



ULTRASÒ DE PULMÓ *IN SITU* EN EL DIAGNÒSTIC DE LA INSUFICIÈNCIA CARDÍACA: PRECISIÓ DIAGNÒSTICA I CORRELACIÓ AMB BIOMARCADORS CARDÍACS EMERGENTS

Maria del Mar Domingo Teixidor

Institut d'Investigació Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

1. Resum

La insuficiència cardíaca (IC) afecta el 2% de la població adulta dels països desenvolupats i la seva prevalença augmenta de forma exponencial amb l'edat. A Catalunya es calcula que hi ha 88.000 persones que pateixen IC. Tenint en compte que les persones majors de 65 anys seran el doble de les actuals d'aquí a 20 anys, s'ha de gestionar aquesta patologia des de tots els nivells assistencials.

D'altra banda, la IC és la primera causa d'hospitalització de persones majors de 65 anys. Una causa freqüent d'hospitalització és el retard en el reconeixement dels signes de congestió. A la pràctica clínica tenim una sèrie d'indicadors (clínic, d'imatges i de laboratori) que en permeten fer una aproximació diagnòstica, però tots tenen una sèrie de limitacions.

En aquest context, cal desenvolupar noves eines diagnòstiques no invasives disponibles a peu de llit del pacient per millorar les nostres limitacions actuals de diagnòstic d'IC. L'ecografia de pulmó (EP) feta *in situ* i els nous biomarcadors cardíacs apareguts els últims anys podrien afegir precisió a l'algoritme diagnòstic actual.

Aquest projecte té com a objectiu mostrar la utilitat i la precisió diagnòstica de l'EP realitzada *in situ* en dos escenaris clínics: el diagnòstic *de novo* d'IC a nivell ambulatori, i la descompensació d'IC crònica, juntament amb dos biomarcadors emergents. Hipotitzem que l'EP és una alternativa vàlida per a l'avaluació de la congestió pulmonar de pacients ambulatoris amb IC. Durant el desenvolupament del projecte s'ha ampliat l'estudi amb un tercer escenari per avaluar l'impacte pronòstic de l'EP en pacients amb IC crònica estables.

L'EP s'ha fet a peu de llit amb un dispositiu de butxaca (V-scan amb una sonda d'un sol sector, General Electric®). En l'escenari 1 (sospita clínica d'IC en Atenció Primària), s'han avaluat dos protocols d'EP: LUS-C1, en què s'exploren 8 àrees toràciques; i LUS-C2, en què s'exploren 12 àrees toràciques, en afegir-hi 4 àrees inferoposteriors. Per a l'anàlisi, s'ha considerat que una EP era positiva si bilateralment hi havia 2 àrees positives de 4 al protocol LUS-C1 i si hi havia 2 àrees positives de 6 al protocol LUS-C2 (àrea toràctica positiva si ≥ 3 línies B). En l'escenari 2 (sospita de descompensació d'IC), en pacients amb IC crònica estables s'ha utilitzat el protocol recomanat pel

consens internacional (LUS-C1, 8 àrees toràciques). Per a l'anàlisi, s'ha comptabilitzat el nombre de línies en cada àrea toràcica i s'ha avaluat la suma de línies.

Els nostres resultats mostren que l'EP és útil per al *rule-in* d'IC en pacients ambulatoris amb sospita d'IC *de novo* en Atenció Primària, afegeix valor a l'algoritme diagnòstic estàndard, especialment quan no hi ha pèptids natriurètics, i requalifica un terç dels pacients en comparació amb els criteris de Framingham i l'ECG, en absència d'NT-proBNP (escenari 1).

A més a més, l'EP és útil en el diagnòstic diferencial dels pacients amb sospita de descompensació d'IC i permet monitorar l'evolució de la descompensació. D'altra banda, el nombre de línies B es correlaciona amb biomarcadors com l'NT-proBNP, el CA125 i l'ST2 (escenari 2).

Per últim, el nombre de línies B s'associa de manera independent amb la mortalitat per qualsevol causa en pacients amb IC crònica estables.

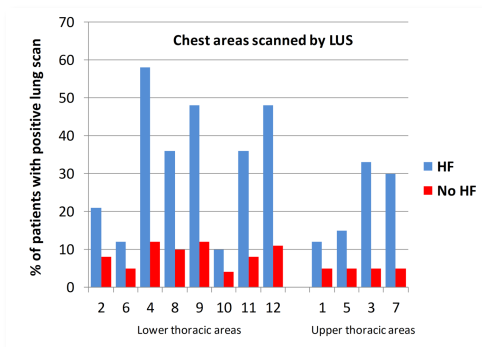
En conclusió, aquest projecte mostra que l'EP efectuada *in situ* afegeix valor i millora la precisió diagnòstica del procés assistencial de la IC, tant en el diagnòstic d'IC *de novo* no agut com en la descompensació de la IC crònica. En pacients amb IC crònica estables és un marcador pronòstic independent i complementa l'estratificació pronòstica juntament amb altres variables clíniques en absència d'NT-proBNP.

2. Resultats obtinguts

ESCENARI 1: SOSPITA CLÍNICA D'IC EN ATENCIÓ PRIMÀRIA

223 pacients avaluats: 4 exclosos per fibrosi pulmonar (diagnòstic *post hoc*), 54 per augment de la dosi de diürètic previ a l'EP i 3 per no presentar-se a l'ecocardiograma. (162 pacients inclosos).

S'han investigat 2 criteris (C) de congestió per EP: LUS-C1, 2 de 4 àrees anterolaterals positives en cada hemitòrax (criteri recomanat); LUS-C2, 2 de 6 àrees anterolaterals i posteriors positives a cada hemitòrax.



Els pacients amb IC van tenir percentatges més elevats d'exploracions positives a les zones inferiors de l'hemitòrax, sobretot a les zones laterals i posteriors.

	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 va mostrar que l'EP és útil en el *rule-in* per al diagnòstic d'IC en Atenció Primària.

Àrea sota la corba de les combinacions de diferents exploracions complementàries i reclassificació de l'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 afegit als criteris de Framingham + ECG va permetre reclassificar el 33% dels pacients [0,65 (IC95% 0,04–1,1), IDI 0,19 (IC95% 0,04–0,37)]. LUS-C2 afegit als criteris de Framingham + ECG + NT-proBNP va reclassificar el 29% dels pacients [NRI 0,58 (IC95% -0,38–1,03), IDI 0,17 (IC95% 0,02–0,31)].

EP i biomarcadors.

	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 propèptid natriuretic tipus B; GDF15, factor de diferenciació del creixement 15; hsTnT, troponina T d'alta sensibilitat; CA125, antigen càncer 125; IL, interleucina; NEP, neprilysina soluble; sST2, supressió soluble de tumorigenicitat 2; TNF α , factor de necrosi tumoral α ; TNFRSF1A, receptor de TNF membre de la Superfamília 1A.

ESCENARI 2: PACIENTS AMB IC CRÒNICA I SOSPITA DE DESCOMPENSACIÓ

239 sospites de descompensació en 194 pacients: 160 pacients amb 1 sospita, 26 pacients amb 2 sospites, 5 pacients amb 3 sospites, i 3 pacients amb 4 sospites de descompensació.

L'EP es va repetir en 100 descompensacions considerades compensades clínicament pel cardiòleg encarregat (recompensació clínica) i en 80 descompensacions al mes de la recompensació clínica.

De les 239 sospites de descompensació, el cardiòleg encarregat de l'avaluació va considerar que 59 no eren descompensacions d'IC, 50 eren descompensació d'IC esquerra, 70 descompensació d'IC dreta i 60 descompensació d'IC biventricular.

La mediana de línies B de la cohort va ser $14,5 \pm 11,8$.

LUS (n=239)	
Chest zone 1	1.4±2
Chest zone 2	1.7±2
Chest zone 3	1.5±2.2
Chest zone 4	3±1.6
Chest zone 5	1.2±1.6
Chest zone 6	1.8±2
Chest zone 7	1.8±2
Chest zone 8	3.1±3.1
All	14.5±11.8

Nombre de línies B	
No descompensació IC	4,25 ± 6,2
Esquerra IC	19,94 ± 11,46
Dreta IC	13,74 ± 9,96
Biventricular IC	21,0 ± 11,33
Totes	14,52 ± 11,83

P <0,01

La mediana de línies B de la cohort considerada clínicament recompensada va ser $8,75 \pm 8$.

La mediana de línies B al mes de la recompensació clínic va ser $9,81 \pm 9,35$.

Es van trobar diferències estadísticament significatives en les dades emparellades de les descompensacions i les recompensacions clíniques: 17 ± 11 vs. 8 ± 8 ($p < 0,001$).

Comparacions entre línies B segons el tipus de descompensació.

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

Ecografia pulmonar i biomarcadors.

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

NT-proBNP, N-terminal del propèptid natriuretic tipus B; CA125, antigen càncer 125; sST2, supressió soluble de tumorigenicitat 2.

PACIENTS AMB IC CRÒNICA ESTABLES

570 pacients avaluats, amb un seguiment mitjà de $31 \pm 7,1$ mesos.

Evolutivament, 111 defuncions (26 de les quals per IC) i 74 pacients van tenir com a mínim un ingrés per IC.

El resultat primari de mort per totes les causes o hospitalització per IC es va produir en 157 pacients, mentre que el compost de mort o ingrés per IC, en 83 pacients.

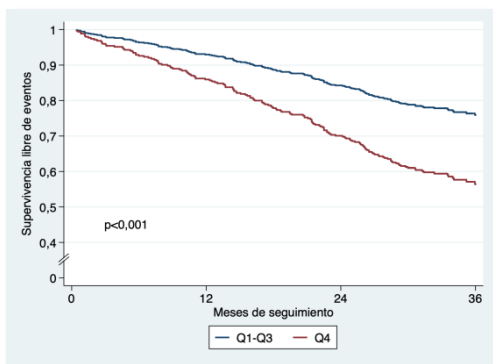
Regressió de Cox multivariant amb covariants clíniques sense i amb NT-proBNP per al resultat final compost primari i per mort per totes les causes.

	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/Flutter auricular	--	---	--	--	---	--
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	--	---	--	--	---	--

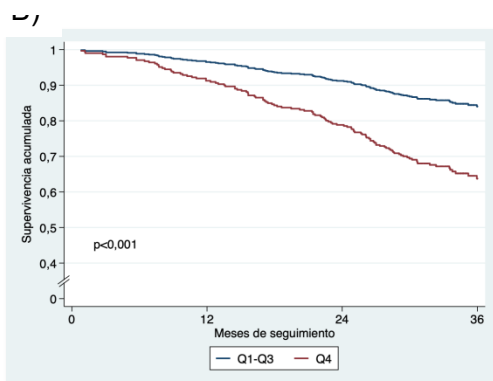
	Resultado final primario*			Muerte por todas las causas		
	HR	IC-95%	p	HR	IC-95%	p
Suma de líneas B	1,03	1,01–1,05	0,01	1,04	1,01–1,06	0,008
Edad, años	1,03	1,01–1,05	0,001	1,04	1,02–1,06	<0,001
Sexo femenino,	--	---	--	--	---	--
Etiología isquémica	1,59	1,16–2,20	0,004	1,81	1,22–2,68	0,003
Duración 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/Flutter auricular	--	---	--	--	---	--
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	--	---	--	--	---	--
Diuretics	1,59	1,32–1,91	<0,001	1,54	1,21–1,95	<0,001

Corbes de supervivència lliure d'esdeveniments pel resultat clínic compost (mort per qualsevol causa o hospitalització per IC) (A), i per mort per qualsevol causa (B). Els pacients s'han dividit en quartils (Q) de la suma de línies B, i s'ha comparat el Q4 respecte dels Q1-3.

A)



Q4 (≥ 8 línies B) va doblar el risc de patir l'esdeveniment primari compost (HR 2,08 [IC95% 1,50-2,88]; $p < 0,001$)



Q4 (≥ 8 línies B) va doblar el risc mort per qualsevol causa (HR 2,59 [IC95% 1,77-3,78]; $p < 0,001$)

3. Rellevància i possibles implicacions clíniques

ESCENARI 1: SOSPITA CLÍNICA D'IC EN ATENCIÓ PRIMÀRIA

Aquest és el primer treball d'ecografia pulmonar realitzat en pacients ambulatoris sense diagnòstic previ d'IC en Atenció Primària.

Implicacions clíniques: els nostres resultats donen suport a la utilitat de l'ecografia de pulmó en el diagnòstic d'IC com a prova complementària afegida als mètodes convencionals utilitzats en Atenció Primària. L'ecografia de pulmó en aquest escenari millora la resolució diagnòstica, ja que:

- És útil per al *rule-in* d'IC en pacients ambulatoris amb sospita d'IC *de novo* no aguda.
- Afegeix valor a l'algoritme diagnòstic estàndard d'IC en Atenció Primària, especialment quan no hi ha disponibilitat de peptids natriurètics.
- Requalifica un terç dels pacients comparant-ho amb els criteris de Framingham i l'ECG anormal, en absència d'NT-proBNP.
- Integrada en l'algoritme diagnòstic dels pacients amb sospita clínica d'IC, podria evitar retards en la realització d'ecocardiogrames.

ESCENARI 2: AVALUACIÓ DE LA IC DESCOMPENSADA

Implicacions clíniques: els nostres resultats mostren que l'ecografia de pulmó és útil en el diagnòstic diferencial dels pacients amb sospita de descompensació d'IC i permet monitorar l'evolució de la descompensació.

A més a més, el nombre de línies B es correlaciona amb biomarcadors consolidats en IC amb valor pronòstic i dels quals es coneix l'augment en situacions de descompensació com l'NT-proBNP ($<0,001$), el CA125 ($<0,001$) i l'ST2 ($<0,001$).

PACIENTS AMB IC CRÒNICA ESTABLES

Implicacions clíniques: els nostres resultats mostren que les línies B a l'ecografia pulmonar es relacionen amb l'objectiu final compost de mort per qualsevol causa o hospitalització per IC i la mortalitat per qualsevol causa, i manté la seva significació estadística en una anàlisi multivariant que inclou dades clíniques i biomarcadors (NT-proBNP).

A la pràctica clínica habitual no es disposa d'un *point of care* d'NT-proBNP i, a més a més, la determinació de pèptids natriurètics no està estesa universalment a tots els entorns assistencials. Disposar d'una ecografia de pulmó *in situ* complementa l'estratificació pronòstica juntament amb altres variables clíniques en absència d'NT-proBNP, i a més a més és una exploració senzilla, barata i accessible.

4. Bibliografia científica generada

Publicacions

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 revisió).

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 preparació).

Revista Española de Cardiologia.

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 preparació).

European Journal of Heart Failure.

Comunicacions a congressos: 28 en congressos nacionals i 19 en congressos internacionals.

ESCENARI 1: SOSPITA D'IC A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

Congrés d'IC de la Societat Europea de Cardiologia (Viena, 2018): pòster.

30è Congrés de la Societat Catalana de Cardiologia (Barcelona, 2018): comunicació oral.

Congrés Mundial de Medicina Familiar i Comunitària (WONCA) (Seül, 2018): comunicació oral.

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

ESCENARI 2: AVALUACIÓ DE LA IC DESCOMPENSADA

Congrés d'IC de la Societat Europea de Cardiologia (Atenes, 2019): pòster.

30è Congrés de la Societat Catalana de Cardiologia (Barcelona, 2019): pòster.

Congrés de la Societat Europea de Cardiologia (París, 2019): minicomunicació oral.

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

Formació d'investigadors

Tesi doctoral:

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

Doctoranda: Laura Conangla Ferrín

Programa de doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Dipòsit previst: maig del 2020.