



Fundació
La Marató de TV3

21^o SIMPOSIUM
Enfermedades del corazón



ULTRASONIDO DE PULMÓN *IN SITU* EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA: PRECISIÓN DIAGNÓSTICA Y CORRELACIÓN CON BIOMARCADORES CARDÍACOS EMERGENTES

Maria del Mar Domingo Teixidor

Institut d'Investigació Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

1. Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) afecta al 2% de la población adulta de los países desarrollados y su prevalencia aumenta de forma exponencial con la edad. En Cataluña se calcula que hay 88.000 personas que padecen IC. Teniendo en cuenta que las personas mayores de 65 años serán el doble de las actuales en los próximos 20 años, debe gestionarse esta patología desde todos los niveles asistenciales.

Por otra parte, la IC es la primera causa de hospitalización de personas mayores de 65 años. Una causa frecuente de hospitalización es el retraso en el reconocimiento de los signos de congestión. En la práctica clínica tenemos una serie de indicadores (clínicos, de imágenes y de laboratorio) que permiten realizar una aproximación diagnóstica, aunque todos presentan una serie de limitaciones.

En este contexto, es necesario desarrollar nuevas herramientas diagnósticas no invasivas disponibles a pie de cama del paciente para mejorar nuestras limitaciones actuales de diagnóstico de IC. La ecografía de pulmón (EP), efectuada *in situ* y los nuevos biomarcadores cardíacos aparecidos en los últimos años podrían añadir precisión al algoritmo diagnóstico actual.

El presente proyecto tiene como objetivo mostrar la utilidad y precisión diagnóstica de la EP realizada *in situ* en dos escenarios clínicos: el diagnóstico *de novo* de IC cardíaca a nivel ambulatorio, y la descompensación de IC crónica, junto con dos biomarcadores emergentes. Hipotetizamos que la EP es una alternativa válida para la evaluación de la congestión pulmonar de pacientes ambulatorios con IC. Durante el desarrollo del proyecto se ha ampliado el estudio con un tercer escenario para evaluar el impacto pronóstico de la EP en pacientes con IC crónica estables.

El EP se ha realizado a pie de cama con un dispositivo de bolsillo (V-scan con una sonda de un solo sector, General Electric®). En el escenario 1 (sospecha clínica de IC en Atención Primaria), se han evaluado dos protocolos de EP: LUS-C1, en que se exploran 8 áreas torácicas; y LUS-C2, en que se exploran 12 áreas torácicas, al añadir 4 áreas inferoposteriores. Para el análisis, se ha considerado que una EP era positiva si bilateralmente existían 2 áreas positivas de 4 en el protocolo LUS-C1 y si existían 2 áreas positivas de 6 en el protocolo LUS-C2 (área torácica positiva si ≥ 3 líneas B). En

el escenario 2 (sospecha de descompensación de IC), en pacientes con IC crónica estables se ha utilizado el protocolo recomendado por el consenso internacional (LUS-C1, 8 áreas torácicas). Para el análisis, se ha contabilizado el número de líneas en cada área torácica y se ha evaluado la suma de líneas.

Nuestros resultados muestran que la EP es útil para el *rule-in* de IC en pacientes ambulatorios con sospecha de IC *de novo* en Atención Primaria, añade valor al algoritmo diagnóstico estándar, en especial cuando no hay péptidos natriuréticos, y recalifica un tercio de los pacientes en comparación con los criterios de Framingham y el ECG, en ausencia de NT-proBNP (escenario 1).

Además, la EP es útil en el diagnóstico diferencial de los pacientes con sospecha de descompensación de IC y permite monitorizar la evolución de la descompensación. Por otra parte, el número de líneas B se correlaciona con biomarcadores como el NT-proBNP, el CA125 y el ST2 (escenario 2).

Por último, el número de líneas B se asocia de manera independiente con la mortalidad por cualquier causa en pacientes con IC crónica estables.

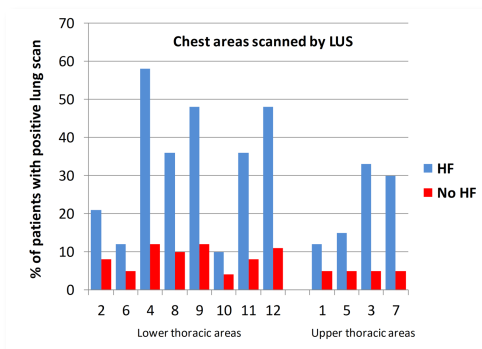
En conclusión, este proyecto muestra que la EP efectuada *in situ* añade valor y mejora la precisión diagnóstica del proceso asistencial de la IC, tanto en el diagnóstico de IC *de novo* no agudo como en la descompensación de la IC crónica. En pacientes con IC crónica estables es un marcador pronóstico independiente y complementa la estratificación pronóstica con otras variables clínicas en ausencia de NT-proBNP.

2. Resultados obtenidos

ESCENARIO 1: SOSPECHA CLÍNICA DE IC EN ATENCIÓN PRIMARIA

223 pacientes evaluados: 4 excluidos por fibrosis pulmonar (diagnóstico *post hoc*), 54 por aumento de la dosis de diurético previa a la EP y 3 por no presentarse al ecocardiograma (162 pacientes incluidos).

Se han investigado 2 criterios (C) de congestión por EP: LUS-C1, 2 de 4 áreas anterolaterales positivas en cada hemitórax (criterio recomendado); LUS-C2: 2 de 6 áreas anterolaterales y posteriores positivas en cada hemitórax.



Los pacientes con IC tuvieron porcentajes más elevados de exploraciones positivas en las zonas inferiores del hemitórax, en especial en las zonas laterales y posteriores.

	Se	Sp	PPV	NPV	LR +	LR -	Accuracy
LUS-C1	0.12	0.99	0.80	0.82	12	0.88	0.81
LUS-C2	0.33	0.99	0.92	0.85	33	0.67	0.86

El VPP (0,92) de LUS-C2 mostró que la EP es útil en el *rule-in* para el diagnóstico de IC en Atención Primaria.

Área bajo la curva de las combinaciones de diferentes exploraciones complementarias y reclasificación de la EP.

	Accuracy	95% CI
Symptoms/signs +ECG	0.75	0.65–0.84
Symptoms/signs+ECG+NP	0.84	0.77–0.90
Symptoms/signs+ECG+LUS-C2	0.85	0.77–0.92
Symptoms/signs+ECG+NP+LUS-C2	0.90	0.84–0.93

LUS-C2 añadido a los criterios de Framingham + ECG permitió reclasificar el 33% de los pacientes [NRI 0,65 (IC95% 0,04-1,1), IDI 0,19 (IC95% 0,04-0,37)]. LUS-C2 añadido a los criterios de Framingham + ECG + NT-proBNP reclasificó el 29% de los pacientes [NRI 12:58 (IC95% -0,38-1,03), IDI 12:17 (IC95% 0,02-0,31)].

EP y biomarcadores.

	NT-proBNP	GDF15	hsTnT	CA125	hsPCR	IL6	IL33	IL1B	sNEP	sST2	TNF α	TNFRSF1A
<i>Rho</i>	0,3	0,3	0,2	0,1	0,2	0,3	-0,03	-0,1	-0,1	0,2	0,7	0,2
<i>p</i>	<0,001	<0,001	0,004	0,2	0,1	<0,001	0,7	0,1	0,9	0,5	0,4	0,1

NT-proBNP, N-terminal del propéptido natriuretico tipo B; GDF15, factor de diferenciación del crecimiento 15; hsTnT, troponina T de alta sensibilidad; CA125, antígeno cáncer 125; IL, interleucina; NEP, neprilysina soluble; sST2, supresión soluble de tumorigenicidad 2; TNF α , factor de necrosis tumoral α ; TNFRSF1A, receptor de TNF miembro de la Superfamilia 1A.

ESCENARIO 2: PACIENTES CON IC CRÓNICA Y SOSPECHA DE DESCOMPENSACIÓN

239 sospechas de descompensación en 194 pacientes: 160 pacientes con 1 sospecha, 26 pacientes con 2 sospechas, 5 pacientes con 3 sospechas, y 3 pacientes con 4 sospechas de descompensación.

La EP se repitió en 100 descompensaciones consideradas compensadas clínicamente por el cardiólogo encargado (recompensación clínica) y en 80 descompensaciones al mes de la recompensación clínica.

De las 239 sospechas de descompensación, el cardiólogo encargado de la evaluación consideró que 59 no eran descompensaciones de IC, 50 eran descompensación de IC

izquierda, 70 descompensación de IC derecha y 60 descompensación de IC biventricular.

La mediana de líneas B de la cohorte fue $14,5 \pm 11,8$.

LUS (n=239)		Número de líneas B	
Chest zone 1	1.4±2	No descompensación IC	4,25 ± 6,2
Chest zone 2	1.7±2	Izquierda IC	19,94 ± 11,46
Chest zone 3	1.5±2.2	Derecha IC	13,74 ± 9,96
Chest zone 4	3±1.6	Biventricular IC	21,0 ± 11,33
Chest zone 5	1.2±1.6	Todas	14,52 ± 11,83
Chest zone 6	1.8±2		
Chest zone 7	1.8±2		
Chest zone 8	3.1±3.1		
All	14.5±11.8		

P <0,001

La mediana de líneas B de la cohorte considerada clínicamente recompensada fue de $8,75 \pm 8$.

La mediana de líneas B al mes de la recompensación clínica fue $9,81 \pm 9,35$.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los datos apareados de las descompensaciones y las recompensaciones clínicas: 17 ± 11 vs. 8 ± 8 ($p < 0,001$)

Comparaciones entre líneas B según el tipo de descompensación.

Not HF decompensation	Left HF Right HF Biventricular HF	<0.001 <0.001 <0.001
Left HF	Right HF Biventricular HF	0.011 0.96
Right HF	Biventricular HF	0.001

Ecografía pulmonar y biomarcadores.

	NT-proBNP	CA125	sST2
Rho	0,51	0,51	0,43
p	<0,001	<0,001	<0,001

NT-proBNP, N-terminal del propéptido natriuretico tipo B; CA125, antígeno càncer 125; sST2, supresión soluble de tumorigenicidad 2.

PACIENTES CON IC CRÓNICA ESTABLES

570 pacientes evaluados, con un seguimiento medio de 31 ± 7,1 meses.

Evolutivamente, 111 defunciones (26 de ellas por IC) y 74 pacientes sufrieron al menos un ingreso por IC.

El resultado primario de muerte por todas las causas u hospitalización por IC ocurrió en 157 pacientes, mientras que el compuesto de muerte o ingreso por IC, en 83 pacientes.

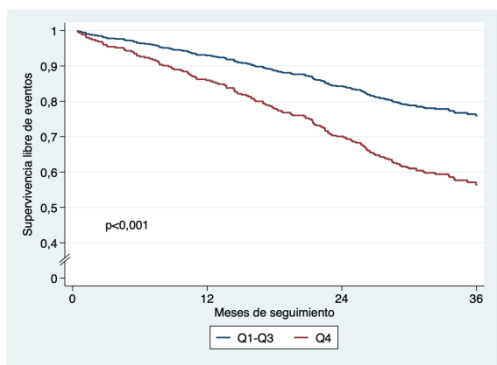
Regresión de Cox multivariable con covariables clínicas sin y con NT-proBNP para el resultado final compuesto primario y por muerte por todas las causas.

	Resultado final primario*			Muerte por todas las causas		
	HR	IC-95%	p	HR	IC-95%	p
Suma de líneas B	1,04	1,02–1,06	0,002	1,04	1,02–1,07	0,001
Edad, años	1,03	1,02–1,05	<0,001	1,05	1,03–1,08	<0,001
Sexo femenino,	--	--	--	--	--	--
Etiología isquémica	1,64	1,19–2,25	0,002	1,75	1,17–2,62	0,007
Duración IC	1,29	1,06–1,57	0,01	--	--	--
Clase NYHA	1,82	1,33–2,48	<0,001	1,59	1,09–2,32	0,02
FEV1, %	--	--	--	0,98	0,97–1,00	0,04
Diabetes	--	--	--	--	--	--
Hipertensión	--	--	--	--	--	--
Fib/Fltauricular	--	--	--	--	--	--
Anemia [†]	--	--	--	1,85	1,26–2,73	0,002
Insuficiencia renal [‡]	1,68	1,15–2,46	0,008	--	--	--
IMC, kg/m ²	--	--	--	--	--	--
IECA o ARA2	0,50	0,34–0,72	<0,001	--	--	--
Beta-bloqueantes	--	--	--	0,45	0,26–0,80	0,007
Hidralazina	--	--	--	2,48	1,63–3,77	<0,001
Nitratos	--	--	--	--	--	--

	Resultado final primario*			Muerte por todas las causas		
	HR	IC-95%	p	HR	IC-95%	p
Suma de líneas B	1,03	1,01–1,05	0,01	1,04	1,01–1,06	0,008
Edad, años	1,03	1,01–1,05	0,001	1,04	1,02–1,06	<0,001
Sexo femenino,	--	--	--	--	--	--
Etiología isquémica	1,59	1,16–2,20	0,004	1,81	1,22–2,68	0,003
Duración IC	1,28	1,06–1,55	0,01	--	--	--
Clase NYHA	1,59	1,16–2,18	0,004	1,54	1,05–2,26	0,03
FEV1, %	--	--	--	--	--	--
Diabetes	--	--	--	--	--	--
Hipertensión	--	--	--	--	--	--
Fib/Fltauricular	--	--	--	1	--	--
Anemia	--	--	--	1,66	1,12–2,46	0,01
Insuficiencia renal [‡]	--	--	--	--	--	--
IMC, kg/m ²	--	--	--	--	--	--
IECA o ARA2	0,54	0,37–0,78	0,001	--	--	--
Beta-bloqueantes	--	--	--	0,48	0,27–0,83	0,009
Hidralazina	--	--	--	11,66	1,21–1,95	0,03
Nitratos	--	--	--	--	--	--
NTproBNP	1,59	1,32–1,91	<0,001	1,54	1,21–1,95	<0,001

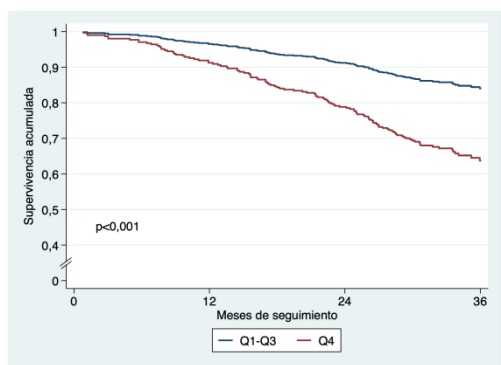
Curvas de supervivencia libre de eventos por el resultado clínico compuesto (muerte por cualquier causa u hospitalización por IC) (A), y por muerte por cualquier causa (B). Los pacientes se han dividido en cuartiles (Q) de la suma de líneas B, y se ha comparado el Q4 frente a los Q1-3.

A)



Q4 (≥ 8 líneas B) dobló el riesgo de sufrir el evento primario compuesto (HR 2,08 [IC95% 1,50-2,88]; $p < 0,001$)

B)



Q4 (≥ 8 líneas B) dobló el riesgo de muerte por cualquier causa (HR 2,59 [IC95% 1,77-3,78]; $p < 0,001$).

3. Relevancia y posibles implicaciones clínicas

ESCENARIO 1: SOSPECHA CLÍNICA DE IC EN ATENCIÓN PRIMARIA

Este es el primer trabajo de ecografía pulmonar realizado en pacientes ambulatorios sin diagnóstico previo de IC en Atención Primaria.

Implicaciones clínicas: nuestros resultados apoyan la utilidad de la ecografía de pulmón en el diagnóstico de IC como prueba complementaria añadida a los métodos convencionales utilizados en Atención Primaria. La ecografía de pulmón en este escenario mejora la resolución diagnóstica, ya que:

Es útil para el *rule-in* de IC en pacientes ambulatorios con sospecha de IC *de novo* no aguda.

Agrega valor al algoritmo diagnóstico estándar de IC en Atención Primaria, en especial cuando no hay disponibilidad de péptidos natriuréticos.

Recalifica un tercio de los pacientes en comparación con los criterios de Framingham y el ECG anormal, en ausencia de NT-proBNP.

Integrada en el algoritmo diagnóstico de los pacientes con sospecha clínica de IC, podría evitar retrasos en la realización de ecocardiogramas.

ESCENARIO 2: EVALUACIÓN DE LA IC DESCOMPENSADA

Implicaciones clínicas: nuestros resultados muestran que la ecografía de pulmón es útil en el diagnóstico diferencial de los pacientes con sospecha de descompensación de IC y permite monitorizar la evolución de la descompensación.

Además, el número de líneas B se correlaciona con biomarcadores consolidados en IC con valor pronóstico y de los que se conoce su aumento en situaciones de descompensación como el NT-proBNP (<0,001), el CA125 (<0,001) y el ST2 (<0,001).

PACIENTES CON IC CRÓNICA ESTABLES

Implicaciones clínicas: nuestros resultados muestran que las líneas B en la ecografía pulmonar se relacionan con el objetivo final compuesto de muerte por cualquier causa o hospitalización por IC y la mortalidad por cualquier causa, y mantiene su significación estadística en un análisis multivariable que incluye datos clínicos y biomarcadores (NT-proBNP).

En la práctica clínica habitual no se dispone de un *point of care* de NT-proBNP y, además, la determinación de péptidos natriuréticos no está extendida universalmente en todos los entornos asistenciales. Disponer de una ecografía de pulmón *in situ* complementa la estratificación pronóstica junto con otras variables clínicas en ausencia de NT-proBNP, y además es una exploración sencilla, barata y accesible.

4. Bibliografía científica generada

Publicaciones

Conangla L, Domingo M, Lupón J, Wilke A, Juncà G, Tejedor X, Volpicelli G, Evangelista L, Pera G, Toran P, Mas A, Cediell G, Verdú JM, Bayes-Genis A.

Lung ultrasound for heart failure diagnosis in primary care.

Journal of Cardiac Failure (primera revisión).

Domingo M, Conangla L, Lupón J, de Antonio M, Moliner P, Santiago-Vacas E, Codina P, Zamora E, Gonzalez M, Diaz V, Rivas C, Velayos P, Santesmases J, Pulido A, Crespo E, Bayes-Genis A.

Lung ultrasound prognosis in chronic stable ambulatory heart failure patients (en preparación).

Revista Española de Cardiología.

Domingo M, Conangla L, Lupón J, de Antonio M, Moliner P, Santiago-Vacas E, Codina P, Zamora E, Gonzalez M, Diaz V, Rivas C, Velayos P, Santesmases J, Pulido A, Crespo E, Bayes-Genis A.

Lung ultrasound in heart failure decompensation assessment (en preparación).

European Journal of Heart Failure.

Comunicaciones en congresos: 28 en congresos nacionales y 19 en congresos internacionales

ESCENARIO 1: SOSPECHA DE IC EN ATENCIÓN PRIMARIA

Congreso de IC de la Sociedad Europea de Cardiología (Viena, 2018): póster.

30º Congreso de la Societat Catalana de Cardiologia (Barcelona, 2018): comunicación oral.

Congreso Mundial de Medicina Familiar y Comunitaria (WONCA) (Seúl, 2018): comunicación oral.

Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología (Sevilla, 2018): póster con defensa (*hub poster*).

ESCENARIO 2: EVALUACIÓN DE LA IC DESCOMPENSADA

Congreso de IC de la Sociedad Europea de Cardiología (Atenas, 2019): póster.

30º Congreso de la Societat Catalana de Cardiologia (Barcelona, 2019): póster.

Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología (París, 2019): minicomunicación oral.

Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología (Barcelona, 2019): comunicación oral.

Formación de investigadores

Tesis doctoral:

Validez de la ecografía torácica en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en Atención Primaria.

Doctoranda: Laura Conangla Ferrín

Programa de doctorado de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Depósito previsto: mayo de 2020.