

## Artículo original

## Predictores ecocardiográficos de capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica. Valor de la insuficiencia mitral

Marcelo Trivi\*, Jorge Thierer, Paola Kuschnir, Adriana Acosta, Javier Marino, Ramiro Guglielmone y Ricardo Ronderos

Servicios de Cardiología Clínica e Imágenes, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Buenos Aires, Argentina

## Historia del artículo:

Recibido el 9 de marzo de 2011

Aceptado el 4 de junio de 2011

On-line el 9 de septiembre de 2011

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Ejercicio

Insuficiencia mitral

Ecocardiografía

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Pacientes con insuficiencia cardiaca y similar disfunción sistólica del ventrículo izquierdo tienen diferente capacidad de ejercicio. El objetivo de este estudio es detectar predictores ecocardiográficos de capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica.

**Métodos:** Se incluyó a 150 pacientes con insuficiencia cardiaca en clase II (70%) o III (30%) con fracción de eyección ventricular izquierda < 40%. Se efectuó prueba de los 6 minutos de marcha y eco-Doppler color cardiaca, incluyendo Doppler tisular de los anillos mitral y tricuspídeo. Se consideró insuficiencia mitral significativa los grados moderado y severo. Se dividió a los pacientes en dos grupos según la mediana de caminata (290 m): el grupo 1 caminó < 290 m y el grupo 2,  $\geq$  290 m.

**Resultados:** Se detectó insuficiencia mitral en 112 pacientes (75%), que fue significativa en 40 (27%). El grupo 1 evidenció más insuficiencia mitral significativa (el 35 frente al 18%), área auricular izquierda ( $27 \pm 1$  frente a  $24 \pm 1$  cm<sup>2</sup>), amplitud de E mitral ( $88 \pm 5$  frente a  $72 \pm 3$  cm/s) y presión sistólica pulmonar ( $37 \pm 1$  frente a  $32 \pm 1$  mmHg; todos  $p < 0,05$ ). En el análisis multivariable de regresión logística, sólo la presencia de insuficiencia mitral significativa se asoció en forma independiente a menor distancia caminada (odds ratio = 3,44; intervalo de confianza del 95%, 1,02-11,66;  $p < 0,05$ ). En el análisis de regresión lineal múltiple, el único predictor independiente de la distancia caminada fue el área auricular izquierda ( $r = 0,25$ ;  $\beta = -6,52 \pm 2$ ;  $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** En pacientes con insuficiencia cardiaca en clase II-III y disfunción sistólica ventricular izquierda, los principales predictores ecocardiográficos de capacidad de ejercicio se relacionan con la presencia de insuficiencia mitral significativa.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Echocardiographic Predictors of Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Systolic Dysfunction: Role of Mitral Regurgitation

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Patients with heart failure and similar left ventricular systolic dysfunction have differing exercise capacity. The aim of this study was to identify echocardiographic predictors of exercise capacity in patients with heart failure and systolic dysfunction.

**Methods:** We included 150 patients with class II (70%) or III (30%) heart failure with left ventricular ejection fraction below 40%. Six-minute walking test and cardiac color Doppler-echo, including tissue Doppler of mitral and tricuspid rings, were performed. Moderate and severe mitral regurgitation were considered as significant. Two groups were divided according to the median walking distance (290 m): Group 1, <290 m and Group 2,  $\geq$ 290 m.

**Results:** Mitral regurgitation was detected in 112 patients (75%), which was significant in 40 (27%). Group 1 showed more significant mitral regurgitation (35 vs 18%), increased left atrium area ( $27 \pm 1$  vs  $24 \pm 1$  cm<sup>2</sup>), mitral E amplitude ( $88 \pm 5$  vs  $72 \pm 3$  cm/s) and systolic pulmonary pressure ( $37 \pm 1$  vs  $32 \pm 1$  mmHg, all  $P < .05$ ). By logistic regression analysis, only the presence of significant mitral regurgitation was independently associated with less walked distance (odds ratio: 3.44 95% confidence interval 1.02-11.66,  $P < .05$ ). By multiple linear regression, the only independent predictor of walked distance was left atrium area ( $r = 0.25$ , beta coefficient:  $-6.52 \pm 2$ ,  $P < .01$ ).

**Conclusions:** In patients with class II-III heart failure and left ventricular systolic dysfunction, the main echocardiographic predictors of exercise capacity are related to the presence of significant mitral regurgitation.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Keywords:

Heart Failure

Exercise

Mitral Regurgitation

Echocardiography

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2011.08.003, Rev Esp Cardiol. 2011;64:1079-81.

\* Autor para correspondencia: Blanco Encalada 1543, 1427 Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico: mstrivi@icba-cardiovascular.com.ar (M. Trivi).

## Abreviaturas

FE: fracción de eyección  
IM: insuficiencia mitral

## INTRODUCCIÓN

Una pregunta frecuente en cardiología es: ¿cómo es posible que un paciente con muy baja fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo pueda realizar determinado nivel de esfuerzo sin síntomas, mientras que otro con igual o mejor FE está marcadamente sintomático e incapacitado para una actividad aún menor? Desde hace años se ha tratado de resolver este enigma<sup>1,2</sup>. Se pueden esgrimir varias hipótesis para explicar ese fenómeno, como la función diastólica preservada, la adecuada capacidad de vasodilatación periférica o la función ventricular derecha<sup>3,4</sup>.

Recientemente, la presencia de insuficiencia mitral (IM) se ha asociado a una reducción de la tolerancia al ejercicio y se la ha señalado como un factor determinante de la capacidad de esfuerzo en la insuficiencia cardíaca<sup>5,6</sup>.

Para medir la tolerancia al ejercicio en la insuficiencia cardíaca, además de la medición directa del consumo de oxígeno (O<sub>2</sub>), un estudio técnicamente exigente y de coste elevado<sup>7</sup>, en los últimos años se ha popularizado la prueba de 6 minutos de marcha, un método sencillo, barato, fiable y repetible que puede realizarse con casi todos los pacientes<sup>8,9</sup>.

El objetivo de este estudio es detectar variables ecocardiográficas asociadas a baja distancia caminada en la prueba de 6 minutos de marcha en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica.

## MÉTODOS

Se seleccionó a 150 pacientes del estudio MIMICA (diseñado para evaluar la relación de parámetros de inflamación y metabolismo con la FE y la capacidad funcional en la insuficiencia cardíaca y cuyos resultados ya han sido publicados)<sup>10</sup> con insuficiencia cardíaca crónica clínicamente estables en los últimos 3 meses con disfunción sistólica definida como FE ≤ 40%. En todos ellos se realizaron anamnesis, examen físico, ECG, determinaciones bioquímicas, bioimpedancia para determinación de la composición corporal, ecocardiograma Doppler color y prueba de 6 minutos de marcha. El presente análisis explora la relación de parámetros ecocardiográficos con la capacidad de esfuerzo en 150 pacientes (en 1 paciente de los 151 no se consideró el estudio ecocardiográfico por tórax inadecuado).

### Protocolo ecocardiográfico

Se efectuó a todos los pacientes una eco-Doppler color únicamente por dos operadores entrenados (RG y MT). Los estudios se realizaron con un equipo Philips I-33 dotado de segundo armónico y Doppler tisular. Se excluyó a los pacientes con pecho inadecuado, valvulopatía aórtica o arritmias significativas. Se midió la FE del ventrículo izquierdo con método de Simpson biplanar y se registró el Doppler tisular a nivel de los anillos mitral y tricuspídeo, midiendo la velocidad pico sistólica (segundo pico sistólico o S2), diastólica precoz (E') y tardía (A'), el retardo electromecánico en cada segmento (desde la onda Q hasta el inicio de la S) y el periodo preeyectivo de ambos ventrículos (onda Q a inicio de la eyección en Doppler pulsado aórtico y pulmonar).

Para la estimación de la gravedad de la IM se utilizaron parámetros cualitativos y cuantitativos, de acuerdo con las guías

de la Sociedad Americana de Ecocardiografía<sup>11</sup>. Se consideró IM significativa las formas moderada y severa.

### Prueba de 6 minutos de marcha

Se realizó dentro de los 7 días y midieron la distancia caminada en metros durante 6 min dos operadores entrenados (JM y AA). Según la mediana caminada, se formaron dos grupos: el grupo 1 caminó < 290 m y el grupo 2, ≥ 290 m.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media ± error estándar y fueron analizadas con la prueba de la t de Student (distribución normal). Las variables categóricas se presentan como porcentaje y se analizaron con la prueba de la  $\chi^2$ . Para predecir los grupos de menor o mayor distancia caminada, se construyó un modelo de regresión logística múltiple ingresando las variables con  $p < 0,1$ . Se consideró significativo  $p < 0,05$ .

Se evaluó además, mediante regresión lineal múltiple, la asociación de las variables ecocardiográficas basales con la distancia caminada en metros expresada como variable continua. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 10.

## RESULTADOS

Se detectó IM en 112 pacientes (75%): leve en 72 (48%), moderada en 30 (20%) y severa en 10 (7%). La distancia caminada media fue 290 ± 138 m.

Las características basales de los pacientes se presentan en la [tabla 1](#). Predominan los varones de mediana edad con buena clase funcional. La FE media es baja. Un elevado porcentaje está tratado con bloqueadores beta, bloqueadores del sistema renina-angiotensina y diuréticos.

En la [tabla 2](#) se detallan variables ecocardiográficas en los grupos 1 y 2. Los diámetros cavitarios fueron similares, pero el área auricular izquierda fue mayor (27 ± 1 frente a 24 ± 1 cm<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ) y la FE fue menor (27 ± 1% frente a 29 ± 1%;  $p = 0,05$ ) entre los que menos caminaron. Nótese que el diámetro auricular no revela las diferencias del tamaño auricular. Los volúmenes ventriculares

**Tabla 1**  
Características basales de la población

Variable	Valor
Edad (años)	63 ± 11
Varones (%)	84
Etiología coronaria (%)	53
Clase funcional I-II (%)	71
Hipertensión arterial (%)	53
Diabetes mellitus (%)	25
Fibrilación auricular (%)	15
Frecuencia cardíaca (lat/min)	72 ± 13
Presión arterial sistólica (mmHg)	111 ± 19
Fracción de eyección	28 ± 7
6 minutos de marcha (m)	290 ± 137
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	58 ± 18
NT-proBNP (pg/ml)*	1.000 [468-2.005]
Bloqueadores beta (%)	91
Antagonistas de la angiotensina (%)	80
Diuréticos (%)	79

\* Media [intervalo intercuartílico], por su distribución asimétrica.

**Tabla 2**

Variables ecocardiográficas y distancia caminada en la prueba de 6 minutos de marcha

Variable	Grupo 1 (n=74)	Grupo 2 (n=76)	p
DDVI (mm)	63 ± 1	65 ± 1	0,4
DSVI (mm)	53 ± 2	53 ± 2	0,9
DAI (mm)	44 ± 1	44 ± 1	0,55
AAI (cm <sup>2</sup> )	27 ± 1	24 ± 1	0,05
VFD (ml)	192 ± 8	181 ± 9	0,36
VFS (ml)	142 ± 7	133 ± 8	0,35
FEVI (%)	27 ± 1	29 ± 1	0,05
IM moderada-severa	35,1%	18,4%	0,02

AAI: área auricular izquierda; DAI: diámetro anteroposterior de aurícula izquierda; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: insuficiencia mitral; VFD: volumen de fin de diástole; VFS: volumen de fin de sístole.

tendieron a ser mayores entre los que menos caminaban, sin alcanzar significación estadística.

En la **tabla 3** se muestran los resultados del Doppler cardiaco en ambos grupos. Los pacientes que caminaban menos tenían mayores presión sistólica pulmonar y velocidad de llenado rápido del flujo mitral anterógrado. No se observaron diferencias en las relaciones E/A y E/E'.

La **figura 1** refleja en un gráfico la distancia caminada en presencia de IM significativa. El porcentaje de pacientes con IM es el doble entre aquellos con menor distancia caminada (el 18 frente al 36%;  $\chi^2 = 5,4$ ;  $p = 0,02$ ).

En el análisis multivariable de regresión logística, sólo la presencia de IM significativa se asoció en forma independiente a la menor distancia caminada (*odds ratio* [OR] = 3,44; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,02-11,66;  $p < 0,05$ ) (**tabla 4**). En el de regresión lineal múltiple, el único predictor independiente de la distancia caminada fue el área auricular izquierda ( $r = 0,25$ ;  $\beta = -6,52 \pm 2$ ;  $p < 0,01$ ) (**tabla 5**).

Finalmente, la presencia de IM significativa fue el único predictor ecocardiográfico independiente de mortalidad a los 2 años (*hazard ratio* = 6,46; IC del 95%, 2,3-18,1;  $p < 0,01$ ) en esta serie.

## DISCUSIÓN

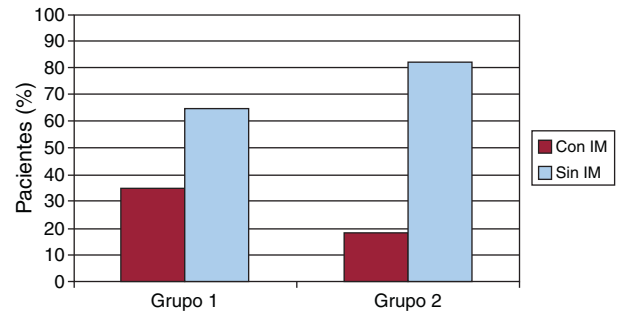
La diferente capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y similar grado de disfunción ventricular es un dilema de larga data en la cardiología clínica<sup>12,13</sup>. Los resultados del presente estudio indican que la presencia de IM significativa podría tener un papel protagónico en ese escenario: fue el único predictor ecocardiográfico independiente de poca distancia caminada.

**Tabla 3**

Relación entre variables del Doppler cardiaco y la distancia caminada en la prueba de 6 minutos de marcha

Variable	Grupo 1 (n=74)	Grupo 2 (n=76)	p
PSP (mmHg)	37 ± 1	32 ± 1	0,01
E mitral (cm/s)	88 ± 5	72 ± 3	0,01
A mitral (cm/s)	64 ± 4	63 ± 4	0,88
relación E/A	2,1 ± 0,3	1,8 ± 0,2	0,42
TD	174 ± 1	187 ± 10	0,4
Ppe	128 ± 7	138 ± 10	0,4
Relación E/E'	14 ± 1	12 ± 1	0,22

Ppe: periodo preeyectivo; PSP: presión pulmonar sistólica; TD: tiempo de desaceleración de la onda E mitral.



**Figura 1.** Relación entre la presencia de insuficiencia mitral significativa y la distancia caminada en la prueba de 6 minutos de marcha. IM: insuficiencia mitral.

**Tabla 4**

Regresión logística múltiple: predictores de poca distancia caminada en la prueba de 6 minutos de marcha

Variable	OR (IC del 95%)	p
IM moderada-severa	3,44 (1,02-11,66)	< 0,05
Área de la AI	1,06 (0,97-1,16)	NS
PSP	1,03 (1-1,06)	NS
Relación E/E'	1,01 (0,96-1,06)	NS

AI: aurícula izquierda; IC: intervalo de confianza; IM: insuficiencia mitral; NS: no significativo; OR: *odds ratio*; PSP: presión sistólica pulmonar.

A nuestro entender, la reducción en la distancia caminada en la prueba de 6 minutos de marcha asociada a la presencia de IM significativa es un hallazgo novedoso de este estudio.

Durante mucho tiempo, la presencia de IM se consideró un epifenómeno de la miocardiopatía dilatada. En los últimos años hemos aprendido que no siempre es así. Si bien la mayoría de los pacientes con miocardiopatía dilatada presentan algún grado de regurgitación mitral, los grados moderado a severo no son frecuentes<sup>14</sup>. La incidencia de IM funcional va en ascenso, en paralelo al crecimiento epidémico de la enfermedad coronaria<sup>15</sup>. La presencia de IM moderada a severa agrega un factor pronóstico desfavorable a estos pacientes<sup>16,17</sup>. Algunos de ellos parecen beneficiarse con la corrección quirúrgica<sup>18,19</sup>. En pacientes sometidos a cirugía coronaria, no corregir la IM concomitante parece ensombrecer el pronóstico alejado<sup>20-23</sup>.

Corroborando estos datos, en el presente estudio, la IM severa fue el único predictor ecocardiográfico independiente de mortalidad a 2 años.

Es sabido que la presencia de IM puede reducir el máximo consumo de O<sub>2</sub> ergométrico en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar<sup>6</sup>. Mas allá de la polémica de qué estudio define con mayor precisión la capacidad funcional en la insuficiencia cardiaca<sup>24</sup>, tanto la medición del consumo de O<sub>2</sub> ergométrico como la prueba de 6 minutos de marcha son evaluaciones de uso corriente para valorar la capacidad funcional en estos pacientes.

**Tabla 5**

Regresión lineal múltiple: predictores de la distancia caminada en la prueba de 6 minutos de marcha

Variable	$\beta$ (IC del 95%)	p
Área de la AI	-6,45 (-10,82 a -2,07)	< 0,05
PSP	-1,84 (-4,2 a 0,51)	NS
E/E'	-2,11 (-5,07 a 0,84)	NS

AI: aurícula izquierda; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; PSP: presión sistólica pulmonar.

Ante la profusión de literatura acerca de las bondades del Doppler tisular, en especial de la relación E/E', para predecir la capacidad funcional<sup>25-27</sup>, sorprende un poco que en este caso no se hayan observado diferencias significativas, ni siquiera en el análisis bivariado. Tampoco hubo diferencias entre los que más y los que menos caminaron en otros parámetros del Doppler tisular ni en los periodos medidos (preeyectivo de ambos ventrículos y retardo electromecánico).

En concordancia con estos hallazgos, las otras variables con diferencias significativas están relacionadas con la presencia de regurgitación mitral, como el área auricular izquierda, la onda E mitral y la presión sistólica pulmonar. La única excepción fue la FE, con significación limítrofe.

El área auricular izquierda merece un párrafo aparte. Fue la única variable independiente significativa en el análisis de regresión lineal múltiple. En otras palabras, fue la variable cuantitativa mejor asociada a la distancia caminada.

El área auricular izquierda parece mejor que el diámetro anteroposterior para estimar el tamaño auricular, y probablemente el volumen sea mejor que el área, como se ha propuesto. ¿Por qué el tamaño auricular tiene relación con la capacidad de ejercicio? Además de la IM, otros factores deben influir en esta relación. Así, se ha descrito que la función auricular izquierda es un predictor de la capacidad de ejercicio en pacientes sin disfunción contráctil<sup>28</sup>. Los péptidos auriculares, relacionados con la distensibilidad y la presión auricular, parecen tener algún papel en ese sentido<sup>29,30</sup>.

Se puede señalar varias limitaciones de este estudio. La IM no fue cuantificada sistemáticamente. Sin embargo, se quiso respetar el método cualicuantitativo que se usa habitualmente en la práctica clínica. Si bien significativo, el IC en la regresión logística para la IM es amplio. Pero la capacidad predictiva de la distancia caminada fue muy constante como variable independiente en varios modelos ensayados.

No se efectuó medición del consumo de O<sub>2</sub> ni se calculó el volumen de la aurícula izquierda: ambos datos parecen importantes para futuras investigaciones.

## CONCLUSIONES

En pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica, la detección de IM significativa se asoció a menor distancia recorrida en la prueba de 6 minutos de marcha. Otras variables relacionadas con IM, como el área auricular izquierda, la amplitud de E mitral y la presión sistólica pulmonar, fueron los únicos predictores ecocardiográficos de la distancia caminada. La IM puede ser un determinante de la capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Smart N, Haluska B, Leano R, Case C, Mottram PM, Marwick TH. Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: role of filling pressure and systolic and diastolic function. *Am Heart J*. 2005;149:152-8.
- Pepi M, Agostoni P, Marenzi G, Dorai E, Guazzi M, Lauri G, et al. The influence of diastolic and systolic function on exercise performance in heart failure due to dilated cardiomyopathy or ischemic heart disease. *Eur J Heart Fail*. 1999;1:161-7.
- Witte KK, Nikitin NP, Cleland JG, Clark AL. Excessive breathlessness in patients with diastolic heart failure. *Heart*. 2006;92:1425-9.
- Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114:2138-47.
- Hauptman PJ, Rector TS, Wentworth D, Kubo S. Quality of life in advanced heart failure: role of mitral regurgitation. *Am Heart J*. 2006;151:213-8.
- Tada H, Tamai J, Takaki H, Ohnishi E, Okano Y, Yoshioka T. Mild mitral regurgitation reduces exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1997;58:41-5.
- Moreo A, De Chiara B, Cataldo G, Piccalò G, Lobiati E, Parolini M, et al. Valor pronóstico de las medidas seriadas de la función ventricular izquierda y del rendimiento en el ejercicio de la insuficiencia cardiaca crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:905-10.
- Houghton AR, Harrison M, Cowley AJ, Hampton JR. Assessing exercise capacity, quality of life and haemodynamics in heart failure: do the tests tell us the same thing? *Eur J Heart Fail*. 2002;4:289-95.
- Shah MR, Hasselblad V, Gheorghiadu M, Adams Jr KF, Swedberg K, Califf RM, et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;88:987-93.
- Thierer J, Acosta A, Vainstein N, Sultan M, Francesia A, Marino J, et al. Relation of left ventricular ejection fraction and functional capacity with metabolism and inflammation in chronic heart failure with reduced ejection fraction (from the MIMICA Study). *Am J Cardiol*. 2010;105:977-83.
- Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:777-802.
- Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance: insights from tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2004;109:972-7.
- Hauptman PJ, Masoudi FA, Weintraub WS, Pina I, Jones PG, Spertus JA; Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Variability in the clinical status of patients with advanced heart failure. *J Card Fail*. 2004;10:397-402.
- Patel JB, Borgeson DD, Barnes ME, Rihal CS, Daly RC, Redfield MM. Mitral regurgitation in patients with advanced systolic heart failure. *J Card Fail*. 2004;10:285-91.
- Michelena HI, Bichara VM, Margaryan E, Forde I, Topilsky Y, Suri R, et al. Avances en el tratamiento de la insuficiencia mitral grave. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:820-31.
- Cioffi G, Tarantini L, De Feo S, Pulignano G, Del Sindaco D, Stefanelli C, et al. Functional mitral regurgitation predicts 1-year mortality in elderly patients with systolic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:1112-7.
- Peteiro J, Monserrat L, Piñón P, Bouzas A, Campos R, Mosquera I, et al. Valor pronóstico de la regurgitación mitral en reposo y ejercicio durante la ecocardiografía de ejercicio en pacientes con disfunción ventricular izquierda. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:234-43.
- Acker MA, Bolling S, Shemin R, Kirklín J, Oh JK, Mann DL, et al.; Acorn Trial Principal Investigators and Study Coordinators. Mitral valve surgery in heart failure: insights from the Acorn Clinical Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:568-77.
- Tulner SA, Steendijk P, Klautz RJ, Tops L, Bax JJ, Versteegh MI, et al. Clinical efficacy of surgical heart failure therapy by ventricular restoration and restrictive mitral annuloplasty. *J Card Fail*. 2007;13:178-83.
- Mosquera VX, Bouzas-Mosquera A, Estévez F, Herrera JM, Campos V, Portela F, et al. Reparación mitral de la insuficiencia mitral isquémica con anillo Carpentier-McCarthy-Adams IMR ETlogix®: resultados ecocardiográficos a medio plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1200-4.
- Di Mauro M, Di Giammarco G, Vitolla G, Contini M, Iacò AL, Bivona A, et al. Impact of no-to-moderate mitral regurgitation on late results after isolated coronary artery bypass grafting in patients with ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:2128-34.
- Kang DH, Kim MJ, Kang SJ, Song JM, Song H, Hong MK, et al. Mitral valve repair versus revascularization alone in the treatment of ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I499-503.
- Grossi EA, Crooke GA, DiGiorgi PL, Schwartz CF, Jorde U, Applebaum RM, et al. Impact of moderate functional mitral insufficiency in patients undergoing surgical revascularization. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I573-6.
- Houghton AR, Harrison M, Cowley AJ, Hampton JR. Assessing exercise capacity, quality of life and haemodynamics in heart failure: do the tests tell us the same thing? *Eur J Heart Fail*. 2002;4:289-95.
- Witte KK, Nikitin NP, De Silva R, Cleland JG, Clark AL. Exercise capacity and cardiac function assessed by tissue Doppler imaging in chronic heart failure. *Heart*. 2004;90:1144-50.
- Hamdan A, Shapira Y, Bengal T, Mansur M, Vaturi M, Sulkes J, et al. Tissue Doppler imaging in patients with advanced heart failure: relation to functional class and prognosis. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:214-8.
- Bruch C, Klem I, Breithardt G, Wichter T, Gradaus R. Diagnostic usefulness and prognostic implications of the mitral E/E' ratio in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2007;100:860-5.
- Vaturi M, Levine RA, Yosefy C, O'Neil MJ, Picard MH, Hung J. Usefulness of left atrial emptying fraction to predict exercise capacity in patients with normal systolic left ventricular function and without myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2005;95:1014-7.
- Feringa HH, Poldermans D, Klein P, Braun J, Klautz RJ, Van Domburg RT, et al. Plasma natriuretic peptide levels reflect changes in heart failure symptoms, left ventricular size and function after surgical mitral valve repair. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;23:159-65.
- Hogenhuis J, Jaarsma T, Voors AA, Hillege HL, Lesman I, Van Veldhuisen DJ. Correlates of B-type natriuretic peptide and 6-min walk in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2006;108:63-7.