las variables continuas entre los pacientes vivos y los que padecieron muerte cardíaca. Sólo se recogen aquéllos con diferencias más significativas. Las diferencias con mayor significación estadística se agruparon en el resultado de la prueba de la marcha, en todos los parámetros de función diastólica y en la dimensión de la aurícula izquierda, todos con valor de p cercano al 0,001. También hubo diferencias en los valores de creatinina plasmática, en el diámetro telediastólico del VD y la presión sistólica pulmonar. La FE fue menor en pacientes con muerte cardíaca, aunque de forma no significativa. Los resultados fueron muy similares cuando se compararon los mismos parámetros en los grupos con y sin acontecimientos. Al analizar las variables categóricas no se encontraron diferencias en cuanto a los factores de riesgo coronario incluidos (tabaquismo, diabetes, sexo) entre los pacientes con mortalidad cardíaca y los supervivientes. La única diferencia significativa respecto al tratamiento es que tomaba dosis altas de diuréticos con más frecuencia el grupo de fallecidos (29 frente al 8%; $p = 0,05$). Sí hubo diferencias en la clase funcional, el antecedente de insuficiencia cardíaca, la presencia de infiltrado en la radiología y el grado de las insuficiencias mitral y tricúspide (tabla 2). Cuando se consideró la presencia o ausencia de acontecimientos, las diferencias fueron similares, salvo para la etiología. En los

TABLA 2. Análisis de las diferencias de las variables discretas entre los grupos de pacientes con y sin mortalidad cardíaca

	Muerte cardíaca (%)	Vivos (%)	p
Clase funcional I-II frente a III-IV	10,0 frente a 48,4	90,0 frente a 51,6	0,000
Ningún episodio de ICC frente a alguno	3,3 frente a 61,3	96,7 frente a 38,7	0,000
IT no I-II frente a III-IV	16,4 frente a 50,0	83,6 frente a 50,0	0,005
IM no I-II frente a III-IV	15,9 frente a 40,7	84,1 frente a 59,3	0,011
No infiltrado en Rx. frente a infiltrado en Rx.	13,6 frente a 75,0	86,4 frente a 25,0	0,001

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IT: insuficiencia tricúspide; IM: insuficiencia mitral; Rx.: radiografía de tórax.

TABLA 3. Significación pronóstica de cada una de las variables para mortalidad cardíaca según la regresión de Cox (análisis univariado)

Variable	Hazard ratio (IC del 95%)	p
Clase funcional III-IV	9,46 (3,13-28,60)	0,0000
Distancia recorrida*	1,02 (1,01-1,02)	0,0000
Distancia menor 300 m	17,9 (4,98-64,4)	0,0000
Ingresos por ICC	348,65 (2,50-48714)	0,0000
Congestión en radiografía de tórax	23,78 (0,01-109453)	0,12
Frecuencia cardíaca	1,02 (0,99-1,05)	0,16
Creatinina	3,95 (1,16-13,45)	0,04
Sodio*	1,16 (1,01-1,34)	0,05
Aurícula izquierda	3,96 (2,15-7,30)	0,0000
Diámetro diastólico del VI	2,19 (1,18-4,06)	0,02
Fracción de eyección del VI	1,00 (0,96-1,04)	0,99
Diámetro diastólico VD	2,08 (1,06-4,07)	0,03
Diámetro sistólico VD	1,86 (1,04-3,31)	0,04
Fracción de acortamiento VD*	1,03 (0,98-1,08)	0,20
Estrés parietal telesistólico	1,01 (0,99-1,02)	0,17
Insuficiencia mitral III-IV	4,03 (1,61-10,10)	0,003
Insuficiencia tricúspide III-IV	4,61 (1,86-11,39)	0,002
Velocidad de la onda E	1,04 (1,02-1,06)	0,0000
Tiempo de desaceleración de la onda E*	1,02 (1,01-1,03)	0,0001
Pendiente de desaceleración de la E	1,30 (1,14-1,49)	0,0001
Tiempo de relajación isovolumétrica*	1,04 (1,02-1,06)	0,0000
Presión sistólica pulmonar	1,08 (1,00-1,16)	0,04

*Se ha cambiado el signo de la variable para obtener riesgos mayores de 1. VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

pacientes con cardiopatía isquémica se encontró una mayor frecuencia de eventos en el seguimiento (56 frente al 28%; $p < 0,03$).

Se realizó un análisis univariado de regresión de Cox para valorar la influencia de las diversas variables sobre la supervivencia. Los resultados más significativos se exponen en la tabla 3. Los resultados fueron prácticamente iguales al considerar como punto final la muerte cardíaca o los acontecimientos totales. Ninguno de los parámetros epidemiológicos obtuvo significación estadística al incluirlos en la ecuación de regresión (edad, sexo tabaquismo, consumo de alcohol, etiología, diabetes).

En las figuras 1-5 se presentan las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para las variables con resultados más significativos desde los puntos de vista clínico y estadístico. En las figuras se indica, además, la tabla de supervivencia para muerte cardíaca y acontecimientos. La supervivencia en un seguimiento medio de 16 meses fue menor en los pacientes con FE < 35% (20 frente a 26 meses; fig. 1). Este punto de corte se seleccionó mediante curvas ROC. También fue menor en los pacientes con clases funcionales IV y III (9 y 16

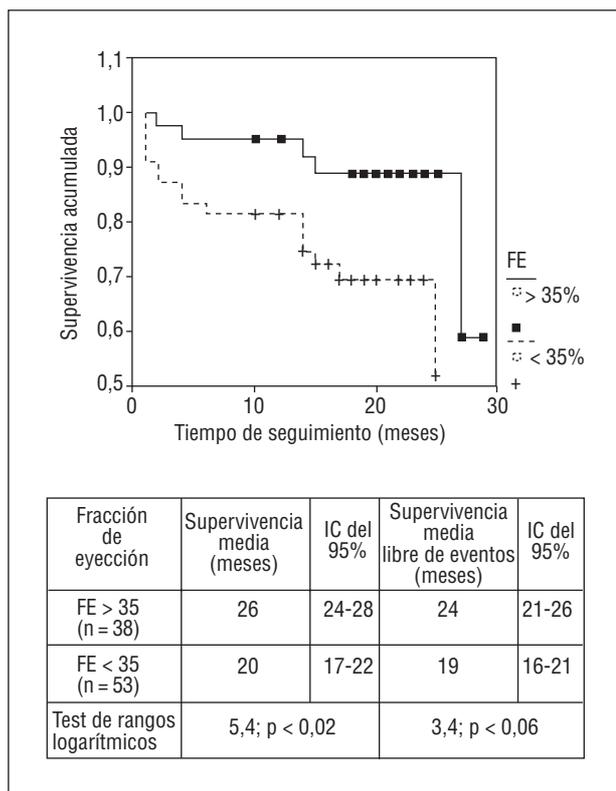


Fig. 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la fracción de eyección (FE) para mortalidad cardíaca. En la tabla adjunta se indica cómo la supervivencia media de los pacientes con FE > 35 fue mayor que aquéllos con peor FE. La diferencia no fue significativa para supervivencia libre de eventos.

frente a 25 y 26 meses para las clases II y I; fig. 2) y en aquellos pacientes que caminaban menos de 300 m en la prueba de la marcha (12 frente a 29 o más meses; fig. 3). El punto de corte de 300 m se seleccionó por los datos de la bibliografía¹⁵, y el de 500 por su especificidad del 100% para ausencia de acontecimientos. Asimismo, vivieron menos tiempo los pacientes con tiempos de desaceleración menores de 100 ms (17 frente a 26 o más meses; fig. 4). En este caso, los puntos de corte se valoraron con curvas ROC y se ajustaron a las centenas. La evolución era peor en los casos con diámetros auriculares mayores de 5 cm (20 frente a 28 o más meses; fig. 5). Los puntos de corte se seleccionaron según el valor normal de la aurícula en plano parasternal longitudinal (4 cm) y el de 5 cm por su especificidad del 100% para la ausencia de acontecimientos.

La mortalidad en el seguimiento fue mayor en pacientes con FE menor del 35% (30 frente al 13%; $p = 0,057$) con peor clase funcional (83, 46, 10 y 10% para las clases IV, III, II y I, respectivamente; $p < 0,000$; la diferencia no fue significativa al comprar las clases funcionales I y II), con menor distancia recorrida (67,

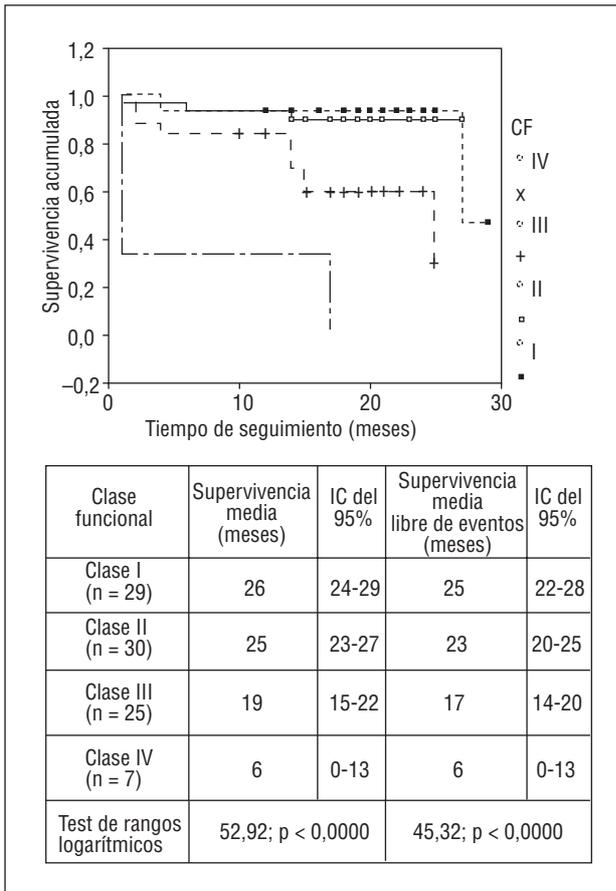


Fig. 2. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la clase funcional (CF) para mortalidad cardíaca. En la tabla adjunta se indica cómo la supervivencia y la supervivencia libre de eventos empeora en la clase funcional III y aún más en la IV, respecto a las clases I y II.

19 y 0% para aquellos que caminaron menos de 300 m, entre 300 y 500, y más de 500 m, respectivamente; $p < 0,001$; las diferencias no fueron significativas al comparar los dos últimos grupos), con tiempos de desaceleración más cortos (46, 19 y 7% para tiempos menores de 100 ms, entre 100 y 200 s, y mayores de 200 s, respectivamente; $p < 0,01$; las diferencias no fueron significativas al comparar los dos últimos grupos), con diámetros de aurícula izquierda mayores (46, 14 y 0% para aurículas mayores de 5 cm, entre 5 y 4 cm, y menores de 4 cm, respectivamente; $p = 0,003$; las diferencias no fueron significativas al comparar los dos últimos grupos).

Hubo una correlación significativa entre el tiempo de desaceleración de la onda E y la distancia recorrida en la prueba de la marcha ($r = 0,55$; $p < 0,0001$).

Al realizar el análisis multivariado para determinar qué parámetros se relacionaban más con la mortalidad cardíaca se demostró que la clase funcional excluía de la ecuación al resto ($p < 0,0001$) (tabla 4). Sin embargo, si se consideraba que quienes no habían podido realizar la prueba de la marcha por limitación funcional habían realizado una prueba menor de 300 m, esta

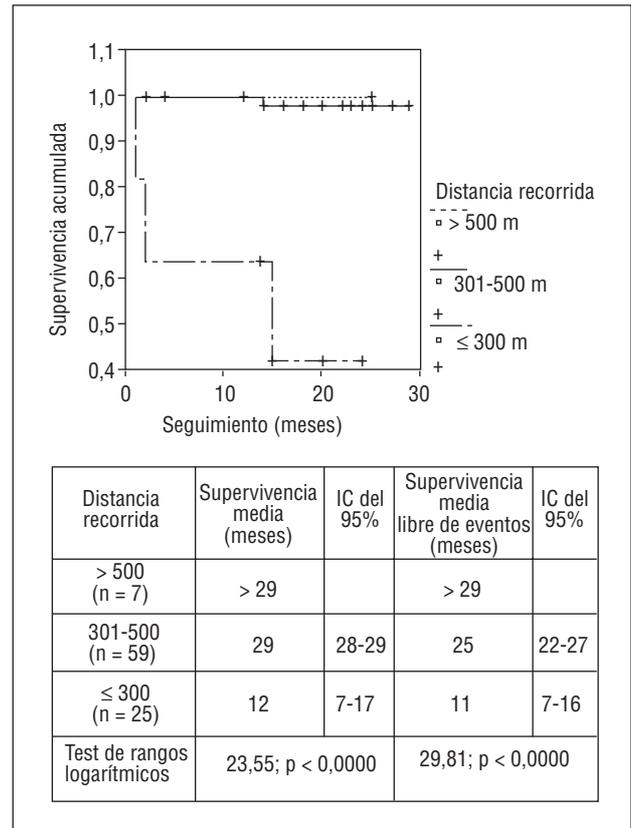


Fig. 3. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la distancia recorrida para mortalidad cardíaca. En la tabla adjunta se indica cómo la supervivencia y la supervivencia libre de eventos empeoran conforme disminuye la distancia que son capaces de recorrer en la prueba de la marcha.

prueba pasaba a ser más potente que la valoración clínica de la clase funcional con una *hazard ratio* de 17,92 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 4,98-64,49). Y si se excluían aquellos en clase funcional IV, dado que seis de los 7 pacientes en clase funcional IV no hicieron la prueba de la marcha, ésta seguía siendo más potente. Los pacientes incapaces de caminar 300 m tienen un *hazard ratio* de 4,1 (IC del 95%, 2,2-7,7). Al incluir en el análisis exclusivamente las medidas ecocardiográficas, las únicas que entraban en la ecuación de regresión eran el tiempo de desaceleración de la onda E (*hazard ratio* de 1,199; IC del 95%, 1,0293-1,3988) y la dimensión de la aurícula izquierda (*hazard ratio* de 3,9491; IC del 95%, 1,6674-9,3530), quedando excluidas el resto de las variables ecocardiográficas del estudio.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio la clase funcional fue el único predictor independiente de mortalidad cardíaca, aunque era sustituida por la distancia caminada en la prueba de la marcha si se consideraba que los pacientes in-

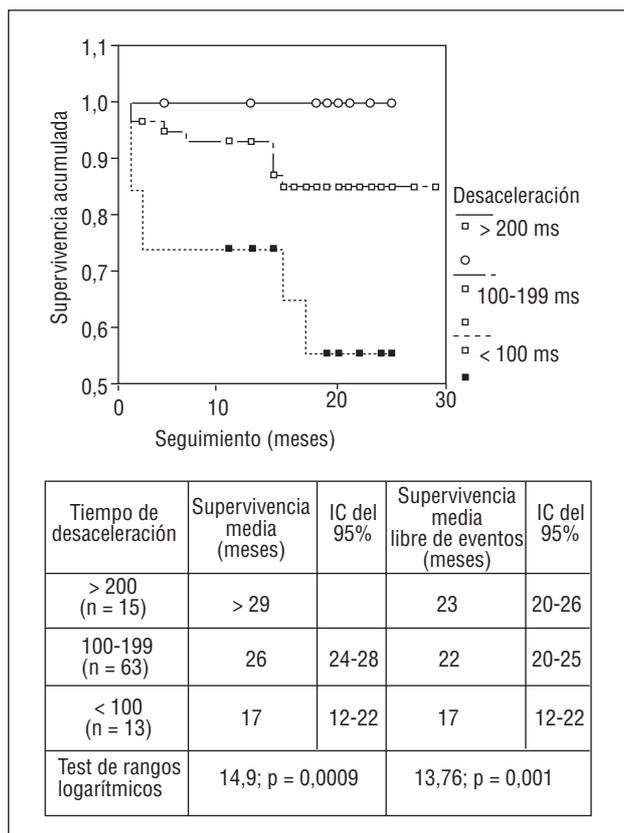


Fig. 4. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el tiempo de desaceleración para mortalidad cardíaca. En la tabla adjunta se observa cómo la supervivencia y la supervivencia libre de eventos empeoran conforme disminuye el tiempo de desaceleración de la onda E.

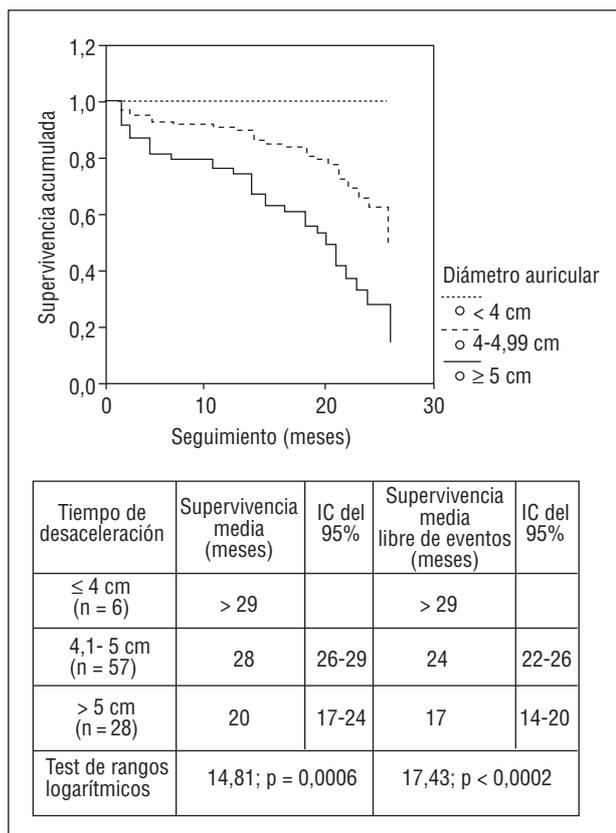


Fig. 5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el diámetro auricular izquierdo para mortalidad cardíaca. En la tabla adjunta se demuestra cómo la supervivencia y la supervivencia libre de eventos empeoran conforme aumenta el tamaño de la aurícula.

capaces de realizar la prueba caminaban una distancia inferior a 300 m. Los parámetros ecocardiográficos, aunque de gran valor pronóstico, no aportan información adicional a la de la clase funcional o a la de la prueba de la marcha. Al valorar exclusivamente los parámetros ecocardiográficos, los únicos predictores independientes eran el tiempo de desaceleración de la onda E y la dimensión de la aurícula izquierda, quedando excluidas el resto de las variables ecocardiográficas.

Aportaciones del estudio

En los últimos 10 años se han publicado estudios sobre el valor pronóstico de múltiples parámetros clínicos y ecocardiográficos en la disfunción sistólica del VI. El interés de nuestro trabajo reside en determinar aquellos que predicen el pronóstico de forma más sencilla, más potente e independiente. Esto puede ayudar a organizar protocolos diagnósticos tanto a la hora de seleccionar parámetros como para determinar cuáles pueden sustituir a otros cuando, a pesar de su interés, no pueden obtenerse.

La clase funcional es y ha sido el criterio de referencia fundamental a la hora de clasificar y decidir la terapia en los pacientes con disfunción sistólica, especialmente en cuanto a la decisión de realizar un trasplante cardíaco en pacientes en clase IV^{34,35}. El que la clase funcional sea en nuestro grupo el único predictor independiente apoya innegablemente este hecho. Muestra una buena capacidad para discriminar tres grupos pronósticos bien definidos, de modo que los pacientes con clases funcionales I y II tienen una mortalidad del 10% a 16 meses, los de clase III del 40% y los de clase IV del 83%. En ese sentido aparece una discriminación clara entre los pacientes en clases II y III que otros estudios no han demostrado³⁶. La clase funcional se evalúa a través de la anamnesis, y eso aporta una carga de subjetividad. La prueba de la marcha (*walk test*) es una forma de valorar objetivamente la capacidad funcional. Aunque se ha demostrado que en ausencia de análisis de consumo de oxígeno su relación con la evolución de los pacientes es menor, también se ha observado que el ajuste entre el consumo de oxígeno y la distancia recorrida se correlacionan con exactitud en los pacientes con capacidad

funcional deprimida²⁰. Su gran ventaja respecto a la prueba con consumo de oxígeno estriba en la sencillez, ya que no necesita infraestructura ninguna. Llama la atención que una prueba objetiva haya demostrado menos valor que otra subjetiva. Una explicación para ello puede ser que sólo un paciente de 6 en clase IV pudo realizar la prueba. Cuando se excluyó la clase IV en el análisis, la prueba de la marcha fue un predictor de supervivencia libre de acontecimientos más potente que la clase funcional. Para los pacientes en clase IV, la misma imposibilidad de realizar la prueba sería un dato de mal pronóstico. Si consideramos como límite un valor de 300 m, una prueba de marcha menor de esa distancia separaría poblaciones con supervivencia media de 11 (IC del 95%, 7-16) y 25 meses (IC del 95%, 23-27), con un riesgo relativo de 4,1 (IC del 95%, 2,2-7,7).

Nuestro estudio destaca la importancia pronóstica de datos clínicos de muy sencilla obtención, como son los antecedentes de ingreso por insuficiencia cardíaca o los datos radiológicos de congestión pulmonar, y hace recordar el valor de otros, como la creatinina plasmática y la hiponatremia, previamente descritos⁷. Un dato clínico de interés es el hecho de que no se ha observado un pronóstico diferente en los pacientes con fibrilación auricular. El único estudio que analizó pacientes en fibrilación auricular tampoco encontró diferencias en su pronóstico¹⁰. El hecho de que los factores de riesgo considerados no hayan demostrado tener influencia en la evolución de los pacientes puede indicar que en etapas avanzadas de daño miocárdico es éste, no sus causas, lo que determina la evolución.

La disfunción sistólica del VI comporta un pronóstico adverso, presentando nuestra muestra una mortalidad cardíaca del 22% a los 16 meses. Sin embargo, al estudiar a pacientes con disfunción sistólica, otros parámetros distintos del grado de disfunción obtienen mayor relevancia como indicadores pronósticos. De hecho, en nuestra muestra el grado de disfunción sistólica, medida por la FE, tiene menor valor predictivo que los parámetros de función diastólica o la situación funcional, siendo excluido por éstos al hacer estudios multivariados. Dos de los parámetros ecocardiográficos introducidos en este estudio no habían sido analizados previamente como predictores de evolución, el valor máximo y mínimo de dP/dt, que sólo pueden obtenerse en quienes tienen insuficiencia mitral. El valor máximo de dP/dt refleja la función sistólica con una dependencia de la carga diferente de la de los parámetros de fase de eyección³⁷, tales como la FE o el gasto. Es menos dependiente de la poscarga que aquéllos, de modo que en una situación como la miocardiopatía dilatada, en la que la poscarga está elevada, podría añadir datos de interés³⁸. La posibilidad de que dP/dt tuviera un valor pronóstico no se confirmó en nuestro estudio.

Los parámetros de disfunción diastólica presentan una estrecha relación con la supervivencia, principal-

mente la presión auricular izquierda, que precisamente enmascara muchos datos relativos a la relajación del ventrículo^{39,40}. Es poco probable que los parámetros que reflejan la relajación tengan utilidad para predecir pronóstico. El valor mínimo de dP/dt está ligado estrechamente a la relajación ventricular³¹, y no demostró utilidad para discriminar el pronóstico de los pacientes. En nuestra experiencia, tampoco la velocidad de propagación de la onda E medida con M color se relaciona con el pronóstico de los pacientes con disfunción sistólica⁴¹, aunque este parámetro no se incluyó en este estudio. Tampoco se conoce el valor pronóstico de otros parámetros más recientes, como el Doppler tisular del anillo mitral⁴². Por el contrario, todos los parámetros de función diastólica que reflejan el incremento de la presión auricular, incluida la dilatación auricular izquierda, se asociaron a la evolución de los enfermos y muy estrechamente a su capacidad funcional. Hemos demostrado la buena correlación entre la prueba de la marcha y el tiempo de desaceleración. Tiempos de desaceleración inferiores a 100 ms o diámetros auriculares superiores a 5 cm indican una mortalidad del 46% a los 16 meses, mientras que la mortalidad de quienes suman ambos criterios llega al 54%. Datos similares en cuanto a la importancia de los parámetros de función diastólica aparecen en la mayor parte de los estudios realizados¹⁰⁻¹⁶. Dado que todos ellos reflejan fenómenos fisiopatológicos similares, creemos que puede prescindirse de la medida de algunos de ellos en este tipo de estudios, especialmente de los más variables, como es el tiempo de relajación isovolumétrica, o del cociente E/A, imposible en pacientes en fibrilación auricular y que no aporta mayor información que las medidas realizadas exclusivamente en la onda E.

Como en otros estudios, se encontró un valor pronóstico de los grados de insuficiencia mitral y tricúspide, de la presión sistólica de la arteria pulmonar y de la función sistólica del VD. El principal determinante de la presión sistólica pulmonar en los pacientes con disfunción sistólica es precisamente la presión en la aurícula izquierda⁴³, de modo que de nuevo aparece un enlace fisiopatológico entre la elevación de la presión auricular y otros trastornos con valor pronóstico, la hipertensión pulmonar y la dilatación del VD. En nuestro estudio la dilatación y disfunción del VD no han aparecido como predictores independientes, a diferencia de otros¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, es innegable que el músculo del VD puede estar primariamente afectado, por lo que no nos parece imposible encontrar su función como predictor independiente, dependiendo del grupo o tamaño de la población que se seleccione.

Comparación con otros estudios

Es difícil establecer comparaciones entre muestras diferentes, y esto se puede aplicar a los estudios de su-

pervivencia de los pacientes con disfunción sistólica. Algunos trabajos incluyen a pacientes en fibrilación auricular^{10,12}, a la vez que sólo incluyen miocardiopatías idiopáticas. Otros consideran de forma exclusiva algunos grados funcionales¹⁸ o sólo con FE severamente deprimidas^{10,13}. A esto hay que añadir la dificultad de comparar los resultados de análisis multivariados en los que las variables incluidas y el método de inclusión son diferentes. Aun a pesar de las dificultades para comparar los resultados de la bibliografía entre sí, existe una coherencia con otros estudios realizados. La mortalidad de nuestra muestra en un seguimiento medio de 16 meses fue del 19,8%, inferior pero no muy diferente de otras que incluían a pacientes en fibrilación auricular (21 a 27% a los 2 años^{10,12}) o en muestras sólo con ritmo sinusal y sin pacientes isquémicos (19%, en el estudio de De Groot et al¹⁸) o con pacientes consecutivos con FE de menos del 40% (14% a un año en el estudio de Xie et al¹³). Esto apoya la idea de que, una vez desarrollada la disfunción ventricular, es ésta la que marca el pronóstico, independientemente de las causas que llevaron a ella, y permitiría utilizar a pacientes de distintas etiologías y factores de riesgo en una misma muestra, como hemos hecho. En cuanto a los predictores de evolución, los parámetros de función diastólica y el tamaño de la aurícula aparecen como marcadores fundamentales de pronóstico en casi todos los estudios que hemos encontrado, salvo en el trabajo de Rihal et al¹⁰. La FE aparece como predictor sólo en algunos estudios, mientras que otros datos, como el estrés parietal telesistólico²² o las medidas ventriculares derechas¹⁷⁻¹⁹, son objeto de escasos estudios.

Limitaciones

Podría discutirse la inclusión de los trasplantes cardíacos como muerte cardíaca. Se decidió así, al igual que en otros trabajos, al considerarla una situación terminal cardíaca que obliga a la muerte cardíaca para salvar la vida del paciente. Sea como fuere, el escaso número de ellos en nuestro estudio (2 pacientes) hace que la repercusión en el resultado final sea mínima.

El estudio se realizó en un hospital terciario, lo que significa ser de referencia para patología más compleja. Eso podría traducirse en una muestra de características diferentes de las de otras poblaciones, tal vez con una mortalidad mayor. La comparación con otros estudios publicados no indica grandes diferencias, a pesar de lo cual este hecho se debe tener en cuenta.

Se ha planteado como limitación de los parámetros de llenado ventricular su variabilidad según las condiciones de carga e incluso de la ventilación^{44,45}. Sin embargo, se ha demostrado que esa variabilidad es escasa en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica cuando las medidas se realizan sin manipulación abrupta de la carga⁴⁶. Los cambios producidos por esas

TABLA 4. Análisis multivariado de la variable categórica clase funcional (CF), tomando como referencia la clase funcional I

	<i>Hazard ratio</i>	IC del 95%
CF II	2,78	0,25-30,63
CF III	22,93	2,81-187,17
CF IV	81,27	9,20-717,85

manipulaciones abruptas han demostrado también utilidad pronóstica^{47,48}, aunque no se pudieron valorar en este estudio al no haberse incluido en el protocolo.

En el caso de las medidas de la presión sistólica del VD y de dP/dt, sólo pueden obtenerse en pacientes con insuficiencias mitral y tricúspide, y más fácilmente cuanto mayores son éstas. La presencia de insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares presupone por sí misma un peor pronóstico, de modo que la inclusión de la medida impide valorar a los pacientes con mejor pronóstico. Algo parecido sucede con la prueba de la marcha en los pacientes con clase funcional IV. En nuestro estudio se optó por no incluir las medidas de presión pulmonar ni de dP/dt en el análisis multivariado, mientras que para la prueba de la marcha se realizó un segundo análisis considerando a los pacientes incapaces de caminar por su clase funcional como una prueba inferior a 300 m.

CONCLUSIÓN

La evaluación clínica del paciente se revela como un aspecto fundamental de su valoración pronóstica, dentro de la cual el dato clave sigue siendo la clase funcional. Tanto la prueba de la marcha como la medida de la aurícula y el tiempo de desaceleración de la onda E pueden confirmar el pronóstico derivado de la valoración funcional, o sustituirlo cuando ofrezca dudas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kopecky SL, Gersh BJ. Dilated cardiomyopathy and myocarditis: natural history, aetiology, clinical manifestations and management. *Curr Probl Cardiol* 1987;12:573-647.
2. Sullivan MJ, Hawthorne MH. Exercise tolerance in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:1-22.
3. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation* 1995;92:47-53.
4. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983;51:831-6.
5. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;59:634-8.

6. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.
7. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986;73:257-67.
8. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PWT, Whitlock RML, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.
9. Modena MG, Muia N, Sgura FA, Molinari R, Castella A, Rossi R. Left atrial size is the major predictor of cardiac death and overall clinical outcome in patients with dilated cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *Clin Cardiol* 1997;20:553-60.
10. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994;90:2772-9.
11. Lapu-Bula R, Robert A, De Kock M, D'Hondt AM, Detry JM, Melin JA, et al. Risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy: contribution of Doppler-derived left ventricular filling. *Am J Cardiol* 1998;82:779-85.
12. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:808-15.
13. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, De Maria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:132-9.
14. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imparato A, Corra U, et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:383-90.
15. Nijland F, Kamp O, Karreman AJP, Van Eenige MJ, Visser CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1618-24.
16. Vanoverschelde JL, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1288-95.
17. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1143-53.
18. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:948-54.
19. Sun JP, James KB, Yang XS. Comparison of mortality rates and progression of left ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and dilated versus nondilated right ventricular cavities. *Am J Cardiol* 1997;80:1583-7.
20. Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J* 1998;136:449-57.
21. Willenheimer P, Erhardt LR. Value of the 6-min-walk test for assessment of severity and prognosis of heart failure. *Lancet* 2000;355:515-6.
22. Hara Y, Hamada M, Hiwada K. Left ventricular end-systolic wall stress is a potent prognostic variable in patients with dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1999; 63:196-200.
23. Goldman L, Hasimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981;64:1227-34.
24. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardisation of the American Society of echocardiography. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
25. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.
26. Moya JL, Catalán MP, García-Lledó JA, Pey J, Barcia F, Asín E. A semiquantitative method based on flow convergence zone to estimate the severity of the mitral regurgitation: design and clinical application. *Eur J Echocardiography* 2001;2:163-9.
27. Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current application of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1984;64:71-81.
28. Rokey RI, Kuo LC, Zoghbi WA, Limacner MC, Quiñones MA. Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography. *Circulation* 1985; 71:543-50.
29. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-62.
30. Bargiggia GS, Bertucci C, Recusani F, Raisaro A, De Servi S, Valdés-Cruz LM, et al. A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuous wave Doppler echocardiography. *Circulation* 1989;80:1287-92.
31. García-Lledó A, Moya JL, Balaguer J, Novo E, Correa C, Jorge P, et al. Método simplificado para el análisis no invasivo de la relajación ventricular mediante Doppler continuo en la insuficiencia mitral. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:655-61.
32. Hoit BD, Rashwan M, Watt C, Shan DJ, Bhargava V. Calculating cardiac output from transmitral volume flow using Doppler and M-mode echocardiography. *Am J Cardiol* 1988;62:131-5.
33. Reichek N, Wilson J, St John Sutton M, Plappert TA, Goldberg S, Hirshfield JW. Non-invasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation* 1982;65:99-108.
34. Vagelos R, Fowler MB. Selección de pacientes para trasplante cardíaco. *Clínicas Cardiológicas de Norteamérica* 1990;1:23-39.
35. Almenar Bonet L, en representación de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XII Informe Oficial (1984-2000). *Rev Esp Cardiol* 2001;54: 1305-10.
36. Massie B, Conway M. Survival of patients with congestive heart failure: past, present and future prospects. *Circulation* 1987;75 (Suppl IV):11-9.
37. Grossman W. Evaluation of systolic and diastolic function of the myocardium. En: Grossman W, editor. *Cardiac catheterization and angiography*. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1986: p. 302-6.
38. Moya Mur JL, Alameda M, García-Lledó A, Asín E, Ruiz Leria S, Megías A, et al. El dP/dT obtenido por Doppler es independiente de la poscarga en pacientes con miocardiopatía dilatada. *Rev Esp Cardiol* 1996;49(Supl 3):11.
39. Anguita M, Torres F, Vallés F. Marcadores de la actuación clínica en pacientes con miocardiopatía dilatada. *Rev Esp Cardiol* 1996;49:682-92.
40. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrojek DG, Lavovitz AJ. Influence of alterations in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation* 1989;79:1226-36.
41. García-Lledó JA, Alonso I, Balaguer J, Novo E, Jiménez E, Ruiz P, et al. El estudio de la onda E mediante M-color no aporta información pronóstica en pacientes con patrón de llenado pseudo-normalizado. *Rev Esp Cardiol* 2000;53(Supl 2):140.
42. Iglesias Garriz I, Rodríguez García MA, Delgado Fernández S, Garrote Coloma C, Sastre Ibarretxe M, Corral Fernández F. Doppler tisular del anillo mitral en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda. Análisis de la función diastólica. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1195-200.
43. Enríquez Sarano M, Rossi A, Seward J, Bailey K, Tajik J. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:153-9.

44. Meijboom EJ, Rijterborgh H, Bot H. Limits of reproducibility of blood flow measurements by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987;59:133-7.
45. Dabestani A, Takenaka K, Allen B, Gardin JM, Fischer S, Russell D, et al. Effect of spontaneous respiration on diastolic left ventricular filling assessed by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1988;61:1356-8.
46. Pozzoli M, Capomolla F, Cobelli F, Tavazzi L. Reproducibility of Doppler indices of left ventricular systolic and diastolic function in patients with severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:194-200.
47. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L. Loading manipulations improve the prognostic value of doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997;95:1222-30.
48. García Lledó JA, Alonso JJ, Balaguer J, Novo E, Jiménez E, Ruiz P, et al. Valor pronóstico de la reversibilidad del llenado pseudo-normalizado mediante la maniobra de Valsalva en la disfunción sistólica. *Rev Esp Cardiol* 2000;53(Supl 2):37.