



Cardiocore

ISSN: 1889-898X

cardiocore@elsevier.com

Sociedad Andaluza de Cardiología

España

Flores-Marín, Ana; Cabrera-Bueno, Fernando; Alzueta, Javier; Molina-Mora, María J.; Fernández-Pastor, Julia; Peña-Hernández, José L.; Barrera, Alberto; De Teresa, Eduardo

Repercusión del remodelado inverso del ventrículo izquierdo en la respuesta clínica a la terapia de resincronización cardíaca

Cardiocore, vol. 45, núm. 1, 2010, pp. 5-10

Sociedad Andaluza de Cardiología

Barcelona, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=277021978003>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



Original

Repercusión del remodelado inverso del ventrículo izquierdo en la respuesta clínica a la terapia de resincronización cardíaca

Ana Flores-Marín, Fernando Cabrera-Bueno*, Javier Alzueta, María J. Molina-Mora, Julia Fernández-Pastor, José L. Peña-Hernández, Alberto Barrera y Eduardo De Teresa

Área del Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de noviembre de 2009

Aceptado el 10 de diciembre de 2009

On-line el 9 de febrero de 2010

Palabras clave:

Resincronización cardíaca

Remodelado inverso

Insuficiencia cardíaca

RESUMEN

Introducción y objetivos: Estudiar si la presencia de remodelado inverso ventricular izquierdo en el seguimiento de los pacientes sometidos a terapia de resincronización cardíaca (TRC) se asocia con mejor evolución clínica.

Métodos: Estudio retrospectivo de 86 pacientes resincronizados por insuficiencia cardíaca avanzada con QRS superior o igual a 120 ms y fracción de eyección inferior o igual al 35%, a los que se les realizó un ecocardiograma previo implante y tras 6 meses. Estudamos la potencial relación entre la presencia de remodelado inverso (reducción del volumen telesistólico [VTS] $\geq 10\%$) y la presencia de eventos cardíacos adversos en el seguimiento (muerte, trasplante o ingreso por insuficiencia cardíaca).

Resultados: Tras seguimiento de 14 ± 10 meses, los pacientes con peor evolución clínica (muerte, trasplante e ingreso por insuficiencia cardíaca) presentaron basalmente mayor volumen telediástolico (259 ± 62 vs. 205 ± 87 ml; $p=0,024$) y telesistólico ventricular izquierdo (204 ± 57 vs. 165 ± 72 ml; $p=0,034$) y un QRS estimulado más ancho (136 ± 15 vs. 123 ± 16 ms; $p=0,02$). En el seguimiento presentaron menor disminución del VTS ventricular izquierdo (el 8 ± 19 vs. el $32 \pm 26\%$; $p=0,008$). La presencia de remodelado inverso ventricular izquierdo (disminución del VTS $\geq 10\%$) fue el único factor independiente predictor de mejor evolución clínica (odds ratio=5,4; intervalo de confianza del 95%= $1,69 - 17,6$).

Conclusiones: La presencia de remodelado inverso en pacientes sometidos a TRC se asocia con menos eventos cardíacos adversos a medio-largo plazo.

© 2009 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjacabre@secardiologia.es (F. Cabrera-Bueno).

Repercussion of left ventricular reverse remodelling on clinical outcome in cardiac resynchronization therapy

ABSTRACT

Keywords:
 Cardiac resynchronization
 Reverse remodelling
 Heart failure

Objectives: We aimed to study if the presence of reverse remodelling during follow-up in patients successfully implanted with a cardiac resynchronization therapy device is associated with a better clinical evolution.

Methods: This retrospective study included 86 patients who fitted current indications for cardiac resynchronization therapy. A complete echocardiography study was performed at baseline and 6 months after the device implantation. We studied the possible relationship between the presence of significant reverse remodelling (defined as the reduction of left ventricle end-systolic volume $\geq 10\%$) and the occurrence of cardiac adverse events during follow-up (death, transplantation and admission due to heart failure).

Results: Over a mean follow-up of 14 ± 10 months, we documented cardiac adverse events in 19 patients (7 deaths and 12 heart failure admissions). Patients showing a worse clinical outcome had larger left ventricular end-diastolic (259 ± 62 vs 205 ± 87 mL; $p=0.024$) and end-systolic volumes (204 ± 57 vs 165 ± 72 mL; $p=0.034$) in baseline echocardiography. They also showed a wider stimulated QRS complex (136 ± 15 vs 123 ± 16 ms; $p=0.02$) and a smaller reduction of the end-systolic left ventricular volume ($8 \pm 19\%$ vs $32 \pm 26\%$; $p=0.008$) at 6 months. We identified that the presence of significant reverse remodelling was as an independent predictor of a better clinical outcome ($OR=5.4$; 95% CI=1.69–17.6).

Conclusion: The presence of reverse remodelling is associated with decreased cardiac adverse events in middle-long term in patients undergoing Cardiac Resynchronization Therapy.

© 2009 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y objetivos

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es un tratamiento actualmente indicado en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca avanzada (clase funcional de la NYHA III–IV) con tratamiento médico optimizado, un QRS superior o igual a 120 ms y disfunción ventricular severa (fracción de eyeccción [FE] $\leq 35\%$)¹. Esta estimulación biventricular ha demostrado en numerosos estudios no sólo mejorar la situación clínica del paciente, sino también mejorar la función del ventrículo izquierdo (VI), favoreciendo el remodelado inverso, y disminuir las tasas de hospitalización y mortalidad^{2–7}.

Sin embargo, estos resultados no son esperables en todos los pacientes resincronizados, ya que existe una gran variabilidad en el grado de la respuesta al tratamiento⁸. Más aún, para valorar la respuesta a la TRC se utilizan tanto parámetros clínicos como ecocardiográficos. Sin embargo, la correlación entre ambos tipos de parámetros actualmente está aún poco establecida.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar si la presencia de remodelado inverso ventricular izquierdo en el seguimiento de los pacientes resincronizados se asocia con una mejor evolución clínica.

Métodos

Se estudió de forma retrospectiva una cohorte de pacientes sometidos a TRC en nuestro centro. La indicación para TRC fue

(grado funcional de la NYHA III–IV) con tratamiento médico optimizado, con QRS superior o igual a 120 ms y disfunción ventricular severa (FE $\leq 35\%$). No se exigieron criterios ecocardiográficos de asincronía para indicar la terapia.

Se realizó un estudio ecocardiográfico en la semana previa (estudio basal) y a los seis meses del implante del dispositivo. Se correlacionó la presencia de remodelado inverso, definida como la reducción superior o igual al 10% del volumen telesistólico (VTS), con la presencia de eventos clínicos adversos, definidos como muerte, trasplante e ingreso por insuficiencia cardíaca en el seguimiento posterior.

Consideramos pacientes clínicamente respondedores a la terapia de resincronización a aquellos que no presentaron ningún evento cardíaco adverso durante el seguimiento y pacientes clínicamente no respondedores a la terapia de resincronización a aquellos que sí lo presentaron.

Los porcentajes de pacientes siempre son expresados respecto a la población total del estudio.

Implante del dispositivo

Los electrodos fueron insertados a través de la vena subclavia usando técnicas de implante habituales. El electrodo de estimulación para el VI fue colocado en todos los casos en una vena posterolateral o lateral. La programación del retraso auriculovenricular en pacientes en ritmo sinusal fue optimizado por ecocardiografía. La programación de la estimulación biventricu-

Examen ecocardiográfico

Se realizó un ecocardiograma Doppler (Acuson CV70, Siemens) en el mes previo y a los 6 meses del implante. Los volúmenes y la FE fueron cuantificados atendiendo a las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía⁹. La regurgitación mitral fue cuantificada calculando el área del orificio regurgitante usando el método de convergencia de flujo¹⁰. La asincronía interventricular fue calculada como la diferencia de tiempo entre el período preeyectivo aórtico y el pulmonar. La asincronía intraventricular fue evaluada con la diferencia de tiempo entre las velocidades pico septal y lateral en análisis con Doppler tisular espectral y la diferencia de tiempo entre el máximo desplazamiento sistólico del septo y la pared posterior en M modo (índice Pitzalis). La asincronía auriculoventricular se evaluó con la relación entre el tiempo de llenado diastólico y la longitud del ciclo. El remodelado inverso fue definido como la reducción relativa del VTS de al menos un 10%, punto de corte con valor pronóstico demostrado¹¹.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar y las categóricas como porcentajes. Se utilizó el test de la χ^2 o el exacto de Fisher para la comparación de las variables cualitativas y la prueba de la t de Student para las cuantitativas. En caso de comparar los datos de la misma muestra antes y después de la TRC, se utilizó la t de Student para datos apareados para variables cuantitativas y la U de Mann-Whitney para las cualitativas. También se hizo un análisis multivariante mediante un modelo de regresión logística múltiple para identificar variables independientes predictoras de la aparición de mala respuesta clínica. Se incluyeron en este modelo las variables que alcanzaron nivel de significación inferior a 0,1 en el análisis univariante. Las odds ratio y los intervalos de confianza del 95% se calcularon a partir de los parámetros estimados por el modelo de regresión. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ en sentido bilateral. Todo el análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS (versión 12.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Resultados

Características basales

La media de edad de la cohorte de 82 pacientes fue de 63 ± 11 años, siendo 64 de ellos varones (78%). Todos ellos se encontraban en clase funcional de la NYHA III-IV y con tratamiento médico optimizado. El QRS medio basal fue de 169 ± 26 ms. La evaluación ecocardiográfica basal mostró una disfunción sistólica ventricular izquierda severa (FE media del $21 \pm 6\%$), siendo de origen isquémico en 32 pacientes (39%).

Exploración tras 6 meses de la terapia de resincronización

Al analizar la respuesta a la terapia de resincronización

Tabla 1. – Análisis comparativo de las características electrocardiográficas y ecocardiográficas basales y tras seis meses postimplante

	Basal	Tras 6 meses de TRC
QRS, ms	169 ± 26	$128 \pm 17^*$
FE, %	21 ± 6	$34 \pm 13^*$
VTD, ml	216 ± 84	$177 \pm 80^*$
VTS, ml	170 ± 70	$120 \pm 72^*$
IM severa, n (%)	34 (40)	16 (18)*
Índice de Bax, ms	99 ± 49	$11 \pm 37^*$
Índice de Pitzalis, ms	210 ± 60	$45 \pm 57^*$
Aortopulmonar, ms	67 ± 25	$27 \pm 27^*$

FE: fracción de eyección; IM: insuficiencia mitral; TRC: terapia de resincronización cardíaca; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico.

Aortopulmonar indica retraso aortopulmonar.

* $p < 0,05$ respecto a estudio basal.

en nuestra población total de pacientes, respecto al estudio basal (tabla 1), una reducción significativa de la duración del QRS, de los volúmenes ventriculares y de la insuficiencia mitral severa asociada así como una mejoría significativa de la FE del VI y de los parámetros de asincronía intraventricular e interventricular. Observamos la presencia de remodelado ventricular inverso (reducción del VTS $\geq 10\%$) en 55 pacientes (67%).

Evolución clínica tras terapia de resincronización

Tras un seguimiento medio de 14 ± 10 meses, se registraron eventos cardíacos adversos en 19 pacientes (23%): 7 fallecimientos (8%) y 12 reingresos por insuficiencia cardíaca (23%).

Estos 19 pacientes (23%) fueron considerados clínicamente no respondedores y los 63 pacientes restantes (77%), que no presentaron ningún evento, fueron considerados clínicamente respondedores a la TRC.

Análisis comparativo de la terapia de resincronización cardíaca sobre el remodelado ventricular izquierdo en función de los resultados clínicos

1. Análisis comparativo de las características basales del grupo clínicamente respondedor y del clínicamente no respondedor.

No hubo diferencias clínicas ni en la duración del QRS en el estudio basal entre ambos grupos (tabla 2). Sí encontramos algunas diferencias ecocardiográficas significativas, presentando el grupo con evolución clínica posterior desfavorable (clínicamente no respondedores) un volumen telediastólico (VTD) previo a TRC mayor, una mayor prevalencia de regurgitación mitral severa asociada y un QRS estimulado más ancho.

2. Análisis comparativo de las características basales y los resultados tras 6 meses de la TRC en el grupo clínicamente respondedor.

Se evidenció una mejoría significativa de todos los parámetros estudiados tras 6 meses de TRC en los pacientes con evolución clínica favorable: aumento de

Tabla 2 – Análisis comparativo de la respuesta clínica a la terapia de resincronización cardíaca

	Respondedor Basal	n=67 Post-TRC (6 meses)	No respondedor Basal	n=19 Post-TRC (6 meses)
Edad, años	62±11		68±7	
Sexo (mujer), %	25		26	
Isquémica, %	37		47	
QRS basal, ms	179±29		166±18	
FE, %	21±6	38±11 ^{***}	21±6	27±3 ^{**}
VTD del ventrículo izquierdo, ml	205±87	152±67 ^{***}	259±62 [*]	219±87 ^{**}
VTS del ventrículo izquierdo, ml	161±72	95±53 ^{***}	204±57	165±83
IM (ORE >0,4 cm ²), %	32	12 ^{**}	68 [*]	47
Índice de Bax, ms	105±50	6±38 ^{***}	59±37	34±77
QRS estimulado, ms	125±16		136±15 [*]	
RED VTS	–	32±26 ^{***}	–	8±19
Red VTS, %	–	71 ^{***}	–	42

FE: fracción de eyección; IM: insuficiencia mitral; ORE: orificio regurgitante efectivo; Post-TRC: posterapia de resincronización cardíaca; RED VTS: reducción del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; Red VTS: reducción del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo ≥10%; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico.

^{*}p<0,05 respecto a basal de pacientes respondedores.

^{**}p<0,05 respecto a basal de pacientes no respondedores.

^{***}p<0,05 respecto a post-TRC de pacientes no respondedores.

disminución de insuficiencia mitral severa asociada y mejoría de los parámetros de asincronía intraventricular.

3. Análisis comparativo entre las características basales y los resultados tras 6 meses de la TRC en el grupo clínicamente no respondedor.

No hubo diferencias significativas en los parámetros estudiados, exceptuando la mejoría de la FE del VI y la disminución del VTD del VI.

4. Análisis comparativo entre los resultados post-TRC del grupo clínicamente respondedor y los resultados post-TRC del grupo clínicamente no respondedor.

Los pacientes con peor evolución clínica se caracterizaron en el seguimiento por una menor recuperación de la FE, una mayor persistencia de la insuficiencia mitral severa asociada y una menor disminución de los volúmenes ventriculares izquierdos con mayor persistencia de los parámetros de asincronía intraventricular.

Se evidenció una mayor disminución del VTS ventricular izquierdo en pacientes respondedores, existiendo una diferencia significativa del remodelado inverso entre los pacientes según su evolución clínica (p<0,05).

En el análisis multivariable, en el que se incluyeron aquellas variables que mostraron diferencias significativas en el análisis univariado, se identificó la presencia de remodelado inverso ventricular izquierdo como único factor predictor independiente de una mejor evolución clínica en estos pacientes (odds ratio=5,4; intervalo de confianza del 95%: 1,69–17,6).

embargo, la correlación entre ambos parámetros está poco definida.

Este estudio examina si la presencia de remodelado inverso ventricular izquierdo, como parámetro ecocardiográfico, tras la TRC se asocia con una mejor evolución clínica en el seguimiento. En este sentido, el mayor hallazgo de nuestro estudio ha sido identificar como único predictor independiente de una mejor evolución clínica la presencia de remodelado ventricular inverso en el seguimiento de pacientes tratados con TRC.

Respuesta a la terapia de resincronización cardíaca

Sabemos que los resultados de la TRC no son predecibles en todos los pacientes, destacando que en función de qué parámetro sea escogido para definir la respuesta a la TRC encontraremos tasas de respuesta a la terapia diferentes.

Según estudios publicados^{2,12–14}, se estima que si se utilizan parámetros clínicos para evaluar la respuesta a la TRC, de un 20 a un 30% de los pacientes serán no respondedores, similar al 23% de nuestra serie. Sin embargo, cuando es considerada la presencia de remodelado ventricular inverso como parámetro para evaluar la respuesta a la TRC, la tasa de no respondedores podría ascender a un 40–50%, siendo en nuestra serie del 44%.

En estudios previos, la TRC se ha asociado con el desarrollo de remodelado inverso ventricular izquierdo, mejoría de la función ventricular y disminución de los volúmenes ventriculares y de la regurgitación mitral asociada^{15–17}. Nuestro estudio confirma estos resultados. En todos estos estudios se observó mejoría clínica, pero el remodelado ventricular inverso no fue específicamente analizado según la respuesta

Discusión

Para evaluar la respuesta a la TRC, se usan actualmente

Comparación del efecto de la terapia de resincronización cardíaca entre pacientes clínicamente respondedores y no respondedores

En este trabajo, a diferencia de Reuter et al¹⁸, aunque de forma similar a Díaz Infante et al¹⁹ y una serie de nuestro grupo²⁰, los pacientes con regurgitación mitral severa en el estudio basal tienen menos probabilidad de mejoría tras TRC. De igual manera, aquellos pacientes con un VTD mayor y un QRS estimulado más ancho también tienen menos probabilidad de mejoría. Esto puede estar justificado si consideramos estos parámetros como marcadores de enfermedad cardíaca más avanzada. La discrepancia con los resultados de Reuter et al puede ser debida a que ellos excluyeron del análisis estadístico a aquellos pacientes con muerte o trasplante cardíaco. Nuestros datos sugieren que los pacientes con enfermedad cardíaca más severa tienen menor probabilidad de mejoría tras la TRC.

Observamos los cambios producidos por la TRC principalmente en los pacientes clínicamente respondedores (mejoría de la FE, del VTD, del VTS, de la insuficiencia mitral asociada y de los parámetros de asincronía). Destacar que tanto en respondedores como en no respondedores mejora significativamente la FE y el VTD, aunque lo hace de forma más pronunciada en los respondedores. En cambio, respecto al VTS, los pacientes que no mejoraron en el seguimiento no mostraron remodelado inverso tras 6 meses de estimulación biventricular. De hecho, en nuestro estudio identificamos la ausencia de dicho remodelado inverso como único predictor independiente de la aparición de eventos clínicos adversos en el seguimiento.

Definición de remodelado inverso ventricular izquierdo y su significado pronóstico

La definición de no respondedores es difícil, pero se ha propuesto que sea la falta de respuesta clínica o la ausencia de remodelado ventricular inverso tras TRC^{3,4,21,22}. Estudios actuales sugieren que el remodelado ventricular inverso tras tratamiento tiene mayor trascendencia clínica que la mejoría de la FE del VI¹¹.

Estudios iniciales definieron respondedores respecto al remodelado ventricular inverso como una reducción del VTS superior al 15% tras 3-6 meses de la TRC^{21,22}. Sin embargo, ningún estudio examinó la potencial relación entre el remodelado ventricular inverso del VI y la evolución clínica a largo plazo, y no se sabía si dicha definición arbitraria con corte del 15% era clínicamente relevante. El grupo de Yu et al evaluó a 141 pacientes y relacionó la extensión de la reducción del VTS con los resultados clínicos a largo plazo⁵. Tras el análisis mediante una curva ROC de predicción de mortalidad, se concluyó que la reducción de VTS superior o igual al 10% es clínicamente relevante, porque este valor tiene alta sensibilidad y especificidad para predecir a largo plazo toda causa de mortalidad cardiovascular. En cambio, los parámetros clínicos no mostraron valor predictivo. Además, este punto de corte para definir la presencia de remodelado ventricular inverso también predice eventos de insuficiencia cardíaca y resultados combinados de hospitalización cardiovascular o mortalidad. Así pues, la medida de volúmenes por

sino también una medida objetiva que predice resultados a largo plazo.

En nuestro estudio se escogió como punto de corte para definir el remodelado ventricular inverso el propuesto por Yu et al: la reducción del VTS superior o igual al 10% tras la TRC.

Evaluación de la respuesta clínica a la terapia de resincronización cardíaca

Destacar la falta de valor predictivo a largo plazo tanto de la situación clínica basal de los pacientes como de la evolución clínica tras la TRC (clase funcional NYHA, test de los 6 min y test de calidad de vida).

Estos parámetros son frecuentemente usados como parámetros clínicos para evaluar la eficacia del tratamiento en ensayos de insuficiencia cardíaca, incluidos estudios de TRC^{3,6,7}, y han sido usados como criterio para definir el ser respondedor a la TRC¹⁸. Sin embargo, se ha descrito en la literatura médica que la mejoría en calidad de vida y la distancia recorrida en el test de los 6 min no fueron significativamente diferentes entre aquellos que sobrevivieron y aquellos que murieron en el seguimiento¹¹.

Existen estudios previos que han evaluado la relación de remodelado inverso con la evolución clínica tras TRC. A este respecto, destacar el estudio de Vidal et al²³, cuyas conclusiones finales son congruentes con las nuestras, aunque en su análisis utilizan para evaluación de la clínica del paciente el resultado del test de 6 min. No se ha incluido dicho test en nuestro estudio dado que es un test con gran variabilidad interobservador y que en una revisión al respecto realizada por Opasisch et al²⁴ es un test considerado como de utilidad limitada para la toma de decisiones clínicas, no estando relacionado con la función cardíaca y sólo moderadamente relacionado con la capacidad de ejercicio.

En este estudio la necesidad de reingreso por insuficiencia cardíaca, la necesidad de trasplante cardíaco y la muerte de origen cardíaco en el seguimiento posterior son estudiadas para cada paciente para definir la respuesta clínica a la TRC. Tanto la muerte como la necesidad de trasplante son variables que fueron usadas en ensayos clínicos que evaluaron el tratamiento farmacológico para el fracaso cardíaco^{25,26}, siendo razonable incluirlo en el análisis actual.

Limitaciones

Las derivadas de un diseño de estudio retrospectivo y tamaño muestral con sólo pacientes de un solo centro. No obstante, la escasez de bibliografía que relaciona ambas definiciones de respuesta a la TRC hace que nuestros resultados planteen hipótesis para la realización de nuevos estudios con diseño prospectivo y multicéntrico que aporten conclusiones más fiables.

Conclusiones

La presencia de remodelado inverso en pacientes sometidos a TRC se asocia con la presencia de menos eventos cardíacos

Presentaciones públicas y reconocimientos

Este trabajo recibió el premio Dr. Malpartida del año 2009 como mejor comunicación presentada en un congreso internacional por un miembro de la sociedad («Relationship between remodeling and clinical response to cardiac resynchronization therapy»).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

B I B L I O G R A F I A

1. Strickberger SA, Conti J, Daoud EG, Havranek E, Mehra MR, Piña IL, et al. Patient selection for cardiac resynchronization therapy: From the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;111:2146-50.
2. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:2026-33.
3. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53.
4. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA*. 2003;289:2685-94.
5. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49.
6. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344:873-80.
7. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
8. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular. Reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:483-90.
9. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereaux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, subcommittee on quantification of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-67.
10. Enríquez-Sarano M, Millar Jr FA, Hayes SN, Bailey KR, Seward JB. Effective mitral regurgitant orifice area: Clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:703-9.
11. Yu CM, Bleeker GB, Fung JWH, Schalij MJ, Zhang Q, Van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005;112:1580-6.
12. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53.
13. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, et al. Cardiac resynchronization therapy part 1-issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2153-67.
14. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, Mollema SA, Bleeker GB, Boersma E, et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1402-9.
15. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronization on LV size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:1985-90.
16. Duncan A, Wait D, Gibson D, Daubert JC. MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) Trial. LV remodeling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with LV systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: Sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) Trial. *Eur Heart J*. 2003;24:430-41.
17. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, Chatterjee K, Kumar UN, Foster E. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation*. 2002;105:1304-10.
18. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, et al. Comparison of characteristics in responders versus non-responders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2002;89:346-50.
19. Díaz-Infante E, Mont L, Leal J, García-Bolao I, Fernández-Lozano I, Hernández-Madrid A, et al. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2005;95:1436-40.
20. Cabrera Bueno F, García Pinilla JM, Peña Hernández J, Jiménez Navarro M, Gómez Doblas JJ, Barrera Cordero A, et al. Repercussion of functional mitral regurgitation on reverse remodeling in cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2007;9:757-61.
21. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*. 2002;105:438-45.
22. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1957-65.
23. Vidal B, Sitges M, Marigliano A, Díaz-Infante E, Azqueta M, Tamborero D, et al. Relation of response to cardiac resynchronization therapy to left ventricular reverse remodeling. *Am J Cardiol*. 2006;97:876-81.
24. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, Febo O, Riccardi R, Riccardi PG, et al. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure. Is it a useful indicator in clinical practice? *Eur Heart J*. 2001;22:488-96.
25. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): Randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7-13.
26. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-5.