

# Triple imagen contráctil en el laboratorio de ecoestrés: el valor pronóstico adicional de las relaciones presión-volumen y trabajo latido reclutable por precarga

*Triple contractile imaging in the stress echo lab: the additive prognostic value of pressure-volume and preload recruitable stroke work relations*

TONINO BOMBARDINI<sup>1</sup>, FAUSTO RIGO<sup>2</sup>, ANA DJORDJEVIC-DIKIC<sup>3</sup>, LAURO CORTIGIANI<sup>4</sup>, MARIO MARZILLI<sup>1</sup>, EUGENIO PICANO<sup>5</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** La positividad del ecoestrés a través de alteraciones de la motilidad parietal ha ido cediendo terreno frente a nuevas propuestas basadas en la reserva contráctil del ventrículo izquierdo (índice stress/reposo de la elastancia ventricular izquierda). Por otra parte, la pendiente del trabajo latido reclutable por precarga, es decir, la pendiente de la relación trabajo latido y volumen de fin de diástole proporciona una medida independiente de la precarga y la poscarga.

**Objetivo:** El propósito de este estudio fue evaluar el valor pronóstico adicional de la reserva contráctil ventricular izquierda y la pendiente del trabajo latido reclutable por precarga.

**Métodos:** Se seleccionaron 692 pacientes de la base de datos del estudio multicéntrico de ecoestrés del Consejo Nacional de Investigaciones (Consiglio Nazionale delle Ricerche, CNR), con edad media de  $62 \pm 12$  años, ecoestrés negativo (ejercicio = 130; dipiridamol = 438; dobutamina n = 124) y sin dilatación (n = 470) o miocardiopatía idiopática dilatada (n = 22). Todos los pacientes fueron sometidos a triple imagen: 1) evaluación de alteraciones de la motilidad parietal; 2) evaluación de la reserva contráctil ventricular izquierda; y 3) evaluación de la pendiente del trabajo latido reclutable por precarga.

**Resultados:** De acuerdo a la norma de selección, todos los pacientes tuvieron un estudio de ecoestrés negativo según el criterio de motilidad parietal alterada; la tasa de positividad global fue de 49% para la reserva contráctil, 36% para la pendiente del trabajo latido reclutable por precarga (criterio de positividad  $\leq 64 \text{ erg} \times \text{cm}^{-3} \times 10^3$ ), 19% para ambos criterios de positividad y 33% para ambos criterios de negatividad. En los 692 pacientes con una mediana de seguimiento de 20 meses, hubo 132 eventos. La tasa de eventos fue menor en pacientes con doble negatividad y mayor en aquellos con doble positividad ( $X^2=51$ ,  $p<0,001$ ).

**Conclusiones:** La tasa de positividad del ecoestrés y el rendimiento pronóstico aumentan marcadamente si la reserva contráctil con estrés y la pendiente del trabajo latido reclutable por precarga se suman a las alteraciones de motilidad parietal regional convencionales.

**Palabras clave:** Estrés, ecocardiografía - Triple imagen - Contractilidad - Precarga - Starling

## ABSTRACT

**Background:** Stress echo positivity based on regional wall motion abnormalities has been declining as new positivity criteria based on left-ventricular contractile reserve (stress/rest ratio of left-ventricular elastance) have been proposed. In addition, the slope of preload-recruitable stroke work, i.e. the slope of the relationship between ventricular stroke work and end-diastolic volume, provides a preload and afterload independent measure.

**Objective:** The aim of this study was to assess the incremental prognostic value of left-ventricular contractile reserve and of the slope of preload-recruitable stroke work.

**Methods:** A total of 692 patients ( $62 \pm 12$  years) with negative stress echo (exercise n=130; dipyridamole n=438; dobutamine n = 124) and no dilation (n=470) or idiopathic dilated cardiomyopathy (n=22) were selected from the Stress echo multicenter study CNR data bank. All underwent triple imaging to assess: 1- wall motion abnormality 2- left-ventricular contractile reserve and 3- the slope of preload-recruitable stroke work.

**Results:** By selection, all patients had negative stress echo by wall motion abnormality criterion. The overall positivity rate was 49 % for contractile reserve, 36% for the slope of preload-recruitable stroke work (positivity criteria  $\leq 64 \text{ erg} \times \text{cm}^{-3} \times 10^3$ ), 19% for both criteria positivity and 33% for both criteria negativity. In the 692 patients with median follow-up of 20 months, there were 132 events. Event rate was lowest in patients with double negativity, and highest in those with double positivity ( $X^2 = 51$ ,  $p<0.001$ ).

**Conclusions:** The stress echo positivity rate and prognostic yield are sharply increased if the stress contractile reserve and the resting slope of preload-recruitable stroke work are added to conventional regional wall motion abnormalities.

**Key words:** Stress echocardiography - Triple imaging. Contractility - Preload - Starling

REV ARGENT CARDIOL 2017;85:510-519. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.85.i6.12856>

Recibido: 02/08/2017 - Aceptado: 21/10/2017

Dirección para separatas: Tonino Bombardini - Tel: + 39 - 335 - 6365914 - Fax: +39 - 050 - 995352 - e-mail: [tbombardini@yahoo.it](mailto:tbombardini@yahoo.it)

<sup>1</sup> División de Medicina Cardiovascular, Departamento Cardiorrácico y Vascular, Universidad de Pisa, Italia

<sup>2</sup> División of Cardiología, Mestre, Italia

<sup>3</sup> Clínica Cardiológica, Universidad de Belgrado, Serbia

<sup>4</sup> Ospedale San Luca, Lucca, Italia

<sup>5</sup> CNR Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italia

## Abreviaturas

<b>AMPR</b>	Alteraciones de la motilidad parietal regional	<b>RPVFS</b>	Relación presión volumen de fin de sístole
<b>EE</b>	Ecoestrés	<b>RCVI</b>	Reserva contráctil ventricular izquierda
<b>IMP</b>	Índice de motilidad parietal	<b>TLRP</b>	Trabajo latido reclutable por precarga
<b>MwLU</b>	Pendiente (Mw) del trabajo latido reclutable por precarga a través de un latido único	<b>VFD</b>	Volumen de fin de diástole

## INTRODUCCIÓN

A partir de 2003 introdujimos la relación presión-volumen de fin de sístole (RPVFS) en el laboratorio de ecoestrés (EE) utilizando la RPVFS a frecuencias cardíacas crecientes. (1) Esta relación se obtiene fácilmente en la ecocardiografía de estrés de rutina, habiéndose establecido como un índice de contractilidad del ventrículo izquierdo (VI) independiente de la poscarga. (2) No obstante, como la mayoría de los índices de contractilidad, la RPVFS depende de la precarga. (3) Recientemente, se ha propuesto un nuevo índice con una base teórica y experimental sólida, que es potencialmente capaz de ser evaluado de manera no invasiva en el laboratorio de ecocardiografía, tanto en reposo como durante la inducción de estrés: (4, 5) la relación trabajo latido reclutable por precarga (TLRP), definido como la relación entre trabajo latido ventricular y el volumen de fin de diástole (VFD). (6) A menudo, el TLRP puede calcularse a partir del mismo conjunto de datos utilizados para determinar la RPVFS, proporcionando una medida de la contractilidad ventricular aún menos dependiente de las condiciones de carga. Una evaluación exacta del estado contráctil ventricular intrínseco que sea independiente de la precarga y la poscarga profundiza y amplía el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares, permitiendo diagnósticos y tratamientos más efectivos. (5) A diferencia de la RPVFS, resulta difícil vincular en forma directa la relación TLRP con las cargas arteriales en el plano presión-volumen, pero su gran linealidad a través de un rango amplio de cargas fisiológicas e independencia del tamaño de la cámara cardíaca (7) compensan las limitaciones potenciales de la RPVFS.

El propósito de este estudio fue estimar la RPVFS y la relación TLRP a través de un latido único control bajo condiciones hemodinámicas diferentes en sujetos sometidos a EE con ecocardiografía de estrés negativa, y evaluar su aplicabilidad clínica e impacto pronóstico en un medio clínicamente realista y en pacientes en los que es más necesario obtener información de la contractilidad global del VI, es decir, aquellos sujetos con ausencia de alteraciones de motilidad parietal regional (AMPR) durante el estrés (que aún pueden hallarse en riesgo intermedio).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Desde enero de 2003 a enero de 2013, se llevaron a cabo estudios de EE en 1174 pacientes en cuatro laboratorios de EE de calidad comprobada (en Cesena, Bergamo, Mestre y

Belgrado). El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de cada centro y antes de la prueba se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes o de sus representantes legales. Los datos del EE fueron adquiridos y analizados por especialistas en ecocardiografía de estrés no involucrados en el tratamiento de los pacientes. Los criterios de exclusión fueron enfermedad cardíaca congénita o valvular (n=74), imagen no satisfactoria del ventrículo izquierdo (VI) en reposo o durante el estrés (n=41), índice de motilidad parietal (IMP) >1 en reposo (n=199) [pero incluyendo las miocardiopatías idiopáticas dilatadas (MCID)], fibrilación auricular (n=18), EE positivo (n=118) o ausencia de datos de seguimiento (n=32). Por lo tanto, la población del estudio comprendió 692 pacientes: 431 (62%) hombres y 261 (38%) mujeres, con edad media de 62 ± 12 años, fracción de eyección 50 ± 17% (Tabla 1), EE negativo según criterios de motilidad parietal y datos de seguimiento. Los pacientes fueron posteriormente clasificados como portadores de MCID (n=222), enfermedad coronaria (EC) conocida (n=192) o con pruebas diagnósticas (n=278). Estas consistieron en pruebas de estrés en pacientes con baja probabilidad de EC, alteraciones electrocardiográficas en reposo o ejercicio, y sin dilatación ventricular izquierda (Tabla 1).

### Ecocardiograma basal

Se midieron las siguientes variables básicas a partir de imágenes de corte longitudinal paraesternal: diámetros (mm) de fin de diástole y de fin de sístole del VI, espesor del septum interventricular (mm) y espesor de la pared posterior del VI (mm). La masa ventricular izquierda se calculó de acuerdo a lo establecido por las guías de la *American Society of Echocardiography* (ASE) y la *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) mediante el método cúbico de cálculo de masa ventricular de la ASE, (4) y valores expresados en g/m<sup>2</sup>.

### Ecocardiografía de estrés

Los estudios de ecocardiografía transtorácica de estrés se realizaron con equipos comerciales iE 33 y Vivid System 7. Todos los transductores pasaron por una prueba preliminar de calidad de sensado de EE. Se realizó ecocardiograma bidimensional con monitoreo electrocardiográfico de 12 derivaciones junto con estrés con ejercicio semi-supino (n=130), dobutamina (n=124) o dosis alta de dipiridamol (hasta 0,84 mg durante 6 minutos, n=438). (8, 9) Las imágenes ecocardiográficas se evaluaron en forma semicuantitativa utilizando un modelo de VI de 17 segmentos con escala de 4 puntos. El IMP se obtuvo dividiendo la suma del puntaje de cada segmento individual por el número de segmentos interpretables. La isquemia se definió como la alteración de motilidad parietal inducida por estrés. De acuerdo a las normas de selección, todos los pacientes tenían una prueba negativa de EE según el criterio de motilidad parietal (IMP máximo ≤ IMP en reposo). (8, 9)

### Análisis de volumen y de presión arterial

El VFD y el volumen de fin de sístole del VI se determinaron en vista apical de 4 y 2 cámaras, mediante el método de Simpson. (10) Se midieron solo los ciclos representativos con visualización óptima del endocardio y se consideró el

**Tabla 1.** Resultados clínicos y ecocardiográfico de la población del estudio

Resultados clínicos	
Edad, años	62±12
Sexo masculino	431 (62%)
Pruebas diagnósticas, IMP reposo = pico = 1±0	278 (40%)
Enfermedad coronaria conocida, IMP reposo = pico = 1±0	192 (28%)
Infarto de miocardio previo (IAMCEST n = 22; SCASEST n = 20; ICP n = 29)	42 (6%)
Cirugía de revascularización previa	12 (2%)
Revascularización coronaria, ICP (n=64) electiva previa	93 (13%)
Miocardiopatía idiopática dilatada, IMP reposo = 2,23±0,34; IMP pico = 1,94±0,47	222 (32%)
Diabetes	84 (12%)
Hipertensión arterial	291 (42%)
Bloqueo de rama izquierda	116 (17%)
<i>Tratamiento en el momento de la prueba</i>	
Betabloqueantes	286 (41%)
Antagonistas cálcicos	91 (13%)
Nitratos	60 (9%)
IECAs or ARAs	309 (45%)
Diuréticos	227 (33%)
Al menos una medicación	465 (67%)
<i>Resultados ecocardiográficos en reposo y estrés</i>	
Índice de masa VI (IMVI, g/m <sup>2</sup> )	120±38
FEVI en reposo (%)	50±17
FEVI pico (%)	58±18
Índice de motilidad parietal en reposo (fracción)	1,40±0,61
Índice de motilidad parietal pico (fracción)	1,30±0,51
Frecuencia cardíaca en reposo (latidos/min)	72±14
Frecuencia cardíaca pico (latidos/min)	104±26
Presión de fin de sístole en reposo (mmHg)	118±20
Presión de fin de sístole pico (mmHg)	126±32
Volumen de fin de diástole en reposo (ml)	118±59
Volumen de fin de diástole pico (ml)	110±54
Índice presión/volumen de fin de sístole en reposo (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )	5,38±3,55
Índice presión/volumen de fin de sístole pico (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )	8,19±6,69
Reserva contráctil ventricular izquierda (RCVI, fracción)	1,54±0,88
Estrés con dipiridamol, RCVI ≤ 1,1	206 (47%)
Estrés con ejercicio, RCVI ≤ 2	69 (53%)
Estrés con dobutamina, RCVI ≤ 2	66 (53%)
Trabajo latido en reposo (mmHg×ml)	6349±2696
Trabajo latido pico (mmHg×ml)	7349±3168
Pendiente (Mw) de la relación trabajo latido reclutable por precarga a través de un latido único (MwLU)	
MwLU en reposo (erg×cm <sup>-3</sup> ×10 <sup>3</sup> )	73±28
MwLU pico (erg×cm <sup>-3</sup> ×10 <sup>3</sup> )	87±37
Constante k	0,729±0,029

Los datos se expresan como media ± DE o cantidad (%) de pacientes. IMP: Índice de motilidad parietal. IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. ICP: Intervención coronaria percutánea. IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAs: Antagonistas de los receptores de angiotensina. IMVI: Índice de masa ventricular izquierda. FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda. RCVI: Reserva contráctil ventricular izquierda. MwLU: Pendiente de la relación trabajo latido reclutable por precarga a través de un latido único. Erg: ergio, unidad de trabajo igual al trabajo realizado por la fuerza de una dina cuando su punto de aplicación se mueve un centímetro en dirección de la acción de la fuerza; k: razón de los volúmenes epicárdicos de superficie correspondientes a la intersección con el eje de volumen y el volumen de fin de diástole basal ventricular izquierdo.

promedio de tres mediciones. Se trazó el borde del endocardio excluyendo los músculos papilares. El *frame* capturado en la onda R del electrocardiograma (ECG) se consideró como fin de diástole, y el *frame* con el contorno ventricular izquierdo más pequeño como fin de sístole. La presión sanguínea se registró con un tensiómetro y el diafragma de un estetoscopio estándar. La presión de fin de sístole no invasiva se estimó como  $0,9 \times$  la presión sistólica braquial, ya que predice con exactitud la presión de fin de sístole evaluada mediante lazos presión-volumen. (11) Los índices de elastancia ventricular izquierda se calcularon como índice de elastancia de fin de sístole ( $E_{fs}$ ) = presión de fin de sístole/volumen de fin de sístole. (1) El trabajo latido (ml  $\times$  mm Hg) se calculó como volumen eyectado en un latido  $\times$  presión de fin de sístole, (2) siendo el volumen eyectado en un latido igual al volumen de fin diástole – volumen de fin de sístole.

### Estimación de la reserva contráctil ventricular izquierda

La reserva contráctil ventricular izquierda (RCVI) se evaluó mediante la razón estrés/reposo de la elastancia ventricular izquierda (presión sistólica mediante tensiómetro aneroide/volumen de fin de sístole por ecocardiografía bidimensional apical de 4 y 2 cámaras, utilizando la regla de Simpson).

### Estimación de la relación trabajo latido reclutable por precarga

La relación de TLRP y su pendiente ( $M_w$ ) se estimaron mediante la técnica de latido único, de acuerdo al estudio de Lee y colaboradores. (4, 12) Brevemente, la “ $M_w$  de latido único” ( $M_wLU$ ) se calculó como: (trabajo latido)/VFD -  $k \times$  VFD +  $(1 - k) \times$  pared ventricular izquierda ( $erg \times cm^{-3} \times 10^3$ ). El VFD se obtuvo de la ecocardiografía 2D mediante el método de Simpson. La pared ventricular izquierda se estimó a través de la masa ventricular izquierda derivada de la ecocardiografía. La constante  $k$  se determinó mediante la ecuación previamente evaluada:  $k = 0,0004 \times$  masa ventricular izquierda + 0,6408. (4, 12) La técnica de latido único para el TLRP y su pendiente tiene una buena correlación con los valores obtenidos mediante cateterismo para distintos tamaños de VI, masa ventricular izquierda y presencia de AMPR. (4) Debido a que la masa ventricular izquierda es igual a la pared ventricular izquierda  $\times 1,05$  (gravedad específica del músculo cardíaco), el valor de la pared ventricular izquierda se estimó a través de la masa ventricular izquierda obtenida en la ecocardiografía de reposo, como se ha descrito previamente. Una pendiente de la relación TLRP plana indica que el aumento de la precarga produce poco aumento del trabajo latido debido a una contractilidad reducida. (4, 5)

### Seguimiento

La evolución se estableció por medio de entrevistas al paciente en el consultorio externo, la verificación de los registros hospitalarios y entrevistas telefónicas con el/la paciente, sus familiares cercanos o el médico tratante. Los eventos cardíacos adversos mayores (muerte, insuficiencia cardíaca relacionada a la internación, infarto de miocardio no-fatal, procedimiento de revascularización coronaria quirúrgico o intervención percutánea) se consideraron eventos clínicos. Para evitar errores en la clasificación de la causa de muerte, se analizó la mortalidad global. Los resultados del EE relacionados a alteraciones de la motilidad parietal regional estuvieron a disposición del médico tratante, pero no así la RCVI y la pendiente de la relación TLRP, considerados aún bajo investigación.

### Análisis estadístico

Todos los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el

software SPSS versión 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Las diferencias entre grupos se compararon mediante la prueba  $t$  de Student y la prueba de chi-cuadrado, según correspondiera. La sensibilidad y la especificidad de los parámetros para detectar supervivencia se analizaron a través de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Se seleccionaron los valores de corte para especificidad y sensibilidad máxima. Se utilizó el área bajo la curva para comparar parámetros predictivos. Las tasas de eventos se estimaron a través de las curvas de Kaplan-Meier y se compararon por medio de la prueba de rango logarítmico. La tasa de eventos anual se obtuvo de las curvas de Kaplan-Meier para tomar en cuenta los datos censurados. La significación estadística se estableció para  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Ecocardiografía de estrés

No hubo mayores complicaciones durante la prueba de estrés. Los 222 pacientes con MCID tuvieron alteración de la motilidad parietal de reposo ( $IMP = 2,23 \pm 0,34$  en reposo e  $IMP = 1,94 \pm 0,47$  en el estrés pico), de los cuales 152 (68%) exhibieron respuesta de viabilidad al estrés. De acuerdo a los criterios de selección, no hubo AMPR en reposo ni en el pico de estrés en todos los pacientes con EC y prueba diagnóstica.

### Reserva contráctil ventricular izquierda

Los criterios de positividad de la RCVI establecidos previamente fueron específicos de estrés:  $\leq 1,1$  para dipiridamol y  $\leq 2,0$  para ejercicio y dobutamina. (9) La RCVI fue anormal en 101 pacientes (36%) sometidos a prueba diagnóstica, en 114 pacientes (59%) con EC y en 126 pacientes (57%) con MCID.

### Trabajo latido reclutable por precarga y su pendiente ( $M_w$ )

La Figura 1 muestra la relación entre el trabajo latido ventricular izquierdo y el VFD para pacientes en reposo y en estrés máximo. La pendiente  $M_w$  en reposo fue  $85 \pm 22 erg \times cm^{-3} \times 10^3$  en pacientes con sospecha de EC y función ventricular izquierda en reposo normal;  $86 \pm 23 erg \times cm^{-3} \times 10^3$  en pacientes con EC y  $47 \pm 20 erg \times cm^{-3} \times 10^3$  en pacientes con MCID.

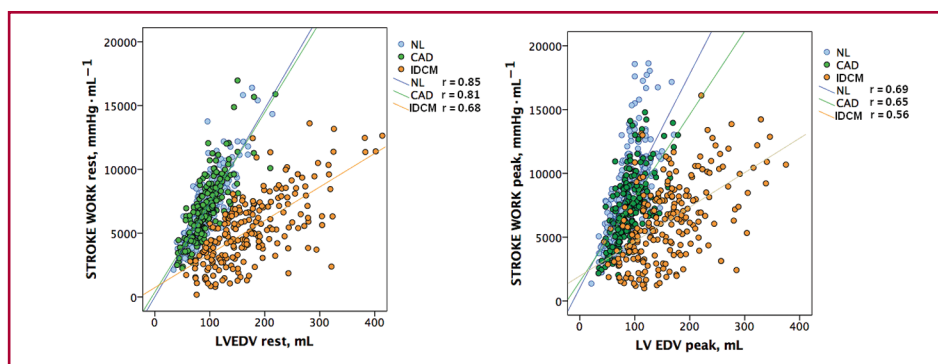
### Eventos durante el seguimiento

Se registraron 132 eventos durante una mediana de seguimiento de 20 meses (1er cuartil: 8 meses, 3er cuartil 40 meses): 41 muertes (36 cardíacas y 5 no cardíacas), 57 internaciones por insuficiencia cardíaca, 2 infartos de miocardio y 22 revascularizaciones (3 quirúrgicas y 19 angioplastias). Se produjeron 100 eventos en pacientes con RCVI anormal y 32 eventos en aquellos con RCVI normal (29% vs. 9%;  $p < 0,0001$ ). La tasa de eventos fue más alta en pacientes con MCID y con EC.

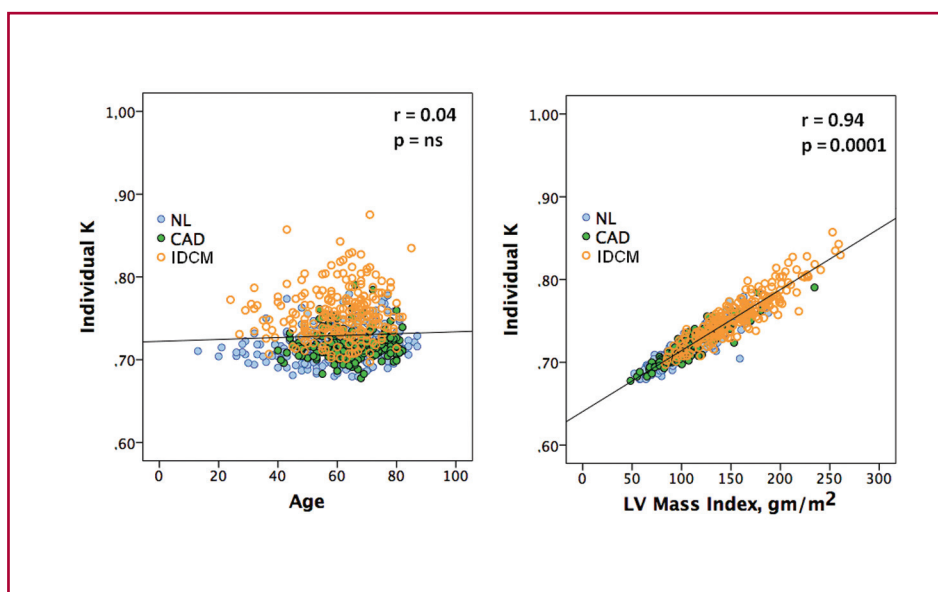
### Resultados y predicción del trabajo latido reclutable por precarga y su pendiente a través de un latido único y comparaciones con la reserva contráctil ventricular izquierda

Las curvas ROC y las correspondientes áreas bajo la curva (Figura 2 y Tabla 2) muestran el desempeño

**Fig. 1.** Relación lineal entre el volumen de fin de diástole ventricular izquierdo (VFDVI) y el trabajo latido en reposo (izquierda) y en el estrés pico (derecha). Los círculos verdes y azules representan los pacientes con función ventricular izquierda normal y los símbolos naranja los pacientes con dilatación ventricular izquierda (MCID).



**Fig. 2.** Análisis de curvas ROC para el mayor valor de corte de la relación presión-volumen de fin de sístole (RPVFS) en reposo, de la pendiente Mw de la relación trabajo latido reclutable por precarga a través de un latido único (MwLU) en reposo, de la reserva contráctil ventricular izquierda (RCVI) y de la reserva de MwLU para predecir eventos futuros en pacientes programados para ecoestrés con ejercicio (EX), dipiridamol (DIP) y dobutamina (DOB). Mientras la RCVI es un buen predictor de eventos en comparación con la RPVFS basal, la reserva de Mw (razón pico/reposo) no aumenta el poder predictivo de la Mw en reposo.



pronóstico de la pendiente Mw de la relación TLRP en reposo, con un valor de corte para  $Mw \leq 64 \text{ erg} \times \text{cm}^{-3} \times 10^3$  para todos los eventos del seguimiento y un valor de corte  $\leq 44 \text{ erg} \times \text{cm}^{-3} \times 10^3$  para muerte. La Mw en reposo fue anormal en 47 de 278 pacientes (17%) con sospecha de EC, en 30 de 192 pacientes (16%) con EC y en 174 de 222 pacientes (78%) con CMID. La Mw en reposo fue  $\leq 64 \text{ erg} \times \text{cm}^{-3} \times 10^3$  en 251 pacientes (36%), mientras la RCVI fue anormal en 341 pacientes (49%). Ambos parámetros fueron anormales en 131 pacientes (19%) y normales en 231 (33%). La tasa de positividad global fue de 49% para la RCVI, 36% para Mw en reposo y 19% para cualquiera de los dos criterios combinados (con Hazard Ratio incremental de 8,2, IC 95% 4,1-16,7).

### Indicadores contráctiles multivariados de eventos cardíacos adversos mayores

La tasa de eventos en el seguimiento fue de 43% en pacientes con Mw y RCVI anormales en reposo, 21% en pacientes con sólo RCVI anormal, 19% con sólo Mw normal y 4% en pacientes con Mw y RCVI normales (Figura 3). Cuando se consideró a la muerte como punto final clínico, la tasa de eventos fue de 1% en pacientes que presentaban tanto Mw como RCVI en

reposo normales, 5 veces más alta en pacientes con sólo Mw o RCVI en reposo anormales, y 18 veces más alta en pacientes con Mw y RCVI en reposo anormales (Figura 4). Los nuevos índices agregan información adicional significativa en comparación con la fracción de eyección en reposo y durante el estrés. (Figura 5 y Tabla 3).

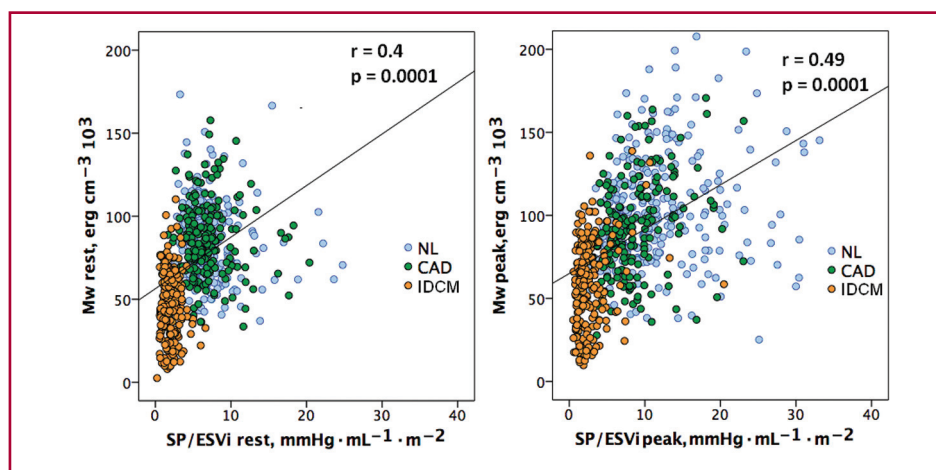
### DISCUSIÓN

Tanto la RCVI como la pendiente del TLRP medidos a través de estudios invasivos han sido utilizados como índices útiles de contractilidad ventricular relativamente insensibles a las condiciones de carga. (13) En este estudio, la RCVI independiente de la poscarga y la relación TLRP y su pendiente independientes de la precarga se estimaron no invasivamente por medio de la técnica de latido único propuesta por Lee y colaboradores. (4) *Una pendiente plana y una relación trabajo latido reclutable por precarga baja, indican que el aumento de la precarga produce un incremento relativamente pequeño del trabajo latido debido a una contractilidad reducida.* (12) La relación toma en cuenta tanto la precarga como la poscarga y se aplica

**Tabla 2.** Valor pronóstico de la variación de la reserva contráctil ventricular izquierda y de la reserva de Mw inducidas por estrés en pacientes con ecocardiografía de estrés negativa

ECOESTRÉS CON EJERCICIO, n = 130	ABC	IC 95%	P	Sensibilidad	Especificidad	Índice Youd.
Índice PS/VFS en reposo (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )	0,770	0,649-0,891	0,000	94%	57%	1,5
Mw en reposo (erg×cm <sup>-3</sup> ×10 <sup>3</sup> )	0,797	0,708-0,887	0,000	63%	87%	1,5
RCVI = Índice PS/VFS pico / Índice PS/VFS en reposo (fracción)	0,793	0,692-0,895	0,000	76%	78%	1,54
Reserva de Mw = Mw pico / Mw en reposo (fracción)	0,557	0,428-0,685	0,395	–	–	–
ECOESTRÉS CON DIPIRIDAMOL, n=438	ABC	IC 95%	P =	Sensibilidad	Especificidad	Índice Youd.
Índice PS/VFS en reposo (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )	(0,693	0,624-0,761	0,000	0,66%	0,70%	1,36
Mw en reposo (erg×cm <sup>-3</sup> ×10 <sup>3</sup> )	0,682	0,615-0,749	0,000	70%	61%	1,31
RCVI = Índice PS/VFS pico / Índice PS/VFS en reposo (fracción)	0,699	0,641- 0,756	0,000	62%	75%	1,37
Reserva de Mw = Mw pico / Mw en reposo (fracción)	0,547	0,477-0,618	0,16	–	–	–
ECOESTRÉS CON DOBUTAMINA, n=124	ABC	IC 95%	P =	Sensibilidad	Especificidad	Índice Youd.
Índice PS/VFS en reposo (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )	0,790	0,684-0,895	0,000	79%	83%	1,52
Mw en reposo (erg×cm <sup>-3</sup> ×10 <sup>3</sup> )	0,722	0,579-0,865	0,005	75%	73%	1,49
RCVI = Índice PS/VFS pico / Índice PS/VFS en reposo (fracción)	0,924	0,873-0,975	0,000	83%	93%	1,76
Reserva de Mw = Mw pico / Mw en reposo (fracción)	0,618	0,476-0,759	0,140	–	–	–

ABC: Área bajo la curva. PS: Presión sistólica. VFS: Volumen de fin de sístole. Mw = Pendiente de la relación trabajo latido reclutable por precarga. Erg: ergio, unidad de trabajo igual al trabajo realizado por la fuerza de una dina cuando su punto de aplicación se mueve un centímetro en dirección de la acción de la fuerza. RCVI: Reserva contráctil ventricular izquierda. Youd: Youden

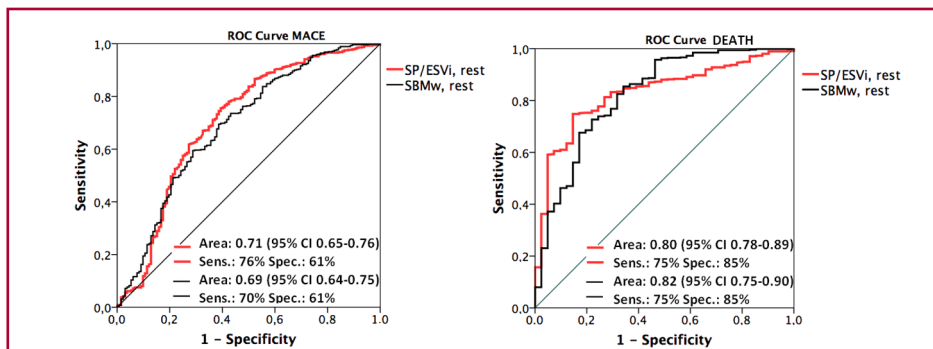


**Fig. 3.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier libres de eventos en pacientes con ecoestrés negativo estratificados de acuerdo a Mw > or 64 erg cm<sup>-3</sup> 10<sup>3</sup>, y reserva contráctil del ventrículo izquierdo (RCVI) normal o anormal. El pronóstico es excelente en pacientes con valor doble negativo, peor con doble positivo e intermedio con positividad única.

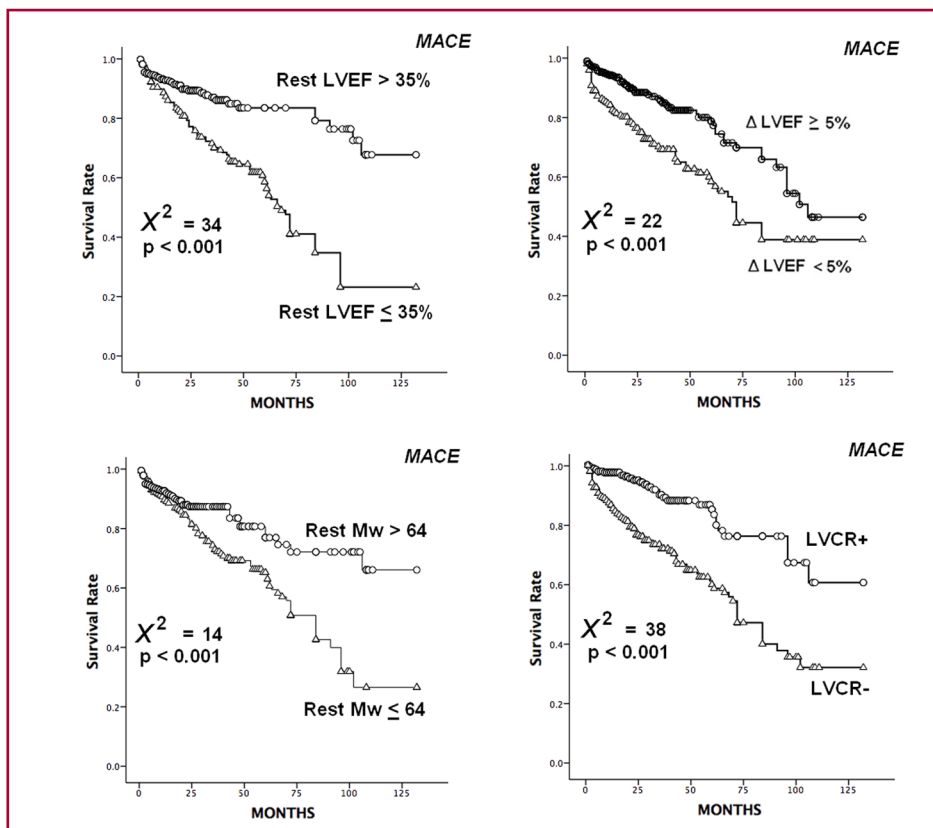
a una amplia variedad de enfermedades cardíacas. En el presente estudio, la relación TLRP y su pendiente

pronosticaron la supervivencia libre de eventos en la miocardiopatía dilatada y en corazones no dilatados.

**Fig. 4.** Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier en pacientes con ecoestrés negativo estratificados de acuerdo a  $Mw >$  or  $\leq 64 \text{ erg cm}^{-3} 10^3$ , y reserva contráctil del ventrículo izquierdo (RCVI) normal o anormal. El pronóstico es excelente en pacientes con valor doble negativo y peor con doble positivo.



**Fig. 5.** Predictores pronósticos estándar vs. nuevos. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier (considerando un combinado de muerte o internación por insuficiencia cardíaca como punto final) en pacientes con tratamiento médico. Panel izquierdo superior: curva estratificada de acuerdo a la presencia de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)  $> 35\%$  como valor de corte. Panel derecho superior: curva estratificada de acuerdo a  $\Delta LVEF \geq 5\%$  con estrés versus reposo como valor de corte. Panel izquierdo inferior: curva estratificada de acuerdo a la pendiente  $Mw >$  or  $\leq 64 \text{ erg cm}^{-3} 10^3$  en reposo. Panel derecho inferior: curva estratificada de acuerdo a reserva contráctil del ventrículo izquierdo (RCVI) normal (+) o anormal (-).



**Tabla 3.** Predictores pronósticos univariados y multivariados (todos los pacientes)

	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad (años)	1,009 (0,992-1,027)	0,297		
Sexo (masculino)	0,870 (0,565-1,339)	0,527		
FEVI en reposo (%)	0,960 (0,929-0,992)	0,016	0,964 (0,942-0,987)	0,002
Cambios de FEVI en reposo – pico ( $\Delta 5\%$ )	0,944 (0,623-1,431)	0,786		
Índice PS/VFS en reposo (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )	1,027 (0,903-1,168)	0,686		
IMVI (gr/m <sup>2</sup> )	1,005 (1,000-1,011)	0,061	1,006 (1,001-1,011)	0,027
MwLU en reposo ( $\text{erg} \times \text{cm}^{-3} \times 10^3$ )	1,014 (0,999-1,029)	0,067	1,013 (1,000-1,027)	0,051
MwLU pico ( $\text{erg} \times \text{cm}^{-3} \times 10^3$ )	0,991 (0,980-1,001)	0,084	0,992 (0,982-1,002)	0,099
RCVI $> 1,1$ DIP; $> 2$ EX, DOB	0,450 (0,291-0,698)	0,000	0,445 (0,293-0,677)	$< 0,001$

HR: Hazard ratio. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. PS: Presión sistólica. VFS: Volumen de fin de sístole. IMVI: Índice de masa ventricular izquierda. MwLU: Pendiente de la relación trabajo latido reclutable por precarga a través de un latido único. Erg: ergio, unidad de trabajo igual al trabajo realizado por la fuerza de una dina cuando su punto de aplicación se mueve un centímetro en dirección de la acción de la fuerza. RCVI: Reserva contráctil ventricular izquierda. DIP: Dipiridamol. EX: Ejercicio. DOB: Dobutamina.

### Base anatómica y fisiológica del valor de $k$ y de la relación trabajo latido reclutable por precarga

La hipótesis alométrica es el fundamento del cálculo de la pendiente del TLRP a través de un latido único. (14) Sobre la base de la teoría alométrica, la razón de los volúmenes epicárdicos de la cámara cardíaca correspondientes a la intersección de la recta de la relación TLRP con el eje de volumen y al VFD basal (volumen sin estrés respecto de volumen con estrés) se considera igual a una constante  $k$ , y esta estimación demostró ser válida en experimentos en animales y en el campo de la clínica en humanos. (4, 5) La constante individual  $k$  se estimó mediante una ecuación validada tanto experimentalmente como clínicamente:  $k = 0,0004 \times \text{masa ventricular izquierda} + 0,6408$ . (12) La relativa constancia de los valores de  $k$  a través de las especies y diversas enfermedades cardíacas en humanos implica que los valores de  $k$  reflejan no sólo similitud anatómica (hipótesis alométrica) sino también similitud fisiológica para algunos procesos fundamentales de la contracción muscular cardíaca. La razón de la longitud del sarcómero con trabajo latido cero (sin estrés) respecto de la longitud con VFD basal (estrés) es quizás uno de los mayores determinantes del valor individual de  $k$ . Estudios previos demostraron que la longitud del sarcómero es de aproximadamente 2,2 mm durante las condiciones de estrés máximo en diástole, tanto en perros como humanos. (15) Por otra parte, en condiciones sin estrés, la longitud del sarcómero puede variar estrechamente desde aproximadamente 1,85 a 2,0 mm, debido a la restricción de fuerzas pasivas y al restablecimiento del desarrollo de fuerza de la titina. (16) Por lo tanto, la razón de la longitud del sarcómero funcionando normalmente en condiciones con y sin estrés es relativamente constante, lo que contribuye a preservar los valores de  $k$ .

### Aplicaciones no invasivas de la técnica de latido único para la relación trabajo latido reclutable por precarga

La técnica de latido único es el fundamento de una aplicación potencial muy amplia de la relación TLRP en la práctica clínica. El cálculo de la relación TLRP requiere mediciones basales de trabajo latido, VFD y masa ventricular izquierda, todos los cuales se pueden obtener a partir de ecocardiografía no invasiva y presión arterial braquial. En estudios previos se encontró que la  $MwLU$  estimada no invasivamente se correlacionaba significativamente con la medida en forma invasiva, utilizando ya sea una  $k$  constante (0,72) o una  $k$  estimada individualmente. (4, 5)

### Técnicas asociadas de latido único para la evaluación de la contractilidad ventricular izquierda

Debido a que la  $Mw$  y la RCVI describen el funcionamiento ventricular izquierdo bajo distintas perspectivas, la disponibilidad de ambas técnicas debería proporcionar una evaluación más abarcadora del des-

empeño del VI. (4, 6, 17, 18). En este estudio, mientras la RCVI brindó información diagnóstica y pronóstica en el pico de ecoestrés versus la condición basal, la relación TLRP no varió mucho con el ejercicio o estrés farmacológico. La reserva de la pendiente  $Mw$  (razón pico/reposo) no aumentó el valor predictivo de la  $Mw$  en reposo (Figura 2 y Tabla 2). Dadas sus diferentes características hemodinámicas, sería ideal contar con la RCVI y la relación TLRP en reposo para aumentar la interpretación clínica, y ambos parámetros se pueden obtener durante el mismo examen ecocardiográfico. (19, 20) La evaluación de la contractilidad global más allá de la fracción de eyección, a través de la RCVI durante el estrés, y nuevos índices como la pendiente del TLRP en reposo, pueden ser clínicamente útiles para identificar pacientes con pronóstico subóptimo a pesar de un ecoestrés negativo por criterios de motilidad parietal, tanto en estados muy tempranos o avanzados de enfermedad cardíaca. De hecho, la miocardiopatía inicial (debida a diabetes o hipertensión o quimioterapia cardiotoxicidad en pacientes oncológicos) se puede asociar con una función ventricular izquierda regional normal en reposo y estrés, aunque con una RCVI anormal durante el estrés. (21) En el polo opuesto del espectro de enfermedad cardíaca, los pacientes con disfunción ventricular izquierda severa en reposo y sin cambios en el puntaje de motilidad parietal segmentaria (respuesta fija en prueba de viabilidad) pueden presentar reserva contráctil reflejada por el aumento del  $\Delta RVPVFS$  durante el estrés. Si el estrés no se aplica y/o no es factible aplicarlo, la pendiente del TLRP en reposo es más sensible que la fracción de eyección para detectar alteraciones sutiles, aunque pronósticamente relevantes, de la función ventricular izquierda.

### Linealidad de la relación de Frank-Starling en el corazón intacto: el concepto de trabajo latido reclutable por precarga

La mayor ventaja de la relación TLRP versus la relación entre trabajo latido y presión de fin de diástole es la linealidad de la relación de la primera versus la curvilinealidad de esta última. La relación de Frank-Starling generalmente ha sido examinada con presión de llenado como índice de precarga, dando como resultado una función curvilínea que alcanza un plateau a presiones más altas y es difícil de cuantificar. (6) Dadas estas dificultades, Sarnoff especuló que “un diagrama de trabajo en función del volumen (o longitud de la fibra muscular) estaría más cerca de una línea recta”. La linealidad de la curva del TLRP observada en estudios recientes (4, 5, 12) confirma las especulaciones de Starling y Sarnoff (19, 20) e indica que la relación curvilínea entre el trabajo latido y la presión de llenado resultan de la naturaleza exponencial de la relación presión-volumen diastólica. Cuando la precarga se vincula con el volumen de fin de diástole en lugar de la presión, la relación entre trabajo latido y precarga es lineal. (5, 20) La relación TLRP no es un índice de contractilidad sistólica puro sino que integra tanto



propiedades sistólicas como diastólicas. Por lo tanto, la relación TLRP puede considerarse una medida integral de la función de bomba.

### Limitaciones

Los datos fueron adquiridos prospectivamente y analizados retrospectivamente, dentro de las limitaciones inherentes al diseño de este estudio. El agente de estrés utilizado (ejercicio, dipiridamol o dobutamina) se eligió en base a contraindicaciones específicas, disponibilidad local y preferencia del médico. La respuesta contráctil evocada por dipiridamol es claramente inferior a la inducida por dobutamina, pero el uso de valores de corte más bajos de RCVI para el dipiridamol ( $< 1,1$ ) permite identificar de manera pronóstica formas significativas de enfermedad coronaria y/o miocárdica con la misma exactitud que el valor de corte de 2,0 adoptado para dobutamina y estrés por ejercicio. (8, 9) El valor pronóstico de la pendiente Mw en reposo fue similar al obtenido durante el estrés. Esto sugiere que, fuera de las consideraciones teóricas, no vale la pena evaluar este parámetro durante el estrés. Para la estratificación pronóstica, la mejor combinación se obtiene con la evaluación de Mw en reposo y de la RCVI durante el estrés. Se observó un gran número de eventos (132/692, 19%). Hubo 57 internaciones por insuficiencia cardíaca, debido al gran número de pacientes con CMID y disfunción ventricular izquierda grave: 117 de 222 pacientes con MCID (53%) tenían fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)  $< 30\%$ , y 16 de 57 pacientes internados con MCID fueron sometidos a tratamiento de resincronización cardíaca. Evidentemente, la FEVI estándar de reposo fue un predictor poderoso de eventos cardiovasculares futuros, con un valor de corte significativo  $< 35\%$  (área bajo la curva: 0,732, IC 95% 0,676-0,787; valor predictivo positivo de 82%, valor predictivo negativo de 60% e índice de Youden = 1,416). La RCVI evalúa la reserva contráctil, que generalmente se estima a través del incremento de la FEVI. Sin embargo, la RCVI es totalmente diferente de la fracción de eyección desde un punto de vista conceptual, metodológico y clínico. Es independiente de los cambios de precarga y poscarga, (3) que afectan la fracción de eyección, y requiere sólo la evaluación de la presión arterial sistólica mediante tensiómetro y del volumen de fin de sístole mediante ecocardiografía 2D, en lugar de volumen de fin de diástole y de fin de sístole. Además, la RCVI ofrece un valor pronóstico más poderoso que los cambios de fracción de eyección para identificar pacientes de alto riesgo, tanto en los que tienen función ventricular de reposo normal como marcadamente anormal, (2) bajo todas las formas de estrés –ejercicio, dobutamina y dipiridamol. (2) Aplicamos los nuevos índices de contractilidad a un extenso rango de pacientes estudiados con diversas formas de estrés en diferentes laboratorios y con un espectro de valores de función ventricular izquierda basal en reposo. Como consecuencia, estos criterios de selección amplios llevaron a una sustancial heterogeneidad de

reclutamiento, aunque también atestiguan que la metodología puede ser aplicada a modelos con geometría y función diferentes.

### Implicancias clínicas

La triple imagen contráctil es altamente factible durante el EE. Es técnicamente simple, no requiere tecnología o software adicional, sólo incrementa mínimamente el tiempo de análisis, y permite una estratificación efectiva del riesgo en pacientes, más poderosa que la lograda sólo con imágenes contráctiles únicas o duales. En los pacientes con EE negativo por AMPR, la mejor estratificación pronóstica se obtiene con Mw de reposo y RCVI de estrés.

### CONCLUSIONES

La pendiente de la relación TLRP puede ser estimada a partir de un latido único estable sin alteración de la precarga. Esta técnica no es afectada significativamente por diferentes tamaños de VI, masa ventricular izquierda o presencia de AMPR, y tiene el potencial de poder ser utilizada en aplicaciones no invasivas durante la ecografía transtorácica de reposo. La triple imagen de contractilidad a través de AMPR, la RCVI y la pendiente de la relación TLRP de reposo brinda información clínica potencialmente relevante y aditiva con un aumento mínimo del tiempo de análisis y sin necesidad de un software especial.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses. (Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario)

### BIBLIOGRAFÍA

- Bombardini T, Correia M. J, Cicerone C, Agricola E, Ripoli A, Picano E. Force-frequency relationship in the echo lab: a non-invasive assessment of Bowditch Treppe? *J Am Soc Echocardiogr* 2003;17:832-41.
- Bombardini T, Costantino MF, Sicari R, Ciampi Q, Pratali L, Picano E. End-systolic elastance and ventricular-arterial coupling reserve predict cardiac events in patients with negative stress echocardiography. *Biomed Res Int* 2013;235194.
- Bombardini T, Mulieri LA, Salvadori S, Costantino MF, Scali MC, Marzilli M, et al. Pressure-volume Relationship in the Stress-echocardiography Laboratory: Does (Left Ventricular End-diastolic) Size Matter? *Rev Esp Cardiol* 2017;70:96-104
- Lee WS, Huang WP, Yu WC, Chiou KR, Ding PY, Chen CH. Estimation of preload recruitable stroke work relationship by a single-beat technique in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H744-50.
- Inuzuka R, Kass DA, Senzaki H. Novel, single-beat approach for determining both end-systolic pressure-dimension relationship and preload recruitable stroke work. *Open Heart* 2016;15;3:e000451.
- Glower DD, Spratt JA, Snow ND, Kabas JS, Davis JW, Olsen CO, et al. Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work. *Circulation* 1985;71:994-1009.
- Karunanithi MK, Feneley MP. Single-beat determination of preload recruitable stroke work relationship: derivation and evaluation in conscious dogs. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:502-13.

8. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE). *Eur Heart J* 2009;30:278-89.
9. Picano E, Ciampi Q, Citro R, D'Andrea A, Scali MC, Cortigiani L, et al. Stress Echo 2020: the International stress echo study in ischemic and non-ischemic heart disease. *Cardiovasc Ultrasound* 2017;15:3.
10. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
11. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation* 1992;86:513-21.
- Shingu Y, Kubota S, Wakasa S, Ooka T, Kato H, Tachibana T, et al. Slope in preload recruitable stroke work relationship predicts survival after left ventriculoplasty and mitral repair in patients with idiopathic cardiomyopathy. *J Cardiol* 2015;65:157-63.
12. Chen CH, Nevo E, Fetcs B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827-36.
13. Gould SJ. Allometry and size in ontogeny and phylogeny. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1966;41:587-640.
14. Rodriguez EK, Hunter WC, Royce MJ, Leppo MK, Douglas AS, Weisman HF. A method to reconstruct myocardial sarcomere lengths and orientations at transmural sites in beating canine hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1992;263:H293-H306.
15. Helmes M, Trombitas K, Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. *Circ Res* 1996;79:619-26.
16. De Tombe PP, Jones S, Hunter WC, Burkhoff D, Kass DA. Ventricular stroke work and efficiency remain nearly optimal despite broad changes in ventricular-vascular coupling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1993;264:H1817-H1824.
17. Kass DA, Beyar R, Lankford E, Heard M, Maughan WL, Sagawa K. Influence of contractile state on curvilinearity of the in situ end-systolic pressure-volume relations. *Circulation* 1989; 71;9:167-78.
18. Sarnoff SJ, Berglund E. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation* 1954;9:706.
19. Starling EH, Visscher MB. The regulation of the energy output of the heart. *J Physiol (London)* 1927;62: 243-61.
20. Cortigiani L, Huqi A, Ciampi Q, Bombardini T, Bovenzi F, Picano E. Integration of wall motion, coronary flow velocity and left ventricular contractile reserve in a single test: prognostic value of vasodilator stress echocardiography in diabetic patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2018 (en prensa).