



Fundació
La Marató de TV3

21è SIMPOSIUM
Malalties del cor



PREDICTAF: PREDICCIÓ PERSONALITZADA I PRECOÇ DE FIBRIL·LACIÓ AURICULAR EN SUBJECTES EN RISC

Marta Sitges Carreño

Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

Gemma Piella Fenoy

Universitat Pompeu Fabra

1. Resum

La fibril·lació auricular (FA) és l'arrítmia cardíaca més comuna, i provoca discapacitat i comorbiditat important, tot i que inicialment cursa de manera asimptomàtica en molts pacients. En conseqüència, el diagnòstic es fa sovint quan es produeixen complicacions tromboembòliques o insuficiència cardíaca relacionades amb l'arrítmia. S'han associat amb la FA diversos factors predisposants, com la hipertensió, la pràctica d'esport de resistència i la malaltia de les vàlvules cardíques.

L'objectiu de l'estudi és identificar i integrar biomarcadors basats en determinacions sanguínies, imatge i simulacions computacionals com a indicadors de disfunció auricular subjacent que puguin predir el desenvolupament de FA en població d'alt risc a fi de permetre la detecció precoç de l'arrítmia.

Metodologia

S'han estudiat pacients amb risc de patir FA, incloent-hi tres cohorts prospectives de població en risc de desenvolupar FA: subjectes amb hipertensió arterial sistèmica, subjectes amb insuficiència mitral i subjectes que practiquin esport de resistència. Tots ells s'han estudiat amb ecocardiografia i se'ls ha fet una anàlisi de sang. S'han registrat les variables clíniques relacionades amb la FA i els factors de risc cardiovascular. En mostres sanguínies es determinaran biomarcadors de funció renal, dany miocardiàc i estrès de paret (cTnI, BNP) i de fibrosi miocardiàca (MMP i TIMP). L'estructura i funció auricular s'avaluaran per ecocardiografia convencional, tridimensional i amb imatge de deformació miocardiàca basada en *speckle tracking*. Les dades resultants s'integraran en un model computacional que simula el rendiment de l'aurícula i s'utilitzarà per predir la incidència de la FA. Als pacients se'ls farà un seguiment de caràcter anual mitjançant entrevista clínica i registre d'ECG. Els resultats del model computacional es validaran amb el seguiment clínic dels subjectes per a la detecció de FA incidental o complicacions tromboembòliques relacionades.

Els resultats esperats inclouen la identificació de predictors precoços de FA en pacients en risc, així com els factors de risc cardioembòlic.

2. Resultats

A finals de desembre s'havien inclòs 540 subjectes en el projecte, dels quals 276 eren esportistes, 225 hipertensos i 40 tenien insuficiència mitral. De tots ells s'han obtingut imatges, i s'ha extret sang a 500 subjectes. S'han processat un total de 464 mostres de sang, en les quals s'han determinat els diferents biomarcadors; es preveu que durant aquest semestre s'analitzarà la resta de mostres. Tanmateix, s'ha completat l'anàlisi de les imatges de tots els pacients, i s'ha avaluat el remodelatge ventricular i auricular amb tècniques d'ecocardiografia bitridimensional i amb imatge de deformació miocardiàca (*speckle tracking*).

Es va incloure també una població de control sana i es van comparar les troballes amb el grup de pacients amb HTA. Es van mesurar els gruixos de la paret del ventricle esquerre i del septe interventricular en el septe basal anterior (en el pla paraesternal eix llarg) i del septe basal inferior en el pla apical de 4 cambres, així com la mida, geometria i funció auricular i ventricular esquerra. També es va calcular l'índex de treball miocardiàc (MWI), el treball constructiu (CW), el treball malgastat (WW) i l'eficiència del treball (WE) entre el tancament i l'obertura de la vàlvula mitral. Les relacions no invasives de pressió i *strain* poden oferir informació potencial addicional sobre la funció cardíaca en pacients amb HTA i regurgitació mitral amb fraccions d'ejecció del ventricle esquerre i *strain* global longitudinal conservats. També es va avaluar la presència d'hipertròfia septal basal localitzada (BSH), un paràmetre que s'ha proposat com a marcador de postcàrrega augmentada.

La cohort era d'un 56% d'homes, l'edat mediana era de 57 anys (52-61) i la durada mediana de la hipertensió de 9 anys (5-15). En comparació amb el grup control, els pacients hipertensos tenien una aurícula engrandida amb més deteriorament de la funció reservòria i de la funció conductora, així com una velocitat anular mitral disminuïda (Loncaric *et al.*, Euroecho 2018).

Continuem treballant en l'anàlisi de la relació del remodelatge auricular i els nivells de biomarcadors en sang i continuem enviant comunicacions a congressos científics. S'han enviat 2 articles a 2 revistes, que estan pendents de revisió, i n'hi ha un altre en preparació. S'han presentats els resultats en diversos congressos, i en un cas es va rebre el Premi al Millor Investigador Jove.

Hem confirmat que existeix remodelatge auricular esquerre en pacients hipertensos i esportistes. Veiem un cert grau de relació entre els nivells d'alguns biomarcadors en sang (metal·loproteïna) i el remodelatge auricular.

Igualment, continua el seguiment electrocardiogràfic dels pacients; s'ha dut a terme el seguiment electrocardiogràfic de 72 h, l'entrevista clínica i l'anàlisi de 225 pacients, i es preveu completar ben aviat el seguiment al cap d'un any de tots els pacients inclosos fins ara. Només 1 pacient ha presentat fibril·lació auricular (FA) en el seguiment. Cal pensar que es tracta d'una població encara de baix risc i que el desenvolupament de FA es preveu en els propers 5 anys o més.

El projecte ja ha tingut beneficis i impacte en la nostra pràctica clínica i de recerca. Dels beneficis obtinguts fins ara, destaquem que ha permès crear un espai en què investigadors acadèmics, clínics i industrials poden compartir la seva experiència i treballar en equip per millorar l'avaluació de la funció cardíaca en l'entorn clínic i de recerca, mitjançant nous punts de vista o nous productes. Durant el desenvolupament del projecte l'equip ha estat en comunicació contínua, cosa que ha permès un *feedback* constructiu entre professionals de diversa índole. Com a derivació d'aquesta interacció, s'ha desenvolupat un projecte de tesi doctoral (Filip Loncaric).

La integració de les dades obtingudes mitjançant eines computacionals ha aportat una manera més senzilla d'entendre la fisiopatologia que integra tot el coneixement i permet oferir un seguiment i tractament personalitzat als pacients amb risc de FA. Gràcies al fet que professionals d'àmbits del coneixement molt divergents (enginyers i investigadors clínics) hagin treballat en equip i al *feedback* continu entre desenvolupadors i usuaris, s'ha pogut acotar el cicle del desenvolupament i la innovació, i així millorar la rellevància clínica de les eines computacionals que podem oferir.

Els primers resultats d'aquest treball es van presentar a l'ESC Congress, celebrat a París el 2019, i van guanyar el premi Best Moderated Poster en la sessió "The Heart in Hypertensive" (Loncaric *et al.*, ESC 2019).

El potencial de l'anàlisi del treball miocardiàc no invasiu permet distingir les influències cròniques de les agudes en l'avaluació de la deformació miocardiàca, i això fa que es

pugui fer la comparació i exploració de la funció en cors hipertensos independentment de la pressió arterial. Un gradient de treball d'apex a base present al ventricle esquerre, no relacionat amb canvis en la precàrrega demostra una redistribució anormal del treball del ventricle esquerre en cors hipertensos. A més, canvis accentuats en la redistribució del treball miocardiàc reafirmen el BSH com a paràmetre ecocardiogràfic en cardiopatia hipertensiva (Loncaric *et al.*, enviat el gener del 2020, Circ J).

També vam comparar el treball miocardiàc no invasiu entre pacients hipertensos i una cohort de pacients amb insuficiència mitral, una malaltia relacionada amb la sobrecàrrega de volum (Loncaric *et al.*, Euroecho 2019). En els pacients amb insuficiència mitral, la valoració de la contractilitat ventricular esquerra es veu limitada per l'existència de sobrecàrrega de volum, que magnifica i fa sobreestimar la fracció d'ejecció del ventricle esquerre (paràmetre habitualment utilitzat com a indicador de la contractilitat ventricular). Això comporta que ens alguns pacients es diagnostiqui tardanament la disfunció del ventricle esquerre amb les consegüents implicacions pronòstiques de més mortalitat en endarrerir-se la intervenció i l'augment de risc en la intervenció quirúrgica. Per tant, un paràmetre que millori l'avaluació de la funció (contractilitat ventricular) té molt interès clínic.

Hem demostrat que la mesura no invasiva de les pressions per *strain* ofereix informació addicional de la funció cardíaca en pacients amb hipertensió i amb insuficiència mitral amb fracció d'ejecció i *strain* longitudinal preservats. Com ja vam observar, en cors hipertensos el treball miocardiàc està elevat i redistribuït amb un gradient d'apex a base, que indica una compensació apical del dany en el miocardi basal a causa d'un augment de la postcàrrega. La regurgitació mitral lleugera i moderada es va associar amb un estat de compensació de l'índex de treball miocardiàc global normal i de la seva distribució. Tot i així, el treball per minut en cors amb insuficiència greu presenta un augment global en la "càrrega de treball" i prediu potencialment un procés de remodelatge de ventricle esquerre en el futur. També s'ha estat treballant amb el grup de la Universitat Pompeu Fabra en la metodologia computacional (intel·ligència artificial) per desenvolupar eines que permetin classificar de manera automatitzada els pacients en diferents subgrups (fenotips) de rendiment cardíac d'acord amb la integració de múltiples paràmetres d'ecocardiografia i biomarcadors. Mentre que en un extrem de l'espectre totes les

traces ecocardiogràfiques es mostren normals, les dades de l'altre extrem descriuen un patró característic de remodelatge cardíac en resposta a la sobrecàrrega de pressió, amb velocitats de sortida aòrtiques lleugerament reduïdes i retardades, les ones E i A fusionades amb ràtio <1 , velocitats inferiors de l'anell mitral, disminució de l'*strain* septal basal amb moviment postsistòlic, relaxació perllongada a la diàstole precoç – com es veu per les traces de deformació– i un canvi en la deformació auricular amb l'augment de la contracció auricular esquerra. Aquests resultats preliminars mostren que l'anàlisi basada en intel·ligència artificial de dades ecocardiogràfiques complexes té el potencial de reconèixer perfils diferents de pacients relacionats amb el remodelatge del ventricle esquerre en una cohort hipertensiva amb valor diagnòstic afegit més enllà del paràmetres clínics i ecocardiogràfics convencionals mitjançant la integració de múltiples paràmetres i variables complexes (Loncaric, Sanchez *et al.*, Euroecho 2019). Aquest treball ha estat motiu del reconeixement amb el premi Young Investigator Award al congrés Euroecho de la Societat Europea de Cardiologia recentment celebrat a Viena (desembre del 2019).

Finalment, els resultats preliminars mostren l'associació entre els nivells d'alguns biomarcadors plasmàtics i la funció auricular esquerra en pacients amb hipertensió arterial. En aquest grup de pacients, el marcador de fibrosi MMP-9 va mostrar una correlació inversa estadísticament significativa amb els paràmetres de funció contràctil auricular, valorada tant per la tècnica *speckle tracking* com per ecocardiografia 3D: un augment del marcador es va associar amb una disminució en el pic negatiu de l'*strain* auricular esquerra (SaAI), amb una reducció en l'ona de *strain rate* SRa i amb una disminució del volum sistòlic actiu de l'AE ($r = -0,3$; $p = 0,006$, enfront de: $r = -0,2$; $p = 0,049$, enfront de: $r = -0,3$; $p = 0,007$ respectivament) (Nunno *et al.*, Euroecho 2018). Els marcadors d'inflamació CXCL6 i OSM van mostrar una correlació inversa significativa amb el volum sistòlic total de l'AE i l'índex de la funció reservòria de l'AE ($r = -0,3$; $p = 0,014$ i $r = -0,3$; $p = 0,015$ respectivament). No hi va haver correlació estadísticament significativa entre els nivells plasmàtics de biomarcadors i el volum auricular, ni entre el volum auricular i els anys de durada de l'HTA.

En conclusió, aquestes dades preliminars mostren que hi ha disfunció de l'aurícula esquerra en pacients amb HTA que es correlaciona amb els nivells de biomarcadors en sang. Aquests últims es podrien utilitzar com a mesura indirecta de la disfunció

auricular i es podrien utilitzar potencialment com a predictors del desenvolupament de la FA.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Les implicacions clíniques de les troballes esmentades en l'apartat anterior demostren que realment existeix un remodelatge cardíac en pacients hipertensos i esportistes, tant auricular com ventricular. Això ens donarà molta informació de cara al seguiment en la segona fase, on podrem veure, d'aquí a 5 anys, quines característiques tenien els pacients que han desenvolupat fibril·lació auricular, i així, en un futur, si trobem aquests paràmetres en la pràctica clínica, sabrem que haurem de fer un seguiment més estret i personalitzat d'aquests pacients.

De fet, sabem que tant els subjectes hipertensos com els esportistes i els pacients amb insuficiència mitral són un subgrup de risc per el desenvolupament de fibril·lació auricular, però no sabem per què alguns d'aquests subjectes la desenvolupen i d'altres no. Així doncs, el coneixement que pretenem adquirir amb aquest estudi ens permetrà identificar factors predictors de FA en aquests subgrups. Identificarem factors clínics, biomarcadors plasmàtics i factors ecocardiogràfics que detectaran els pacients amb més risc, cosa que ens permetrà fer diagnòstics i tractaments precoços, per evitar complicacions tan invalidants com l'íctus cerebral o la insuficiència cardíaca. Els nostres resultats, si són positius per predir la incidència de FA i evitar complicacions, podrien extrapolar-se a altres poblacions de risc, com els pacients amb cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca o malaltia pulmonar crònica (malalties també molt prevalents en la població).

Així doncs, és a mitjà termini que obtindrem dades més rellevants per a la pràctica clínica real. Com s'ha dit prèviament, pensem continuar amb el seguiment d'aquests pacients, ja que es tracta de una cohort molt ampla, molt ben caracteritzada i que suposa una font d'estudi prospectiu d'alta qualitat. Tot i així, pensem que el projecte ja ha tingut beneficis i impacte en la nostra pràctica clínica i de recerca. Destaquem alguns dels beneficis obtinguts fins ara pel projecte en els dos paràgrafs següents. El projecte ha permès crear un espai en què investigadors acadèmics, clínics i industrials poden compartir la seva experiència i treballar en equip per millorar

l'avaluació de la funció cardíaca en l'entorn clínic i de recerca mitjançant nous punts de vista o nous productes. Durant el desenvolupament del projecte, l'equip ha estat en comunicació contínua, fet que ha permès un *feedback* constructiu entre professionals de diversa índole. Com a conseqüència d'aquesta interacció, s'ha desenvolupat un projecte de tesi doctoral (Filip Loncaric).

La integració de les dades obtingudes mitjançant eines computacionals ha proporcionat una manera més senzilla d'entendre la fisiopatologia que integra tot el coneixement i permet oferir un seguiment i tractament personalitzat als pacients amb risc de FA. Gràcies al treball en equip de professionals d'àmbits del coneixement molt divergents (enginyers i investigadors clínics) i al *feedback* continu entre desenvolupadors i usuaris, s'ha pogut acotar el cicle del desenvolupament i la innovació i així millorar la rellevància clínica de les eines computacionals que podem oferir.

També cal destacar els aspectes rellevants següents:

- Desenvolupament d'una plataforma computacional per a altres escenaris clínics en què poden ser útils l'aprenentatge automàtic (*machine learning*) i les eines d'ajuda per a la presa de decisions clíniques.
- Consolidació d'un abordatge multidisciplinari del maneig de les malalties i la recerca.
- Provisió d'un ambient adequat, col·laboratiu i innovador per a l'aprenentatge, la recerca i el desenvolupament en el futur.
- Empoderament del pacient gràcies al fet de permetre-li participar en la presa de decisions i de mostrar-li com funcionen aquestes eines computacionals integratives.
- Conducció del maneig de les malalties cap a un abordatge preventiu, predictiu, personalitzat i participatiu.

4. Bibliografía científica generada

Comunicacions en congressos

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, Milà.

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, Milà. 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>.

Articles en revistes científiques

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 premsa).

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 (enviat el gener 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.