

Papel de la ecocardiografía en la selección de los pacientes que responden a la terapia de resincronización cardiaca tras el estudio PROSPECT

Stefano Ghio e Irene Raimondi Cominesi

División de Cardiología. Fundación IRCCS Policlinico San Matteo. Pavia. Italia.

La terapia de resincronización cardiaca (TRC) es un tratamiento establecido para pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica avanzada y retraso de la conducción eléctrica. En estos pacientes, la TRC puede producir una mejoría de los síntomas, de la tolerancia al ejercicio, de la función ventricular izquierda y del pronóstico¹. La actualización de 2008 de las Guías Europeas de TRC recomienda la TRC como tratamiento de clase I para los pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional III o IV de la New York Heart Association (NYHA), a pesar de la aplicación de un tratamiento médico máximo, que presentan dilatación ventricular izquierda y disfunción sistólica, complejos QRS anchos en el ECG de superficie y que están en ritmo sinusal². Las recomendaciones de las guías reflejan los amplios criterios de inclusión utilizados en los ensayos en los que se ha demostrado el efecto beneficioso de la TRC¹⁻⁵. Sin embargo, en algunos pacientes a los que se aplica la TRC, la situación clínica se mantiene inalterada y no se produce un remodelado inverso del ventrículo izquierdo⁴. La identificación *a priori* de los pacientes que no mejorarán tras la TRC haría posible evitar el uso de implantes y riesgos innecesarios en los pacientes en quienes es improbable obtener un efecto favorable. Además, también aumentaría enormemente la relación coste-efectividad del tratamiento. Por lo tanto, el perfeccionamiento de los criterios de selección de pacientes para la TRC constituye un objetivo de investigación de gran interés. Después de que estudios independientes de diversos centros propusieran las determinaciones de la disincronía mecánica en la electrocardiografía como instrumentos útiles para identificar a los pacientes con respuesta a la TRC,

se diseñó el ensayo Predictors of Response to CRT (PROSPECT) para investigar, de manera prospectiva y en un contexto multicéntrico, la capacidad de estos parámetros para predecir la respuesta a la TRC⁶. El ensayo llegó a la conclusión de que, si bien muchos parámetros ecocardiográficos de disincronía presentan una relación significativa con los resultados, ninguno de ellos *per se* permite distinguir a los pacientes con respuesta de los pacientes sin respuesta con la exactitud suficiente para afectar al proceso de toma de decisiones clínicas.

La cuestión que se plantea es la siguiente: ¿cuál es el papel actual de la ecografía cardiaca en la selección de los pacientes que responden a la TRC? La respuesta no es difícil pero, en primer lugar, es de capital importancia apreciar que en la literatura se encuentran varias definiciones de respuesta a la TRC y que el mismo índice de disincronía puede estar o no asociado al resultado obtenido tras la TRC según la definición que se emplee. En segundo lugar, necesitamos disponer de una interpretación no sesgada de los resultados del PROSPECT para apreciar sus limitaciones antes de intentar avanzar más. Por último, no se producirá ningún avance real si no tenemos en cuenta los múltiples factores que influyen en la respuesta a la TRC.

Cómo definir la respuesta a la TRC

En la literatura se han utilizado dos enfoques diferentes para definir la respuesta a la TRC. Cuando el enfoque se centra en el estado clínico, los pacientes respondedores se definen como aquellos en los que la clase de la NYHA se reduce tras la TRC, aquellos cuya capacidad funcional en la prueba de esfuerzo aumenta, aquellos que no son hospitalizados por insuficiencia cardiaca o bien los que sobreviven a largo plazo. La mortalidad por cualquier causa es una variable de valoración «dura» y objetiva, que a menudo se utiliza como variable principal para determinar los efectos beneficiosos del tratamiento en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, los estudios de corta duración pueden no tener en cuenta la supervivencia y se basan necesariamente en los cambios de la clase

Correspondencia: Stefano Ghio, MD, FESC.
Divisione di Cardiologia. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo.
Piazza Golgi, 1. Pavia. Italia.
Correo electrónico: s.ghio@smatteo.pv.it

Full English text available from: www.revespcardiol.org

funcional de la NYHA o la capacidad de ejercicio⁷. El otro enfoque utilizado para definir la respuesta a la TRC consiste en examinar las variables utilizadas en los ensayos clínicos de pacientes con insuficiencia cardiaca como indicadores subrogados de la mortalidad y definir a los pacientes con respuesta como aquellos en quienes estas variables mejoran. El remodelado inverso del ventrículo izquierdo es un buen ejemplo de ello. La concordancia observada en los ensayos de la insuficiencia cardiaca entre los efectos de los fármacos sobre los parámetros clínicos y sobre el remodelado inverso ventricular ha justificado el uso de la fracción de eyección ventricular izquierda o del volumen telesistólico medido con ecocardiografía como indicadores sustitutivos de la mortalidad⁸. Sin embargo, es difícil de determinar el papel de las variables de valoración subrogadas en los ensayos de la insuficiencia cardiaca y siempre existe la posibilidad de una discrepancia entre estas variables y la mortalidad, como ha puesto de manifiesto el ensayo Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF). En ese ensayo no se observó asociación alguna entre la etiología de la insuficiencia cardiaca (isquémica o no isquémica) y la variable de valoración clínica principal del estudio (muerte u hospitalización de causa cardiovascular)¹. Por el contrario, los datos ecocardiográficos del ensayo muestran en los mismos pacientes una interacción significativa e intensa entre la etiología y el grado de remodelado inverso tras la TRC. Así, el grado de remodelado ventricular inverso fue, de hecho, significativamente superior a los 18 meses en los pacientes con una etiología no isquémica que en los pacientes con cardiopatía isquémica⁹. La paradoja de la discrepancia de los efectos de la TRC en la función ventricular izquierda y la evolución clínica en pacientes con cardiopatía isquémica indica que sólo parte del efecto beneficioso de la TRC se produce a través del remodelado isquémico. Aún no disponemos de una explicación adecuada para esta observación, aunque resulta tentador especular con la posibilidad de que la TRC pueda reducir la mortalidad de manera independiente de la mejora de la función cardiaca, puesto que la resincronización eléctrica reduce la muerte súbita arrítmica. En cualquier caso, estas observaciones demuestran la dificultad que comporta obtener respuestas fuera del contexto de los ensayos aleatorizados con un seguimiento a largo plazo, en los que es necesaria una población de control para obtener información sobre la historia natural de la enfermedad. De hecho, debemos tener en cuenta que los pacientes que sobreviven pueden no ser considerados pacientes con respuesta si los pacientes del grupo control sobreviven también durante el mismo periodo de seguimiento. Igualmente, un paciente que fallece no es necesaria-

mente un paciente que no ha obtenido ningún efecto beneficioso con el tratamiento (si un paciente similar del grupo control fallece en un periodo más corto).

El mensaje que hay que retener es que la búsqueda de índices que puedan mejorar la predicción de la respuesta a la TRC, más allá de la que se obtiene analizando la anchura del QRS, es importante, pero debemos tener presente que, aunque «remodelado inverso» y «mejora de la supervivencia» frecuentemente se solapan, no son sinónimos.

PROSPECT: resultados y limitaciones del estudio

A primera vista, la conclusión del estudio PROSPECT podría ser que los parámetros ecocardiográficos de la disincronía carecen de utilidad como predictores de la respuesta. Sin embargo, esta conclusión es completamente errónea. El estudio PROSPECT no es un «estudio negativo»: de hecho, se observó que varios parámetros ecocardiográficos de disincronía se asociaban de manera significativa a la mejora de los parámetros clínicos y al remodelado inverso a los 6 meses. Además, desde un punto de vista fisiopatológico, es extraordinariamente interesante observar que los parámetros que fueron estadísticamente significativos fueron los siguientes: *a)* tiempo de llenado del ventrículo izquierdo, que es un índice de la disincronía auriculoventricular; *b)* retraso mecánico interventricular, que es un índice de la disincronía interventricular, y *c)* retraso lateroseptal en las imágenes Doppler tisulares (TDI), que es un índice de la disincronía intraventricular. Estos datos respaldan claramente la hipótesis de que cuanto mayor es la disincronía mecánica general en la situación basal, mayor es la probabilidad de respuesta a la TRC. El hecho de que ninguno de esos parámetros permitiera diferenciar a los pacientes con respuesta de los pacientes sin ella con sensibilidad y especificidad elevadas puede explicarse de muchas formas.

Tal como se comenta en el artículo, la variabilidad de las medidas de TDI es un problema y puede haberse agravado en el estudio por la decisión de utilizar diferentes plataformas y equipos ecocardiográficos para obtener y analizar las imágenes. De todos modos, más que considerar que esta decisión constituye una limitación, deberíamos contemplarla como un punto fuerte del estudio. El PROSPECT se ha diseñado para proporcionar una imagen de la situación real, puesto que es obvio que si queremos hacer sugerencias de ámbito mundial sobre la forma de utilizar la ecocardiografía para seleccionar a pacientes candidatos a la TRC, dichas sugerencias deben ser aplicables en todo el mundo.

Tras el ensayo PROSPECT, disponemos de mayor información sobre la variabilidad de las medidas de TDI¹⁰. Actualmente parece claro que la variabilidad de la TDI depende tan sólo en parte de las dificultades en la identificación de los máximos y mínimos en los perfiles de velocidad. Esto es especialmente frecuente cuando el perfil de velocidad tiene forma de cúpula o cuando hay curvas de velocidad bimodales, puesto que no es posible identificar el máximo «correcto». Lamentablemente, la variabilidad es inherente a la metodología del TDI. Así es imposible estandarizar la posición de un volumen de muestra (de unos pocos milímetros de longitud) en segmentos del ventrículo izquierdo con una longitud de 2 cm, sabiendo que incluso cambios sutiles de la posición del volumen de muestra pueden comportar modificaciones sustanciales en las velocidades máximas en el momento de aparición y el número de picos. ¿Podemos reducir la variabilidad empleando mayores volúmenes de muestra en los estudios TDI? ¿Podemos reducir la variabilidad utilizando técnicas diferentes, como el *speckle-tracking*, que no requieren el empleo de volúmenes de muestra pequeños? Estas preguntas requieren respuestas precisas.

En 2003, cuando se diseñó el PROSPECT, el Comité de Dirección identificó en la literatura 12 medidas de la disincronía ecocardiográfica a valorar en el estudio como posibles predictores de la respuesta a la TRC. Posteriormente, la tecnología ha evolucionado y nos proporciona la posibilidad de mejorar extraordinariamente nuestro conocimiento de la mecánica regional del ventrículo izquierdo. Parece una simplificación excesiva suponer que los perfiles de velocidad son la mejor forma de valorar la mecánica regional y, por lo tanto, la disincronía mecánica. Después de todo, la velocidad no es más que el rastreo del movimiento, que puede ser pasivo o secundario a contracción activa, pero cuando comparamos dos segmentos del ventrículo izquierdo (p. ej., el tabique y la pared lateral) para intentar identificar retrasos de la mecánica regional del ventrículo izquierdo, obviamente queremos comparar la contracción real de los segmentos, no su movimiento pasivo. Así pues, la tensión podría ser una mejor forma de estudiar la mecánica ventricular izquierda y ser superior al estudio de las velocidades para identificar la disincronía. Por otra parte, el ventrículo izquierdo tiene un movimiento tridimensional, que puede describirse plenamente mediante la definición de sus vectores longitudinal, radial y circular. Aunque la TDI permite una determinación precisa de las velocidades en la dirección longitudinal, no hay ninguna razón teórica para descartar el movimiento/contracción en las direcciones radial y circular. La valoración de la tensión por *speckle-tracking* puede utilizarse para evaluar la

deformación del miocardio en las direcciones longitudinal, radial y circular. En un reciente estudio se observó que la disincronía radial era el único tipo de disincronía que difería entre los pacientes con y sin respuesta¹¹. En un estudio similar, la evaluación combinada de la disincronía longitudinal en la TDI y de la disincronía radial en el examen de la tensión por *speckle-tracking* permitió conseguir un notable aumento de la sensibilidad y la especificidad de la predicción, en comparación con el uso de cada tipo de disincronía por separado¹².

El mensaje que se debe retener es que no podemos ignorar los resultados positivos del ensayo PROSPECT ni culpar a la ecocardiografía de no ser capaz de seleccionar a los pacientes con respuesta si no somos capaces de determinar cuál es la mejor técnica ecocardiográfica para identificar de manera específica y cuantificar de forma selectiva el sustrato mecánico que puede ser abordado mediante TRC en el ventrículo izquierdo insuficiente.

Avances tras el PROSPECT

Resumiendo de nuevo la situación, el PROSPECT ha demostrado que no hay todavía una cifra mágica que permita predecir la respuesta a la TRC; al mismo tiempo, el estudio PROSPECT también ha demostrado claramente que la disincronía cardíaca está relacionada con los resultados clínicos obtenidos tras la TRC. Se continúa investigando nuevos métodos para valorar la disincronía, pero mientras tanto debemos utilizar la ecocardiografía, no como una bola de cristal para predecir el futuro, sino más bien como un instrumento fisiopatológico. En nuestra opinión, esto implica definir el papel exacto de todos los parámetros relevantes que intervienen en la respuesta a la TRC.

La disincronía debe estudiarse a todos los niveles, pues no sólo la disincronía intraventricular está relacionada con los resultados clínicos, sino también la interventricular y la auriculoventricular, como se ha observado en los estudios Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE), CARE-HF y PROSPECT^{1,4,9}. Además, debemos reconocer que la disincronía no es el único elemento que determina la respuesta a la TRC, puesto que la presencia de miocardio viable es un requisito para que pueda producirse una respuesta. La viabilidad puede evaluarse mediante ecocardiografía de estrés, o puede identificarse la fibrosis miocárdica transmural mediante resonancia magnética cardíaca, pero incluso la etiología de la insuficiencia cardíaca es un indicador aproximado de la respuesta a la TRC^{9,13,14}. Es probable también que la enfermedad en fase terminal responda menos a la TRC en lo relativo a la función ventricular izquierda⁹. Desde un punto de vista estadístico, sería correcto incluir

estos diferentes parámetros en una ecuación multivariable para mejorar la capacidad de predicción; sin embargo, es probable que ni siquiera una ecuación de este tipo proporcione buenos resultados, pues carecemos de información relevante sobre todos los procesos que regulan la respuesta a la TRC. De manera preliminar, debemos reconocer la heterogeneidad de la respuesta a la TRC y comprender mejor los factores asociados a esta respuesta heterogénea. Además, la clasificación de los pacientes como pacientes con respuesta o sin ella es excesivamente simplista, puesto que la mayor parte de los pacientes obtienen un efecto beneficioso con la TRC (en algunos de ellos la función cardíaca tras la TRC vuelve a valores casi normales, en una situación para la que parece apropiado el título de remisión cardíaca), mientras que en otros la función ventricular puede continuar deteriorándose a pesar de la TRC. En un artículo recientemente publicado, se clasificó a los pacientes como superrespondedores, respondedores, no respondedores y respondedores negativos en función del sentido y el grado de los cambios de la función ventricular izquierda observados 6 meses tras la TRC¹⁵. Es interesante señalar que el estudio mostró que los superrespondedores presentaban insuficiencia mitral severa con menor frecuencia y que tenían con mayor frecuencia una etiología no isquémica de la insuficiencia cardíaca, una mayor duración del complejo QRS y una configuración de bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIH). Los superrespondedores tenían también una mayor disincronía ventricular izquierda¹⁵. Este enfoque se podría explorar con mayor detalle en una base de datos de pacientes más amplia y con un mayor número de variables clínicas y ecocardiográficas.

Conclusiones

Para planificar la investigación futura es necesario reconocer la complejidad de los factores que influyen en la respuesta a la TRC, desde la disincronía hasta el sustrato miocárdico que determina la respuesta funcional. La paradoja de la discrepancia entre los efectos de la TRC en la función ventricular izquierda y el resultado clínico obtenido en pacientes con cardiopatía isquémica indica que probablemente tan sólo una parte del efecto beneficioso de la TRC se produce a través del remodelado inverso, cuestión que se deberá explorar con mayor detalle en el futuro. Desde ahora es importante tener en cuenta estas consideraciones para evitar el riesgo de una selección inexacta que pueda conducir en última instancia a negar a algunos pacientes los posibles efectos beneficiosos clínicos de la TRC.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117:2608-16.
7. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1834-40.
8. Konstam MA. Reliability of ventricular remodeling as a surrogate for use in conjunction with clinical outcomes in heart failure. *Am J Cardiol*. 2005;96:867-71.
9. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, Serio A, Magrini G, Pasotti M, et al. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:480-8.
10. Miyazaki C, Powell BD, Bruce CJ, Espinosa RE, Redfield MM, Miller FA, et al. Comparison of echocardiographic dyssynchrony assessment by tissue velocity and strain imaging in subjects with or without systolic dysfunction and with or without left bundle-branch block. *Circulation*. 2008;117:2617-25.
11. Delgado V, Ypenburg C, Van Bommel RJ, Tops LF, Mollema SA, Marsan NA, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1944-52.
12. Gorcsan J, Tanabe M, Bleeker GB, Suffoletto MS, Thomas NC, Saba S, et al. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1476-83.
13. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, De Roos A, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113:969-76.
14. Ciampi Q, Pratali L, Citro R, Piacenti M, Villari B, Picano E. Identification of responders to cardiac resynchronization therapy by contractile reserve during stress echocardiography. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:489-96.
15. 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.