



Fundació
La Marató de TV3
21º SIMPOSIUM
Enfermedades del corazón



PREDICTAF: PREDICCIÓN PERSONALIZADA Y PRECOZ DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN SUJETOS EN RIESGO

Marta Sitges Carreño

Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

Gemma Piella Fenoy

Universitat Pompeu Fabra

1. Resumen

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común, y provoca discapacidad y comorbilidad importante, aunque inicialmente puede cursar de forma asintomática en muchos pacientes. En consecuencia, el diagnóstico se hace a menudo cuando se producen complicaciones tromboembólicas o insuficiencia cardíaca relacionadas con la arritmia. Se han asociado con la FA varios factores predisponentes, como la hipertensión, la práctica de deporte de resistencia y la enfermedad de las válvulas cardíacas.

El objetivo del estudio es identificar e integrar biomarcadores basados en determinaciones sanguíneas, imagen y simulaciones computacionales como indicadores de disfunción auricular subyacente que puedan predecir el desarrollo de FA en población de alto riesgo con el fin de permitir la detección precoz de la arritmia.

Metodología

Se han estudiado pacientes con riesgo de sufrir FA, incluyendo tres cohortes prospectivas de población en riesgo de desarrollar FA: sujetos con hipertensión arterial sistémica, sujetos con insuficiencia mitral y sujetos que practican deporte de resistencia. Todos ellos se han estudiado con ecocardiografía y se les ha hecho un análisis de sangre. Se han registrado las variables clínicas relacionadas con la FA y los factores de riesgo cardiovascular. En muestras sanguíneas, se determinarán biomarcadores de función renal, daño miocárdico y estrés de pared (cTnI, BNP) y de fibrosis miocárdica (MMP y TIMP). La estructura y función auricular se evaluarán mediante ecocardiografía convencional, tridimensional y con imagen de deformación miocárdica basada en *speckle tracking*. Los datos resultantes se integrarán en un modelo computacional que simula el rendimiento de la aurícula y será utilizado para predecir la incidencia de la FA. Se hará un seguimiento de carácter anual a los pacientes mediante entrevista clínica y registro de ECG. Los resultados del modelo computacional se validarán con el seguimiento clínico de los sujetos para la detección de FA incidental o complicaciones tromboembólicas relacionadas.

Los resultados esperados incluyen la identificación de predictores precoces de FA en pacientes en riesgo, así como los factores de riesgo cardioembólico.

2. Resultados

A finales de diciembre se había incluido en el proyecto a 540 sujetos, de los cuales 276 eran deportistas, 225 hipertensos y 40 tenían insuficiencia mitral. Se han obtenido imágenes de todos ellos, y se ha extraído sangre a 500. Hasta entonces se han procesado un total de 464 muestras de sangre en las que se han determinado los diferentes biomarcadores; se prevé que durante este semestre se analizarán el resto de muestras. Asimismo, se ha completado el análisis de las imágenes de todos los pacientes, evaluando el remodelado ventricular y auricular con técnicas de ecocardiografía bitridimensional y con imagen de deformación miocárdica (*speckle tracking*).

Se incluyó también una población de control sana y se compararon los hallazgos con el grupo de pacientes con HTA. Se midieron los espesores de la pared del ventrículo izquierdo y del septo interventricular a nivel del septo basal anterior (en el plano paraesternal eje largo) y del septo basal inferior en el plano apical de 4 cámaras así como el tamaño, geometría y función auricular y ventricular izquierda. También se calculó el índice de trabajo miocárdico (MWI), el trabajo constructivo (CW), el trabajo desperdiciado (WW) y la eficiencia del trabajo (WE) entre el cierre y la apertura de la válvula mitral. Las relaciones no invasivas de presión y *strain* ofrecerían la potencial información adicional sobre la función cardíaca en pacientes con HTA y regurgitación mitral con fracciones de eyección del ventrículo izquierdo y *strain* global longitudinal conservados. También se evaluó la presencia de hipertrofia septal basal localizada (BSH), un parámetro que se ha propuesto como marcador de poscarga aumentada. La cohorte era de un 56% de hombres, la edad mediana era de 57 años (52-61) y la duración mediana de la hipertensión de 9 años (5-15). En comparación con el grupo control, los pacientes hipertensos tenían una aurícula agrandada con más deterioro de la función reservoria y de la función conductora, así como una velocidad anular mitral disminuida (Loncaric *et al.*, Euroecho 2018).

Continuamos trabajando en el análisis de la relación del remodelado auricular y los niveles de biomarcadores en sangre y seguimos enviando comunicaciones a congresos científicos. Se han enviado 2 artículos a 2 revistas, que están pendientes de revisión, y hay otro en preparación. Se han presentados los resultados a varios congresos, y en un caso se recibió el Premio al Mejor Investigador Joven.

Hemos confirmado que existe remodelado auricular izquierdo en pacientes hipertensos y deportistas. Vemos un cierto grado de relación entre los niveles de algunos biomarcadores en sangre (metaloproteinasa) y el remodelado auricular.

Igualmente, continúa el seguimiento electrocardiográfico de los pacientes; se ha llevado a cabo el seguimiento electrocardiográfico de 72 h, la entrevista clínica y el análisis de 225 pacientes, y está previsto completar pronto el seguimiento al cabo de un año de todos los pacientes incluidos hasta ahora. Solo 1 paciente ha presentado fibrilación auricular (FA) en el seguimiento. Cabe pensar que se trata de una población aún de bajo riesgo y que el desarrollo de FA se prevé en los próximos 5 años o más. El proyecto ya ha tenido beneficios e impacto en nuestra práctica clínica y de investigación. De los beneficios obtenidos hasta ahora destacamos que ha permitido crear un espacio en el que investigadores académicos, clínicos e industriales pueden compartir su experiencia y trabajar en equipo para mejorar la evaluación de la función cardíaca en el entorno clínico y de investigación, mediante nuevos puntos de vista o nuevos productos. Durante el desarrollo del proyecto, el equipo ha estado en continua comunicación, lo que ha permitido un *feedback* constructivo entre profesionales de diversa índole. Como consecuencia de esta interacción, se ha desarrollado un proyecto de tesis doctoral (Filip Loncaric).

La integración de los datos obtenidos mediante herramientas computacionales ha proporcionado una manera más sencilla de entender la fisiopatología que integra todo el conocimiento y permite ofrecer un seguimiento y tratamiento personalizado a los pacientes con riesgo de FA. Gracias al trabajo en equipo de profesionales de ámbitos de conocimiento muy divergentes (ingenieros e investigadores clínicos) y al *feedback* continuo entre desarrolladores y usuarios se ha podido acotar el ciclo del desarrollo y la innovación y así mejorar la relevancia clínica de las herramientas computacionales que podemos ofrecer.

Los primeros resultados de este trabajo se presentaron en el ESC Congress, celebrado en París en el año 2019, y ganaron el premio Best Moderated Poster en la sesión "The Heart in Hypertensive" (Loncaric *et al.*, ESC 2019).

El potencial del análisis del trabajo miocárdico no invasivo permite distinguir las influencias crónicas de las agudas en la evaluación de la deformación miocárdica, lo

que hace que se pueda realizar la comparación y exploración de la función en corazones hipertensos independientemente de la presión arterial. Un gradiente de trabajo de ápice a base presente en el ventrículo izquierdo, no relacionado con cambios en la precarga, demuestra una redistribución anormal del trabajo del ventrículo izquierdo en corazones hipertensos. Además, cambios acentuados en la redistribución del trabajo miocárdico reafirman BSH como parámetro ecocardiográfico en cardiopatía hipertensiva (Loncaric *et al.*, enviado en enero del 2020 a Circ J).

También comparamos el trabajo miocárdico no invasivo entre pacientes hipertensos y una cohorte de pacientes con insuficiencia mitral, una enfermedad relacionada con la sobrecarga de volumen (Loncaric *et al.*, Euroecho 2019). En los pacientes con insuficiencia mitral, la valoración de la contractilidad ventricular izquierda se ve limitada por la existencia de sobrecarga de volumen, que magnifica y hace sobreestimar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (parámetro habitualmente usado como indicador de la contractilidad ventricular). Esto conlleva que en algunos pacientes se diagnostique tardíamente la disfunción del ventrículo izquierdo con las consecuentes implicaciones pronósticas de mayor mortalidad al retrasar la intervención y de un aumento del riesgo para la intervención quirúrgica. Por lo tanto, un parámetro que mejore la evaluación de la función (contractilidad ventricular) tiene mucho interés clínico.

Hemos demostrado que la medida no invasiva de las presiones por *strain* ofrece información adicional de la función cardíaca en pacientes con hipertensión y con insuficiencia mitral con fracción de eyección y *strain* longitudinal preservados. Como ya observamos, en corazones hipertensos el trabajo miocárdico está elevado y redistribuido con un gradiente de ápice base, que indica una compensación apical del daño en el miocardio basal debido a un aumento de la poscarga. La regurgitación mitral ligera y moderada fue asociada con un estado de compensación del índice de trabajo miocárdico global normal y de su distribución. Aun así, el trabajo por minuto en corazones con insuficiencia grave presenta un aumento global en la "carga de trabajo", que precede potencialmente un proceso de remodelado de ventrículo izquierdo en el futuro.

También se ha estado trabajando con el grupo de la Universitat Pompeu Fabra en la metodología computacional (inteligencia artificial) para desarrollar herramientas que

permitan clasificar de forma automática a los pacientes en diferentes subgrupos (fenotipos) de rendimiento cardíaco de acuerdo con la integración de múltiples parámetros de ecocardiografía y biomarcadores. Mientras en un extremo del espectro todos los rastros ecocardiográficos se muestran normales, los datos del otro extremo describen un patrón característico de remodelado cardíaco en respuesta a la sobrecarga de presión, con velocidades de salida aórticas ligeramente reducidas y retrasadas, las ondas E y A fusionadas con ratio <1, velocidades inferiores del anillo mitral, disminución del *strain septal* basal con movimiento postsistólico, relajación prolongada en la diástole precoz –como se ve por las trazas de deformación– y un cambio en la deformación auricular con el aumento de la contracción auricular izquierda. Estos resultados preliminares muestran que el análisis basado en inteligencia artificial de datos ecocardiográficos complejos tiene el potencial de reconocer perfiles diferentes de pacientes, relacionados con el remodelado del ventrículo izquierdo en una cohorte hipertensiva con valor diagnóstico añadido más allá de los parámetros clínicos y ecocardiográficos convencionales mediante la integración de múltiples parámetros y variables complejas (Loncaric, Sanchez *et al.*, Euroecho 2019). Este trabajo ha sido motivo de reconocimiento con el premio Young Investigator Award en el congreso Euroecho de la Sociedad Europea de Cardiología recientemente celebrado en Viena (diciembre de 2019).

Finalmente, los resultados preliminares muestran la asociación entre los niveles de algunos biomarcadores plasmáticos y la función auricular izquierda en pacientes con hipertensión arterial. En este grupo de pacientes, el marcador de fibrosis MMP-9 mostró una correlación inversa estadísticamente significativa con los parámetros de función contráctil auricular, valorada tanto por técnica *speckle tracking* como por ecocardiografía 3D: un aumento del marcador se asoció a una disminución en el pico negativo de la *strain* auricular izquierda (SaAI), a una reducción en la onda de *strain rate* SRa y a una disminución del volumen sistólico activo de la AE ($r = -0,3$; $p = 0,006$ frente a $r = -0,2$; $p = 0,049$ frente a $r = -0,3$; $p = 0,007$ respectivamente) (Nunn *et al.*, Euroecho 2018). Los marcadores de inflamación CXCL6 y OSM mostraron una correlación inversa significativa con el volumen sistólico total de la AE y el índice de la función reservoria de la AE ($r = -0,3$; $p = 0,014$ y $r = -0,3$; $p = 0,015$ respectivamente). No hubo correlación estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos de biomarcadores y volumen auricular, ni entre el volumen auricular y años de duración de la HTA.

En conclusión, estos datos preliminares muestran que hay disfunción de la aurícula izquierda en pacientes con HTA que se correlaciona con los niveles de biomarcadores en sangre. Estos últimos se podrían utilizar como medida indirecta de la disfunción auricular y podrían ser potencialmente utilizados como predictores del desarrollo de la FA.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Las implicaciones clínicas de los hallazgos mencionados en el apartado anterior demuestran que realmente existe un remodelado cardíaco en pacientes hipertensos y deportistas, tanto a nivel auricular como ventricular. Esto nos dará mucha información de cara al seguimiento en la segunda fase, donde podremos ver, 5 años después, qué características tenían los pacientes que han desarrollado fibrilación auricular, y así, en un futuro, si encontramos estos parámetros en la práctica clínica, sabremos que tendremos que hacer un seguimiento más estrecho y personalizado de estos pacientes.

De hecho, sabemos que tanto los sujetos hipertensos como los deportistas y los pacientes con insuficiencia mitral son subgrupos de riesgo para el desarrollo de fibrilación auricular, pero no sabemos por qué algunos de estos sujetos la desarrollan y otros no. Así pues, el conocimiento que pretendemos adquirir con este estudio nos permitirá identificar factores predictores de FA en estos subgrupos. Identificaremos factores clínicos, biomarcadores plasmáticos y factores ecocardiográficos que detectarán a los pacientes con mayor riesgo, lo que permitirá el diagnóstico y tratamiento precoz, para evitar complicaciones tan invalidantes como el ictus cerebral o la insuficiencia cardíaca. Nuestros resultados, si son positivos para predecir la incidencia de FA y evitar complicaciones, podrían extrapolarse a otras poblaciones de riesgo, como los pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar crónica (enfermedades también muy prevalentes en la población).

Así pues, es a medio plazo cuando obtendremos datos más relevantes para la práctica clínica real. Como se ha mencionado previamente, pensamos continuar con el seguimiento de estos pacientes, ya que se trata de una cohorte muy amplia, muy bien caracterizada y que supone una fuente de estudio prospectivo de alta calidad. Sin

embargo, pensamos que el proyecto ya ha tenido beneficios e impacto en nuestra práctica clínica y de investigación. En los dos párrafos siguientes detallamos algunos beneficios destacados obtenidos hasta ahora.

El proyecto ha permitido crear un espacio en el que investigadores académicos, clínicos e industriales pueden compartir su experiencia y trabajar en equipo para mejorar la evaluación de la función cardíaca en el entorno clínico y de investigación mediante nuevos puntos de vista o nuevos productos. Durante el desarrollo del proyecto, el equipo ha estado en continua comunicación, lo que ha permitido un *feedback* constructivo entre profesionales de diversa índole. A consecuencia de esta interacción, se ha desarrollado un proyecto de tesis doctoral (Filip Loncaric).

La integración de los datos obtenidos mediante herramientas computacionales ha proporcionado una manera más sencilla de entender la fisiopatología, e integra todo el conocimiento y permite ofrecer un seguimiento y tratamiento personalizado a los pacientes con riesgo de desarrollar FA. Gracias al trabajo en equipo de profesionales de ámbitos del conocimiento muy divergentes (ingenieros e investigadores clínicos) y al *feedback* continuo entre desarrolladores y usuarios se ha podido acotar el ciclo del desarrollo y la innovación, y así mejorar la relevancia clínica de las herramientas computacionales que podemos ofrecer.

Otros aspectos relevantes que cabe destacar son los siguientes:

- Desarrollo de una plataforma computacional para otros escenarios clínicos en que puedan ser útiles el *machine learning* y herramientas de ayuda para la toma de decisiones clínicas.
- Consolidación de un abordaje multidisciplinar del manejo de las enfermedades y la investigación.
- Provisión de un ambiente adecuado, colaborativo e innovador para el aprendizaje, la investigación y el desarrollo en el futuro.
- Empoderamiento del paciente permitiendo su participación en la toma de decisiones mostrándole cómo funcionan estas herramientas computacionales integrativas.
- Conducción del manejo de las enfermedades hacia un abordaje preventivo, predictivo, personalizado y participativo.

4. Bibliografía científica generada

Comunicaciones en congresos

Nunno L, Butakoff C, Mimbrero M, Loncaric F, Sanchis L, Montserrat S, Morales M, Bijmens B, Sitges M.

Left atrial dysfunction is associated with high levels of fibrosis and inflammation biomarkers among patients with hypertension.

European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 20, Issue Supplement 1, January 2019, i138–i254, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey258>.

Loncaric F, Nunno L, Mimbrero M, Sanchis L, Montserrat S, Weidemann F, Bijmens B, Sitges M.

A septal bulge depicts more advanced cardiac impairment in patients with hypertension: the case of atrial remodelling.

Euroecho, 2018, Milán.

European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 20, Issue Supplement 1, January 2019, i421–i542, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey266>.

NunnoL, Mimbrero M, Loncaric F, Sanchis L, Montserrat S, Morales M, Bijmens B, Sitges M.

La disfunción auricular izquierda se asocia con niveles sanguíneos elevados de marcadores de fibrosis e inflamación en sujetos con hipertensión arterial.

Congreso de la Sociedad Española de Cardiología. Sevilla, 2018.

Loncaric F, Sanchez-Martinez S, Nunno L, Monserrat S, Sanchis L, Mimbrero M, Yague Mendez C, Piella Fenoy G, Sitges M, Bijmens B.

Exploring hypertensive patient profiles based on full myocardial deformation and Doppler traces - insights from a machine-learning approach.

European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 21, Issue Supplement 1, January 2020, jez319.235, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez319.235>.

Loncaric F, Marciniak M, Fernandes JF, Nunno L, Mimbrero M, Tirapu L, Sanchis L, Doltra A, Fabijanovic D, Cikes M, Bijmens B, Lamata P, Sitges M.

Septal curvature - a novel, semi-automated parameter to aid in recognition of basal septal hypertrophy in arterial hypertension.

European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 21, Issue Supplement 1, January 2020, jez319.404, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez319.404>.

Loncaric F, Marciniak M, Nunno L, Fernandes JF, Mimbrero M, Tirapu L, Fabijanovic D, Sanchis L, Doltra A, Cikes M, Lamata P, Bijmens B, Sitges M.

Myocardial work in hypertension and mitral regurgitation- insights from non-invasive assessment of left ventricular pressure-strain relations.

European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 21, Issue Supplement 1, January 2020, jez319.033, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez319.033>.

Loncaric F, Marciniak M, Fernandes JF, Nunno L, Mimbrero M, Sanchis L, Doltra A, Fabijanovic D, Cikes M, Lamata P, Bijmens B, Sitges M.

Myocardial work distribution in hypertensive patients with basal septal hypertrophy - a non-invasive assessment with left ventricular pressure-strain relations.

European Heart Journal, Volume 40, Issue Supplement 1, October 2019, ehz745.0677, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz745.0677>.

Loncaric F, Nunno L, Mimbrero M, Sanchis L, Montserrat S, Weidemann F, Bijmens B, Sitges M.

A septal bulge depicts more advanced cardiac impairment in patients with hypertension: the case of atrial remodelling.

Euroecho 2018, Milán. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 20, Issue Supplement_1, January 2019, i421–i542, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey266>.

Nunno L, Butakoff C, Mimbrero M, Loncaric F, Sanchis L, Montserrat S, Morales M, Bijmens B, Sitges M.

Left atrial dysfunction is associated with high levels of fibrosis and inflammation biomarkers among patients with hypertension.

European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 20, Issue Supplement_1, January 2019, Pages i138–i254, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey258>.

Artículos en revistas científicas

Loncaric F, Nunno L, Mimbrero M, Marciniak M, Fernandes JF, Tirapu L, Fabijanovic D, Sanchis L, Doltra A, Cikes M, Lamata P, Bijmens B, Sitges M.

Basal septal hypertrophy – a marker of advanced cardiac impairment in arterial hypertension.

American Journal of Cardiology, 2020 (en prensa).

Loncaric F, Marciniak M, Nunno L, Mimbrero M, Fernandes JF, Fabijanovic D, Sanchis L, Doltra A, Montserrat S, Cikes M, Lamata P, Bijmens B, Sitges M.

Distribution of myocardial work in arterial hypertension – insights from non-invasive left ventricular pressure-strain relations.

Circulation Journal (enviado en enero del 2020).

Sánchez S, Duchateau N, Erdei T, Kunszt G, Aakhus S, Degiovanni A, Marino P, Carluccio E, Piella G, Fraser AG, Bijmens BH.

Machine learning analysis of left ventricular function to characterise heart failure with preserved ejection fraction.

Circulation: Cardiovascular Imaging, 11(4):e007138, 2018.