

MASA VENTRICULAR Y SU RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO ALEJADO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA Y DETERIORO DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR

VENTRICULAR MASS AND ITS RELATIONSHIP WITH THE REMOTE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH HEART FAILURE AND REDUCED EJECTION FRACTION

JIMENA SANTILLÁN¹, AGUSTINA GINESI¹, TOMÁS BERTOLINO², NADIA E. PUEBLA³, GRACIANA CIAMBRONE³, MARÍA J. GAMBARTE³, CLAUDIO HIGA⁴, IGNACIO NOGUÉS³

RESUMEN

Introducción. Se ha observado recientemente que en pacientes con insuficiencia cardíaca y deterioro de la función ventricular (ICDFVI), el aumento de la masa ventricular (mediante la aplicación intramiocárdica de polímeros) logra mejorar su capacidad de ejercicio y clase funcional. Sin embargo no existe hasta el momento ninguna evidencia sobre la relación existente entre la masa ventricular y la sobrevida de pacientes con ICDFVI.

Objetivos. Evaluar la asociación entre índice de masa ventricular (IMV) y mortalidad a largo plazo en pacientes con ICDFVI.

Materiales y métodos. Se analizaron pacientes internados por ICDFVI (fracción de eyección <40%) en una unidad coronaria, afiliados a un hospital de comunidad, los cuales fueron incluidos prospectivamente en una base de datos. Se calculó la masa ventricular y el IMV en todos los pacientes mediante ecocardiograma, según la fórmula recomendada por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (fórmula de Devereux: $0,8 \times \{1,04 [(DDVI + PP + SIV)^2 - (DDVI)^2] + 0,6 \text{ g};$ correspondiendo DDVI al diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, PP al espesor de la pared posterior y SIV al espesor del septum interventricular) ajustado a superficie corporal. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y las cuantitativas, como medias o medianas (con su rango intercuartil 25-75). Se realizó un análisis de correlación bivariada de Pearson para identificar las variables asociadas linealmente a los valores de masa ventricular y un análisis de regresión de Cox para identificar predictores independientemente asociados a mortalidad en el seguimiento. Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados. De 380 pacientes analizados, 123 (32%) tenían deterioro de la función del ventrículo izquierdo. La media de la edad fue 75 años (± 14) y el 40% fueron mujeres.

La mediana de seguimiento fue de 36 meses (rango intercuartil 25-75: 10-56). Se obtuvo el seguimiento (telefónico, vía historia clínica electrónica o a través del médico de cabecera) del 100% de los pacientes. Durante el mismo la mortalidad fue del 59%.

La mediana del IMV se correlacionó significativamente con la edad, la fracción de eyección, el diámetro de aurícula izquierda, el *clearance* de creatinina y el hematocrito. La misma fue de 195 g/m² en los pacientes sobrevivientes y de 184 g/m² en los fallecidos, $p = 0,02$.

En el análisis de regresión logística de Cox el género masculino, la edad, la clase funcional de la New York Heart Association previa a la internación y el IMV fueron predictores independientes de mortalidad en el seguimiento alejado.

Conclusiones. La masa ventricular expresada como el IMV se asocia independientemente a la sobrevida alejada en pacientes con ICDFVI. Esta información preliminar podría respaldar los resultados positivos observados en los ensayos que incrementan la masa ventricular en estos pacientes.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca; hipertrofia ventricular izquierda; mortalidad.

ABSTRACT

Introduction. It has recently been observed that in patients with heart failure (HF) and impaired ventricular function (IVF), the increase in ventricular mass (through the intramyocardial application of polymers) improves their exercise capacity and functional class. However, there is no evidence to date of the relationship between ventricular mass and survival of patients with HF and IVF.

Objectives. To evaluate the association between ventricular mass index (VMI) and long-term mortality in patients with HF and IVF.

Materials and methods. We analyzed patients hospitalized by HF and IVF (ejection fraction <40%) in a coronary unit, affiliated to a community hospital, which were included prospectively in a database. The ventricular mass and the VMI were calculated in all patients by echocardiogram, according to the formula recommended by the American Society of Echocardiography (Devereux formula = $0,8 \times \{1,04 [(LVDD + PWT + IVS) 3 - (LVDD) 3] + 0,6 \text{ g},$ with LVDD corresponding to left ventricular diastolic diameter, PWT to posterior wall thickness and IVS to interventricular septum thickness) adjusted to body surface. The qualitative variables were expressed as percentages and the quantitative ones, as means or medians (with its interquartile range 25-75). A bivariate Pearson correlation analysis was performed to identify variables linearly associated with ventricular mass values and a Cox regression analysis to identify predictors independently associated with mortality at follow-up. A value of $p < 0,05$ was considered significant.

Results. Of 380 patients analyzed, 123 (32%) had impaired left ventricular function. The average age was 75 years (± 14) and 40% were women.

The median follow-up was 36 months (interquartile range 25-75: 10-56). Follow-up (telephone, via electronic medical record or through the primary care physician) was obtained for 100% of the patients. During follow-up, mortality was 59%.

The median VMI correlated significantly with age, ejection fraction, left atrial diameter, creatinine clearance, and hematocrit. It was 195 g / m² in the surviving patients and 184 g / m² in the deceased patients, $p = 0,02$.

In the Cox logistic regression analysis, the male gender, age, functional class of the New York Heart Association prior to admission and VMI were independent predictors of mortality in the distant follow-up.

Conclusions. The ventricular mass expressed as VMI is independently associated to the distant survival in patients with HF and IVF. This preliminary information could support the positive results observed in trials that increase ventricular mass in these patients.

Keywords: heart failure; left ventricular hypertrophy; mortality.

REVISTA CONAREC 2017;33(142):307-311 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

1. Residente de Cardiología.
2. Jefe de residentes de Servicio de Cardiología.
3. Médicos de planta de Servicio de Unidad Coronaria.
4. Jefe de Unidad Coronaria.

Hospital Alemán. Capital Federal. Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Dra. Jimena Santillán. Paunero 2825, Depto. 9, CP 1425, CABA. Rep. Argentina. jimenasantillan75@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 26/09/2017 | Aceptado: 19/11/2017

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca con deterioro de la función ventricular izquierda (ICDFVI) sigue siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial a pesar de los múltiples esfuerzos terapéuticos^{1,2}. La admisión de estos pacientes representa el 5% de

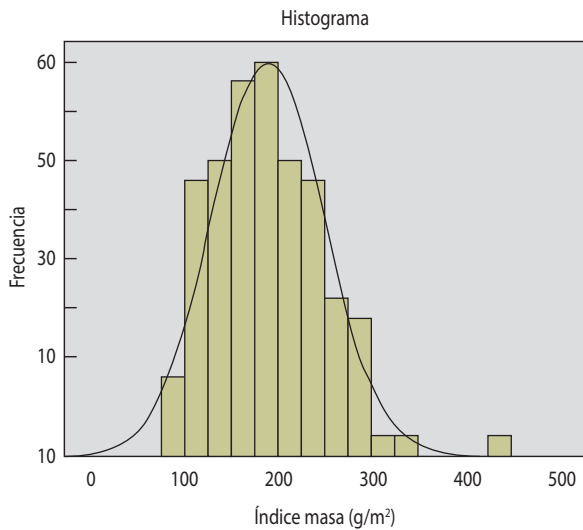


Figura 1. Histograma de frecuencia de índice de masa ventricular.

los ingresos hospitalarios de urgencia, ocupando el 10% del total de las camas y produciendo aproximadamente el 2% de los gastos de salud².

En la última década se ha observado un aumento significativo de la prevalencia en relación a cambios epidemiológicos que incluyen el envejecimiento poblacional, con el concomitante incremento de las comorbilidades, el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos y tratamientos que prolongan la sobrevida y predisponen a múltiples reinternaciones^{2,3}. En ese sentido el estudio de Framingham observó una duplicación de la incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) por cada década de vida, siendo este ascenso más pronunciado en la mujer⁴. Así, la prevalencia es de 1% para menores de 50 años, 5% entre los 50 y 70 años, con un aumento del 10% por década a partir de los 70 años⁵.

En la población portadora de IC el 50% fallece a los 5 años y el 40% de los pacientes ingresados muere o reingresa durante el primer año. En Argentina la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular fue en el 2014 de 148 por cien mil habitantes, siendo la IC la principal causa de muerte, representando el 18% de las mismas en adultos mayores de 45 años^{6,7}.

Se sabe que durante la evolución, tanto la masa del ventrículo izquierdo (VI), el volumen, la forma geométrica y composición se modifican según la presión y el volumen intraventricular a los cuales se ve sometido⁸⁻¹⁰. De esta manera, se activan sistemas neurohormonales que llevan al remodelado ventricular patológico, entre los cuales pueden mencionarse: hipertrofia celular, cambios de la contractilidad, pérdida progresiva de miofilamentos, desensibilización beta adrenérgica y pérdida progresiva del citoesqueleto. Estos cambios biológicos conllevan a una progresiva dilatación y a cambios geométricos del VI aumentando su esfericidad, con la consecuente pérdida de la masa ventricular y disminución del gasto cardíaco^{11,12}. Diversos estudios evaluaron la correlación entre el aumento de la masa ventricular y el peor pronóstico clínico¹³.

La valoración del índice de masa ventricular (IMV) como predictor de mortalidad en pacientes con ICDVI aún no ha sido estudia-

da. Diversas publicaciones en pacientes con función ventricular conservada y diferentes comorbilidades han evidenciado que los cambios en la masa ventricular como mecanismo compensador serían perjudiciales, mientras que el aumento de la misma y la conservación de la geometría ventricular se ha asociado recientemente a mejor pronóstico¹⁴⁻¹⁷.

El objetivo de este trabajo es determinar la asociación entre IMV y mortalidad en pacientes con ICDVI en los cuales los mecanismos de remodelado ventricular en etapas avanzadas generan apoptosis y pérdida de miocitos con la consecuente reducción de la misma.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron pacientes internados consecutivamente en una Unidad Coronaria de un hospital de comunidad, con diagnóstico de ICDVI (definido como fracción de eyección [FEy] menor del 40%). Se recolectaron datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes personales, medicación previa, infecciones concomitantes, variables electrocardiográficas, ecocardiográficas y de laboratorio durante la internación. Los pacientes eran pertenecientes a un sistema de prestación de salud institucional. El seguimiento ambulatorio se realizó en el 100% de ellos, mediante consulta directa, comunicación con el médico de cabecera o a través de la historia clínica electrónica. Se calculó la medición de la masa ventricular y el IMV en todos los pacientes mediante ecocardiogramas realizados durante la internación, según la fórmula recomendada por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (fórmula de Devereux = $0.8 \times \{1.04 [(DDVI + PP + SIV)^3 - (DDVI)^3]\} + 0.6$ g) ajustado a la superficie corporal, correspondiendo DDVI al diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, PP al espesor de la pared posterior y SIV al espesor del septum interventricular^{18,19}. Los estudios fueron realizados con un ecógrafo Phillips HD11XE.

El *clearance* de creatinina se calculó por el método de Cockcroft - Gault: $((140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{creatinina en plasma (mg/dl)}) \times (0.85 \text{ si es mujer})$ ²⁰.

ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes mientras que las cuantitativas, como medias o medianas (con su rango intercuartilo 25-75) según su distribución fuera gaussiana o no paramétrica respectivamente. Se compararon según su distribución paramétrica o no paramétrica mediante *test* de T o *test* de Mann Whitney Wilcoxon.

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y se compararon mediante *test* de chi cuadrado. Se realizó un análisis de correlación bivariada de Pearson para identificar las variables continuas asociadas linealmente a los valores de masa ventricular. Se realizó un análisis bajo la curva ROC para detectar un valor de corte de la mejor sensibilidad y especificidad del IMV para mortalidad en el seguimiento.

Se construyeron curvas de sobrevida de Kaplan Meier para la población dicotomizada por el valor de corte de IMV resultante y se compararon por medio *test* de log Rank.

Finalmente se incluyó en un modelo de regresión multivariada de Cox al valor del IMV para identificar predictores independientemente

Tabla 1. Características basales: globales y según el índice de masa ventricular.

Variable	Global	IMV<170 (g/m ²)	IMV≥170 (g/m ²)	p
Edad (años)	74±14	73±18	78±14	Ns
Mujeres (%)	27	32	23	0,04
Superficie corporal (m ²)	1,90±0,24	1,84±0,25	1,91±0,25	Ns
NYHA previa I-II (%)	85	82	88	Ns
Hipertensión arterial (%)	86	80	92	0,04
Tabaquismo (%)	43	46	41	Ns
Diabetes (%)	21	22	22	Ns
Dislipidemia (%)	52	48	55	Ns
Enfermedad coronaria (%)	55	50	58	Ns
Insuficiencia renal crónica (%)	14	10	16	Ns
Fibrilación auricular (%)	41	42	39	Ns
Tensión arterial sistólica (mmHg)	140±23	140±26	140±21	Ns
Frecuencia cardíaca (lpm)	90±23	96±27	90±21	Ns
Fracción de eyección VI (%)	30±6	31±26	30±5	Ns
Ritmo sinusal (%)	60	60	62	Ns
Bloqueo de rama izquierda (%)	31	24	36	Ns
Hematocrito (%)	40±5	40±6	39±5	Ns
Clearance de creatinina (ml/min)	59±32	49±33	60±33	Ns
Sodio plasmático (mEq/L)	138±3	138±4	137±5	Ns

IMV: índice de masa ventricular. Ns: estadísticamente no significativo. lpm: latidos por minuto. VI: ventrículo izquierdo. NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.

te asociados a mortalidad en el seguimiento. Para evaluar el grado de asociación entre las variables basales y la mortalidad se calcularon los *odds ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. El IMV se ingresó al modelo como variable continua y en otro modelo como variable dicotómica. Se ajustó el IMV según variables confundidoras establecidas y las que resultaron significativas se incluyeron en el análisis univariado. Dentro de las establecidas se incluyó género, edad, CF (clase funcional) de la *New York Heart Association* (NYHA) previa a la internación, *clearance* de creatinina ajustado al sexo, antecedente coronario, sodio plasmático y hematocrito. Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 19.0 para Windows (Chicago, Illinois USA).

RESULTADOS

De un total de 380 pacientes internados por insuficiencia cardíaca aguda, 123 (32%) cumplían con el criterio de inclusión del presente análisis: FEy < 40%. La edad media fue 75 años (± 14) y el 40% fueron mujeres. El 60% tenía etiología isquémiconecrótica, 85% eran hipertensos, 24% tenía antecedentes de diabetes y el 15% de insuficiencia renal crónica o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Tabla 1). Los pacientes estaban tratados previo a la internación de la siguiente manera: 75% con diuréticos, 73% con beta bloqueantes, 73% con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 30% con antagonistas de la aldosterona, el 10% con digoxina y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II).

La mediana de seguimiento fue de 36 meses (rango intercuartilo 25-75: 10-56). La mediana del IMV en toda la población fue de 184 g/m² (rango intercuartilo 25-75: 147-226) (Figura 1).

El IMV se correlacionó en forma significativa con el diámetro de fin de diástole de ventrículo izquierdo ($r=0,48$; $p=0,0001$), el diámetro de

fin de sístole del ventrículo izquierdo ($r=0,34$; $p=0,0001$), la FEy, el espesor del *septum* interventricular ($r=0,51$; $p=0,0001$), espesor de pared posterior ($r=0,47$; $p=0,0001$) y el diámetro de aurícula izquierda ($r=0,22$; $p=0,01$).

Las reinternaciones fueron del 65% y la mortalidad total del 59%. La mediana del IMV en los pacientes sobrevivientes fue de 195 g/m² mientras que en los fallecidos fue de 184 g/m², $p=0,02$.

Por análisis del área bajo la curva ROC el mejor valor de corte del IMV para mortalidad en el seguimiento fue de 170 g/m². De esta forma aquellos pacientes con $IMV \geq 170$ g/m² presentaron en el seguimiento una mortalidad del 55% mientras que en los de <170 g/m² la misma fue del 40%. Al realizar la regresión logística de Cox ajustado a género, edad, clase funcional (CF) de la *New York Heart Association* (NYHA) previa a la internación, *clearance* de creatinina ajustado al sexo, hipertensión arterial, antecedente coronario, sodio plasmático y hematocrito; el género masculino, la edad, la CF NYHA y el IMV fueron predictores independientes de mortalidad en el seguimiento alejado cuando se ingresó al IMV como variable continua (Tabla 2).

Ingresando el IMV como variable dicotómica, las variables independientemente asociadas a mortalidad alejada fueron las mismas (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Luego de un análisis de la literatura, el presente estudio es el primero en detectar una asociación entre el IMV y la mortalidad alejada en pacientes con ICDFVI.

El género masculino, la edad, la CF NYHA y el IMV fueron predictores independientes de mortalidad en el seguimiento alejado cuando se ingresó al IMV tanto como variable continua como dicotómica.

La mayoría de los pacientes tenían etiología isquémiconecrótica y de origen hipertensivo, similar a las diferentes series previas^{13,21,22}.

Tabla 2. Modelo de regresión logística multivariada mediante análisis de Cox con índice de masa ventricular como variable continua.

Variable	Coef. B	Wald	OR	IC 95%	p
Hombre	1,005	8,6	2,7	1,3-5,3	0,003
Edad (por año)	0,029	5,7	1,03	1,005-1,054	0,01
NYHA CF	0,68	4,16	1,9	1,02-3,8	0,04
Índice de masa ventricular	-0,004	4,49	0,93	0,99-1,000	0,03
Sodio plasmático	-0,040	2,5	0,96	0,91-1,009	0,113
Antecedente coronario	-0,367	2	0,69	0,41-1,15	0,69
Clearance de creatinina	-0,002	0,24	0,99	0,98-1,0	0,62

Coef. B: coeficiente B. NYHA CF: clase funcional de New York Heart Association. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza.

Tabla 3. Modelo de regresión logística multivariada mediante análisis de Cox con índice de masa ventricular como variable dicotómica.

Variable	Coef. B	Wald	OR	IC 95%	p
Hombre	0,65	4,6	1,9	1,0-3,5	0,03
Edad (por año)	0,03	8,1	1,03	1,01-1,05	0,004
NYHA CF	0,70	4,5	2	1,0-3,8	0,03
Índice de masa ventricular	-0,53	4,49	0,58	0,35-0,96	0,03
Sodio plasmático	-0,03	2,1	0,96	0,91-1,009	0,13
Antecedente coronario	-0,34	1,7	0,71	0,42-1,18	0,18
Clearance de creatinina	-0,002	0,16	0,99	0,99-1,0	0,68

Coef. B: coeficiente B. NYHA CF: clase funcional de New York Heart Association. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza.

Estudios anteriores han relacionado en forma directa el aumento de la masa ventricular (no indexada a superficie corporal) con peor pronóstico en pacientes con IC con función conservada e hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y estenosis aórtica con disfunción ventricular^{13-15,23}. Por el contrario, en el presente estudio se observó una relación inversa entre el IMV y la mortalidad alejada a 3 años en pacientes con ICDFVI.

En los últimos años se han desarrollado investigaciones a fin de explicar los cambios en la masa del VI, el volumen, la forma geométrica y composición del ventrículo en respuesta a los cambios mecánicos (estrés y tensión parietal) y la activación neurohormonal sistémica, responsables del remodelado ventricular en estas diferentes situaciones clínicas^{9-11,24,25}. Dichos cambios estarían determinados por las características de la sobrecarga a la cual se expone al ventrículo, clasificando, finalmente, al remodelado como concéntrico o excéntrico, con o sin hipertrofia, según su masa ventricular esté o no aumentada¹².

Según la Ley de Laplace, el incremento de la presión intracavitaria au-

menta el espesor reduciendo el radio intracavitario para equilibrar el stress parietal. Por consiguiente, se produce un cambio en la morfología ventricular pasando de una de tipo elipsoide a otro esferoide, lo que genera un aumento de la masa y del grosor relativo ventricular. Cuando los mecanismos compensadores claudican como consecuencia de la activación del eje neurohormonal, se produce sobrecarga de volumen, remodelado con hipertrofia excéntrica, disminución del grosor relativo ventricular y caída de la fracción de eyección¹².

Este último proceso fisiopatológico descrito resulta ser la base de recientes estudios, primero realizado en animales y posteriormente en pacientes con ICDFVI, en los cuales se inyectaron polímeros a nivel intramiocárdico con el fin de aumentar la masa ventricular y así lograr una mejora en la clase funcional y la capacidad de ejercicio^{9,10,15,17,19}.

Dicha evidencia y el estudio del remodelado ventricular apoyan los resultados de nuestro trabajo, en donde los pacientes con mayor IMV presentan mejores desenlaces clínicos y mejor pronóstico, independientemente de los probables confundidores.

CONCLUSIÓN

Según el estudio presentado, en pacientes con ICDFVI el IMV resulta ser un predictor independiente de mortalidad alejada, generando así una interesante hipótesis de estudio a ser confirmada prospectivamente.

LIMITACIONES

Dichos resultados han surgido de un análisis retrospectivo de una base de datos, en la cual fueron incluidos pacientes en forma consecutiva, preservando su representatividad interna, aunque probablemente no incluye potenciales confundidores que podrían afectar el resultado de las asociaciones.

En segundo lugar, estos resultados se desprenden de un registro de un centro asistencial de la comunidad, lo cual no permite realizar una inferencia al universo del mundo real.

Por otro lado, el estudio ecocardiográfico fue realizado por un solo operador, de un equipo de 3 operadores. A su vez, no se realizó análisis de variabilidad intra- ni interobservador. Por último, no se utilizó la resonancia magnética cardíaca (el *gold standard* para medición de masa ventricular) para comparar resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
- Roger V. *Epidemiology of Heart Failure*. *Circ Res*. 2013;113(6):646-59.
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go A, Arnett D, Blaha MJ, Cushman M, et al. American Heart Association: 2001 Heart and Stroke Statistical Update. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
- Síntesis Estadística 1:2016. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Estadísticas e información de salud. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/IndicadoresBasicos2016.pdf>
- Marconil EH. *Estadísticas vitales, información básica*. Secretaría de políticas, regulación e institutos. Dirección de estadísticas e información de salud. Ministerio de Salud de la Nación 2013. Disponible en: <http://www.bvs.org.ar/pdf/anuario13.pdf>.

8. Zeng X, Zou L, Levine RA, Guerrero JL, Handschumacher MD, Sullivan SM, et al. Efficacy of polymer injection for ischemic mitral regurgitation: persistent reduction of mitral regurgitation and attenuation of left ventricular remodeling. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(2):355-63.
9. Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. *Am J Cardiol.* 1960;5:370-82.
10. Grant C, Greene DG, Bunuell IL. Left ventricular enlargement and hypertrophy. A clinical and angiocardiographic study. *Am J Med.* 1965;39(6):895-904.
11. Mann DL, Barger PM, Burkhoff D. Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target? *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):2465-72.
12. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(17):1733-40.
13. Bouzas-Mosquera A, Broullón FJ, Álvarez-García N, Peteiro J, Mosquera VX, Castro-Beiras A. Association of left ventricular mass with all-cause mortality, myocardial infarction and stroke. *PLoS One.* 2012;7(9):e45570.
14. Fuster RG, Montero Argudo JA, Albarova OG, Hornero Sos F, Cánovas López S, Bueno Codoñer M, et al. Left ventricular mass index as a prognostic factor in patients with severe aortic stenosis and ventricular dysfunction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4(3):260-6.
15. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation.* 1998;97(1):48-54.
16. Mann DL, Lee RJ, Coats AJ, Neagoe G, Dragomir D, Pusineri E, et al. One-year follow-up results from AUGMENT-HF: a multicentre randomized controlled clinical trial of the efficacy of left ventricular augmentation with Algisyl in the treatment of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):314-25.
17. Yu J, Christman KL, Chin E, Sievers RE, Saeed M, Lee RJ. Restoration of left ventricular geometry and improvement of left ventricular function in a rodent model of chronic ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):180-7.
18. Evangelista Masip A, Alonso Gómez AM, Durán RM, Moreno Yagüela M, Oliver Ruiz JM, Rodríguez Padial L, et al. Clinical practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology on echocardiography. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53(5):663-83.
19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;16(3):233-70.
20. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16(1):31-41.
21. Gheorghide M, Filippatos G. Reassessing treatment of acute heart failure syndromes: the ADHERE Registry. *European Heart Journal Supplements* 2005;7(Suppl B):B13-B19.
22. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322(22):1561-6.
23. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(Suppl 1):S79-91.
24. Ford LE. Heart size. *Circ Res.* 1976;39(3):297-303.
25. Huwez FU, Pringle SD, MacFarlane PW. A new classification of left ventricular geometry in patients with cardiac disease based on M-mode echocardiography. *Am J Cardiol.* 1992;70(6):681-8.