



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

APLICACIÓN DE LA ECOGRAFÍA PULMONAR A LA VALORACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA



Tesis presentada por Mercedes Rivas Lasarte para la obtención del grado de Doctor

Directores:

Dr. Juan María Cinca Cuscollola

Catedrático de Cardiología

Dra. Eulàlia Roig Minguell

Profesora Asociada de Medicina

Año 2019

Programa de Doctorado en Medicina, Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona



D. Juan María Cinca Cuscullola, doctor en Medicina y catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, y Dña. Eulàlia Roig Minguell, doctora en Medicina y profesora asociada del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona,

certifican que la tesis titulada ***“Aplicación de la ecografía pulmonar a la valoración clínica de los pacientes con insuficiencia cardíaca”*** ha sido realizada bajo su dirección en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona por Dña. Mercedes Rivas Lasarte, licenciada en Medicina,

y consideran que esta tesis se encuentra terminada y reúne los requisitos necesarios para que la interesada pueda optar al título de Doctora por la Universidad Autónoma de Barcelona.

En Barcelona, septiembre de 2019

Doctoranda

Mercedes Rivas Lasarte

Directores

Juan María Cinca Cuscullola

Eulàlia Roig Minguell

Agradecimientos

Esta tesis es el resultado de un **trabajo en equipo** y quiero agradeceré a todos los que la han hecho posible.

En primer lugar a **Alba Maestro y Juan Fernández** por su ayuda en la realización de las ecografías pulmonares, y a todos los **residentes** que se han acercado a aprender esta técnica hasta hacerla rutinaria en nuestro servicio de Cardiología. A las **enfermeras y adjuntos de la planta**: los Dres. Xavier García-Moll, Antonio Barros, Pelayo Torner y, en especial a la Dra. Laura López, que han sido indispensables para el éxito en el reclutamiento. A toda la **Unidad de Insuficiencia Cardíaca**: Dres. Sonia Mirabet, Vicens Brossa, Paula Fluvia, y a las enfermeras María José Pirla y Nuria Mesado, por su participación activa en el seguimiento de los pacientes. A mis amigos los **Dres. Miquel Vives y Santi Montero** por su colaboración altruista en la adjudicación de los eventos. A los Dres. **Eduard Solé y Joan García Picart**, por hacer posible el LUS-HF II y por todo lo que he aprendido junto a ellos de hemodinámica cardíaca e hipertensión pulmonar. A **María Pérez**, por crear el fantástico logo del estudio LUS-HF I.

Quiero hacer un agradecimiento muy especial a los que considero mis tres mentores: el **Dr. Alessandro Sionis**, porque fue el “padre” de la idea y siempre ha creído en mí, en Barcelona, en París y ahora en Nueva York; la **Dra. Eulalia Roig**, porque siendo una pionera ha conseguido que aumente más si cabe mi interés por la insuficiencia cardíaca y el trasplante; y el **Dr. Joan Cinca**, porque he sido muy afortunada de contar con su experiencia y clarividencia, y por el interés y meticulosidad con los que aborda cada proyecto, que seguro han mejorado esta tesis.

A **Jesús Álvarez** porque no podía haber elegido un mejor compañero de vida. Es desde hace cinco años el pilar en el que me apoyo fuera y dentro del hospital, me ha enseñado a ser mejor médico y ha sido parte indispensable de este proyecto, desde la concepción hasta las últimas correcciones.

Y claro está a **mi familia**. Pertenezco a una cuarta generación de médicos, por lo que tengo la suerte de tener infinitos ejemplos inspiradores, y quiero dar las gracias a los que están y a los que ya se fueron. También a **mis padres y a mi hermana**, por inculcarme el espíritu de superación, y por su apoyo y amor incondicional.

ABREVIATURAS

AIC: criterio de información de Akaike

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II

AUC: área bajo la curva

BIC: Criterio de información bayesiano

BNP: brain natriuretic peptide

BRDHH: bloqueo de la rama derecha del haz de His

BRIHH: bloqueo de la rama izquierda del haz de His

DAI: desfibrilador automático implantable

DE: desviación estándar

ECG: electrocardiograma

FA: fibrilación auricular

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FEVIp: fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada

FEVImr: fracción de eyección del ventrículo izquierdo moderadamente reducida

FEVlr: fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida

H-L: Hosmer Lemeshow

HR: hazard ratio

IC: insuficiencia cardiaca

IDI: integrated discrimination improvement index

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

MLHF: Minnesota Living with Heart Failure

NYHA: New York Heart Association

NRI: net reclassification improvement index

RI: rango intercuartílico

TRC: terapia de resincronización cardiaca

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Abreviaturas.....6

Resumen.....12-17

Introducción.....18-55

1. El problema de la insuficiencia cardiaca

1.1 Definición

1.2 Diagnóstico

1.3 Clasificación

1.4 Epidemiología e impacto pronóstico

1.5 Mecanismos fisiopatológicos implicados

1.6 Presentación clínica

2. Importancia pronóstica de la congestión

2.1 Signos clínicos de congestión

2.2 Biomarcadores de congestión

- Definición y criterios de un biomarcador
- Marcadores circulantes
- Marcadores de imagen
- Presiones endocavitarias o marcadores ofrecidos por dispositivos de medida de la impedancia torácica

3. Ecografía pulmonar

3.1 Breve historia y fundamentos de la técnica

3.2 Patrones normales y patológicos

3.3 Detección de la congestión pulmonar por ecografía

3.4 Aplicaciones clínicas

- Diagnóstico diferencial de la disnea en Urgencias
- Seguimiento de los pacientes con IC
- Otros usos

4. Justificación del proyecto de tesis: estudios LUS HF I y II

Hipótesis.....	56-59
-----------------------	--------------

Objetivos.....	60-65
-----------------------	--------------

A. Estudio LUS-HF I

1. Principal

2. Secundarios

2.1 De eficacia

2.2 De seguridad

2.3 De factibilidad del protocolo

2.4 Relación entre el número de líneas B y otros parámetros de congestión

2.5 Papel pronóstico del número de líneas B

B. Estudio LUS-HF II

1. Principal

2. Secundarios

Métodos.....	66-83
---------------------	--------------

A. Estudio LUS-HF I

B. Estudio LUS-HF II

Resultados.....	84-125
------------------------	---------------

A. Estudio LUS-HF I

1. Características basales de la población de estudio

1.1. Diagrama de flujo

1.2. Características clínicas y comorbilidades

1.3. Historia previa de insuficiencia cardiaca

- 1.4. Características del ingreso hospitalario
- 1.5. Exploración física, clase funcional y calidad de vida al alta
- 1.6. Pruebas complementarias al alta
- 1.7. Tratamiento farmacológico al alta

2. Objetivo principal

3. Objetivos específicos

- 3.1. Objetivos de eficacia
- 3.2. Objetivos de seguridad
- 3.3. Evaluación de la factibilidad del protocolo
- 3.4. Relación entre el número de líneas B y otros parámetros de congestión
- 3.5. Papel pronóstico del número de líneas B

B. Estudio LUS-HF II

1. Características basales de la población de estudio
2. Objetivos principales
3. Objetivos secundarios

Discusión.....126-143

1. Principales aportaciones del proyecto de tesis
2. Estudio LUS-HF I
3. Estudio LUS-HF II

Conclusiones.....144-147

Líneas futuras.....148-151

Bibliografía.....152-165

Anexos.....166-178

RESUMEN

Aplicación de la ecografía pulmonar a la valoración clínica de los pacientes con insuficiencia cardiaca

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es un problema de salud de primer orden marcado por una elevada tasa de ingresos hospitalarios. La congestión es una de las principales causas de tales hospitalizaciones, y su detección constituye un reto clínico. Las líneas B en el estudio ecográfico pulmonar han mostrado una buena correlación con el agua extravascular pulmonar y constituyen un potente predictor de mortalidad y reingreso. Sin embargo, se desconoce si su monitorización pudiera resultar útil para guiar el tratamiento y modificar el pronóstico de la IC.

Hipótesis

El seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca guiado por ecografía pulmonar es seguro y reducirá la tasa de descompensaciones después de un ingreso hospitalario. El número de líneas B se correlacionará con otros parámetros de congestión y será un marcador pronóstico por sí solo.

Métodos

Estudio LUS-HF I. Ensayo clínico aleatorizado, unicéntrico y simple ciego. Los pacientes se incluyeron el día del alta tras un ingreso por IC y se aleatorizaron a un grupo de seguimiento convencional o a un grupo experimental de seguimiento con ecografía pulmonar. Se realizaron visitas de seguimiento a los 15 días, 1,3 y 6 meses. En todos los pacientes se realizó ecografía pulmonar, pero solo en el caso del grupo experimental se le comunicaba el resultado al médico tratante. El objetivo principal fue un evento combinado de visita urgente u hospitalización por empeoramiento de la IC o muerte por cualquier causa a 6 meses.

Estudio LUS-HF II. Estudio de correlación entre las presiones endocavitarias medidas mediante cateterismo derecho y el número de líneas B, en situación basal y tras un test vasodilatador o de reactividad.

Resultados

Estudio LUS-HF I. Desde el 10 de noviembre de 2016 hasta el 19 de junio de 2018 se incluyeron 123 pacientes, 61 en el grupo experimental y 62 en el grupo control. El evento combinado ocurrió en el 40% de los pacientes del grupo control y en el 23% del grupo experimental, lo que supuso una hazard ratio de 0.518 (intervalo de confianza del 95%, 0.268-0.998, $p=0.049$) y un número de pacientes necesario a tratar de 5 para evitar un evento. La reducción de eventos se debió principalmente a una reducción de las visitas urgentes. El seguimiento con ecografía pulmonar fue seguro sin aumentar el ingreso por hipotensión, diselectrolitemias o insuficiencia renal respecto al grupo control. Además, el número de líneas B se correlacionó de forma significativa con la mayoría de los marcadores de congestión y mejoró la predicción pronóstica de puntuaciones de riesgo validadas en IC.

Estudio LUS-HF II. El número de líneas B presentó una buena correlación con las presiones endocavitarias, especialmente con la presión pulmonar diastólica y el capilar. No se observó un descenso relevante del número de líneas B tras el test vasodilatador pero sí un aumento significativo tras un test de reactividad, con una elevada correlación con el aumento de la presión capilar pulmonar.

Conclusiones

Una estrategia de tratamiento guiado por ecografía pulmonar mejoró el pronóstico a 6 meses de los pacientes ingresados por IC. El número de líneas B se correlacionó con otros parámetros de congestión, especialmente con las presiones endocavitarias, y su adición a la escalas de riesgo validadas en IC mejoró su predicción pronóstica. Su carácter no invasivo, fácil aprendizaje y bajo coste apoyan su incorporación al seguimiento de los pacientes con IC.

Lung ultrasound in heart failure

Aims

Pulmonary congestion is the most important cause of hospitalizations in patients with heart failure (HF) and is therefore a primary goal of therapy. However, clinical assessment of pulmonary congestion is often limited by the low sensitivity and specificity of physical examination. Lung ultrasound (LUS) is a useful tool to assess subclinical pulmonary congestion and to stratify the prognosis of patients with HF. The aim of our study was to evaluate whether a LUS-guided follow-up protocol improves the outcomes of patients with HF.

Hypothesis

A LUS-guided treatment is superior to the standard of care in ambulatory patients after hospitalisation for HF during a 6-month follow-up. The number of B-lines will be correlated with other markers of congestion and will be a potent prognostic marker.

Methods

LUS-HF I study. This is a single-blind, randomized clinical trial. Patients admitted for HF were allocated at discharge to either a) standard follow-up, or b) LUS-guided follow-up. The primary end-point was a composite of urgent visit, hospitalisation for worsening HF, or death during a 6 month follow-up. Visits were scheduled at 15, 30, 90, and 180 days after discharge. Treating physicians were encouraged to modify diuretic therapy in accordance with the number of B-lines recorded by LUS in the LUS-guided group.

LUS-HF II Study. The aim was to assess the correlation between the number of B-lines and intracardiac pressures measured during a right heart catheterization.

Results

LUS-HF I Study. From November 2016 to June 2018, we randomized 123 patients admitted for HF, 62 to the standard follow-up and 61 to the LUS-guided follow-up. The LUS-guided strategy had a hazard ratio of 0.518 (95% CI, 0.268-0.998, $p=0.049$) for the primary outcome, mainly due to a decrease in the number of urgent visits for worsening HF. The number of patients needed to treat to avoid an event was 5. Safety parameters were similar in the two groups. Moreover, the number of B-lines had a good correlation with other markers of congestion and improved the prognostic performance of validated risk scores in HF.

LUS-HF II Study. The number of B-lines had a good correlation with intracardiac pressures, especially with the diastolic and wedge (PCWP) pulmonary pressures. Despite a reduction in the PCWP pressure with a vasodilatory challenge the number of B-lines was relatively constant. On the other hand, an increase of the number of B-lines was observed simultaneously to an increase in the PCWP.

Conclusions

Tailored LUS-guided diuretic treatment of pulmonary congestion reduced the number of decompensations in patients with HF. The number of B-lines had a good correlation with other markers of congestion and improved the prognostic performance of validated risk scores in HF. LUS is a non-invasive, safe, and easy-to-use technique with potential clinical applicability to guide pulmonary congestion treatment in patients with HF.

INTRODUCCIÓN

1. El problema de la insuficiencia cardiaca

1.1. Definición

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome caracterizado por síntomas y signos ocasionados por un corazón con anomalías funcionales o estructurales que es incapaz de bombear la sangre necesaria para proporcionar los recursos metabólicos al organismo, o bien lo hace a expensas de unas presiones de llenado anormalmente elevadas (1).

1.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la IC se basa en tres pilares: anamnesis, exploración física y pruebas complementarias como el ecocardiograma y/o la determinación de péptidos natriuréticos (**figura 1**) (2).

Siempre es necesario elaborar una historia clínica detallada. La IC es poco común en un sujeto sin historia clínica relevante, mientras que ciertas características, como el antecedente de un infarto de miocardio, aumentan considerablemente la probabilidad de IC en un paciente con síntomas y signos compatibles.

La concentración plasmática de péptidos natriuréticos puede emplearse como prueba diagnóstica inicial, especialmente en un contexto no agudo cuando no se dispone inmediatamente de un ecocardiograma. La elevación de péptidos natriuréticos ayuda a establecer un diagnóstico inicial para identificar a los pacientes que requieren pruebas cardiacas adicionales. Igualmente, los pacientes con concentraciones inferiores al valor de corte no requieren ecocardiografía y deberían considerarse otras causas para el origen de los síntomas dado su elevado valor predictivo negativo. Estos puntos de corte varían según la edad del sujeto y de si la presentación clínica es aguda o no.

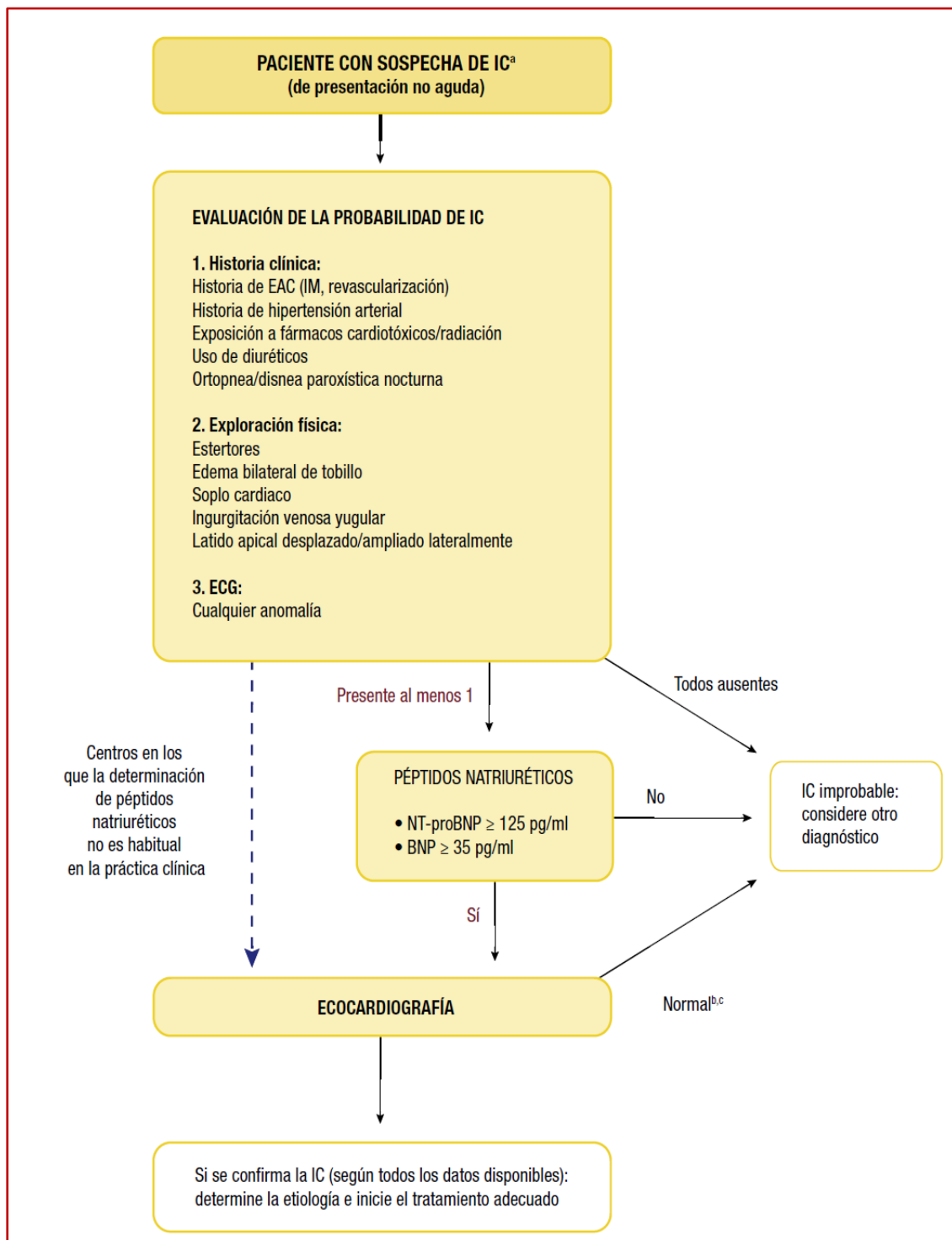
Un electrocardiograma (ECG) anormal aumenta la probabilidad del diagnóstico de IC, pero esta prueba tiene una especificidad baja. Algunas anomalías en el ECG

dan información sobre la etiología (p. ej., infarto de miocardio) y algunos hallazgos electrocardiográficos pueden proporcionar indicaciones para el tratamiento (p. ej., anticoagulación para la fibrilación auricular, marcapasos para la bradicardia...). La IC es poco probable en pacientes con un ECG completamente normal. Por lo tanto, se recomienda el uso sistemático del ECG fundamentalmente para descartar el diagnóstico de IC.

El ecocardiograma es la prueba más útil y disponible para establecer el diagnóstico en pacientes con sospecha de IC. Esta técnica proporciona información inmediata sobre el volumen de las cámaras cardíacas, la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (VI), el grosor de las paredes ventriculares, la morfología y función valvular y una estimación indirecta de las cifras de presión en la arteria pulmonar.

La información obtenida con la historia clínica, exploración física y con las exploraciones complementarias antes mencionadas permitirá establecer un diagnóstico inicial y un plan de tratamiento para la mayoría de los pacientes. Generalmente, solo se requieren otras pruebas de imagen avanzada o cateterismo invasivo en caso de que el diagnóstico sea incierto o para progresar en el estudio etiológico de la IC (2).

Figura 1: Algoritmo diagnóstico para la sospecha de IC de presentación no aguda



Fuente: adaptado de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2016 (2)

a: paciente que presenta síntomas típicos de IC (véase más adelante pág.35 presentación clínica de la IC).

b: volumen y funciones ventricular y auricular normales.

c: considerar otras causas para la elevación de péptidos natriuréticos.

1.3. Clasificación

Según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología, publicada en 2016, recoge una nueva clasificación de la IC en función de la FEVI, considerando tres categorías: IC con FEVI reducida (FEVlr), IC con FEVI intermedia o moderadamente reducida (FEVImr), IC con FEVI preservada (FEVlp) (2). En la **tabla 1** se resumen los criterios diagnósticos según dicha propuesta.

Tabla 1: Clasificación y criterios diagnósticos de la IC

Criterios	IC con FEVlr	IC con FEVImr	IC con FEVlp
1	Síntomas +/- signos	Síntomas +/- signos	Síntomas +/- signos
2	FEVI<40%	FEVI 40-49%	FEVI≥50%
3	No es necesario un tercer criterio para esta categoría	Elevación de péptidos natriuréticos (BNP>35pg/ml o NTproBNP>125pg/ml) y Al menos un criterio adicional: anomalía estructural (hipertrofia ventricular, dilatación auricular izquierda); disfunción diastólica	

Fuente: adaptado de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2016 (2)

Según la capacidad funcional

La clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) se ha empleado para describir la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio, independientemente de la FEVI (**tabla 2**). A pesar de que hay una relación clara entre la gravedad de los síntomas y la supervivencia, los pacientes con síntomas leves pueden tener un tener un riesgo no despreciable de hospitalización y muerte (3).

Tabla 2: Clasificación funcional de la New York Heart Association basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física

Clase I	Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga o palpitaciones
Clase II	Leve limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Cómodo en reposo pero una actividad menor que la ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase IV	Incapacidad de llevar a cabo cualquier actividad física sin sentir molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física, aumenta la sensación de malestar

Fuente: adaptado de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2016 (2)

1.4. Epidemiología e impacto pronóstico

Prevalencia

La IC supone un problema de salud pública de primera magnitud y es considerada hoy en día como una auténtica epidemia (4–6). Se estima que en los países desarrollados la padece aproximadamente un 2% de la población adulta. Su prevalencia aumenta con la edad, siendo inferior al 1% antes de los 40 años y duplicándose en cada década de la vida hasta superar el 8% entre los mayores de 75 años (7). Según los estudios más recientes, la prevalencia de IC en España se situaría entre el 4,7 y el 6,8% (8–10).

Incidencia

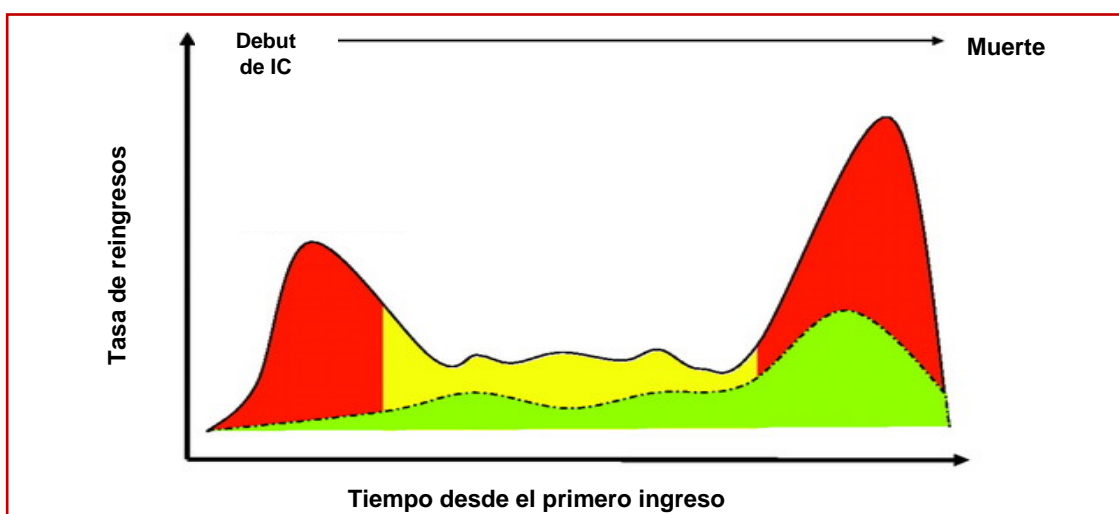
En cuanto a la incidencia de la IC, un estudio realizado en Puerto Real (Cádiz) mostró su aumento en los últimos años, pasando de 2.96/1000 personas-año en 2000 a 3.90/1000 personas-año 2007 (8). Este hecho podría explicarse por un envejecimiento de la población y por la mayor eficacia del tratamiento de la cardiopatía

isquémica y el mejor control de los factores de riesgo como la presión arterial, que habrían conseguido reducir su mortalidad a expensas de un aumento de la IC entre los supervivientes. Siguiendo la misma línea argumental, un estudio reciente realizado en Reino Unido justifica el aumento del 12% en el número de casos incidentes de IC entre 2002 y 2014 por el envejecimiento de la población (11).

Impacto pronóstico

La IC se caracteriza por frecuentes descompensaciones que requieren, en la mayoría de los casos, una hospitalización. Se estima que hasta el 30% de las rehospitalizaciones ocurre tras el diagnóstico y el 50% en la fase final de la enfermedad (12) (**figura 2**). En España, la IC supone la primera causa de ingreso entre las personas mayores de 65 años (13). Según la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria del Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2016 se produjeron 126 175 altas hospitalarias por IC, lo que supone el 2.6% del total, registrándose un incremento exponencial en los últimos años (mayor al 40% desde el año 2004) (14). A pesar de los esfuerzos en mejorar el tratamiento y seguimiento de la IC, algunos estudios apuntan que hasta un 50% de los pacientes serán rehospitalizados en los primeros seis meses tras un ingreso y un 24% de ellos durante los primeros 30 días (15–17).

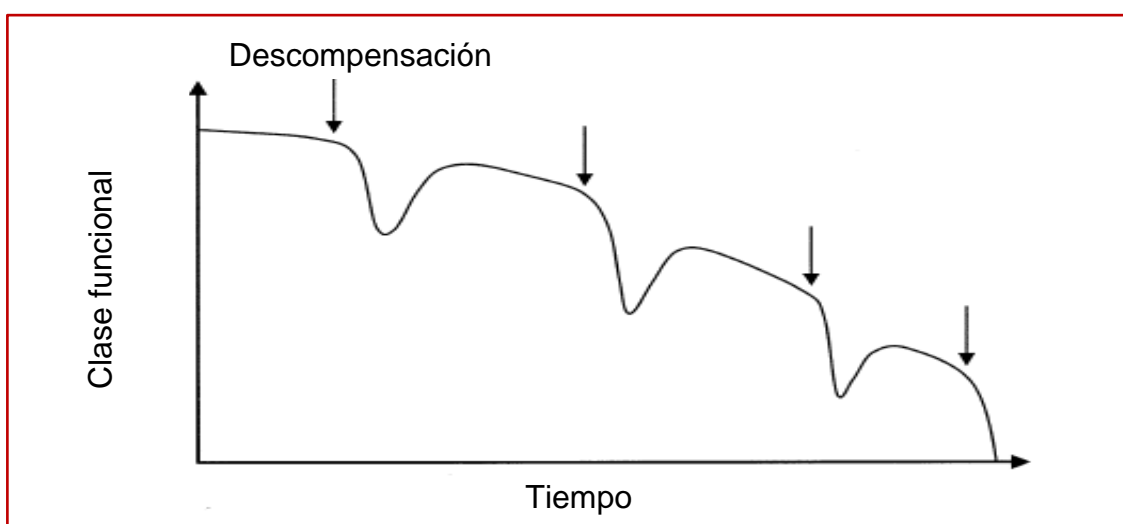
Figura 2: Riesgo de rehospitalización después de un primer ingreso por IC



Fuente: adaptado con permiso de Desay y cols. (2). IC: insuficiencia cardíaca

Cada una de las descompensaciones conlleva una merma en la calidad de vida del paciente y un deterioro funcional del que no llega a recuperarse completamente, como muestra este esquema clásico de Gheorgiade y colaboradores (18) (**figura 3**).

Figura 3: Deterioro funcional tras cada descompensación en un paciente con IC



Fuente: adaptado con permiso de Gheorgiade y cols (18)

Además del impacto negativo sobre la salud del paciente, los reingresos suponen una importante sobrecarga económica. Se estiman unos costes anuales en España de 2.270 millones de euros (19), que aumentarán de forma importante en los próximos años. En Estados Unidos la estimación del aumento del coste para 2030 es del 127% (20).

Por otro lado, la IC es la cuarta causa de muerte cardiovascular. Aunque se aprecia un ligero descenso en los últimos años, con una tasa bruta que ha pasado de 46 casos por 100.000 habitantes en 2000 a 41 casos por 100.000 habitantes en 2017 (13,21), el pronóstico sigue siendo comparable al de las neoplasias más prevalentes.

La mortalidad asociada a los ingresos es elevada. En nuestro país se sitúa entre el 6.4 y el 11%, mayor en la población de edad más avanzada (22,23). Además, tras un ingreso hay un periodo de gran vulnerabilidad ascendiendo la mortalidad hasta el 46% en los siguientes 18 meses tras el alta (23).

1.5. Mecanismos fisiopatológicos implicados

La IC es la fase final en la que convergen un gran número de patologías. Lo que conocemos de su compleja fisiopatología ha sido gracias a la aportación de las diferentes teorías y modelos que se han ido elaborando a lo largo del último siglo.

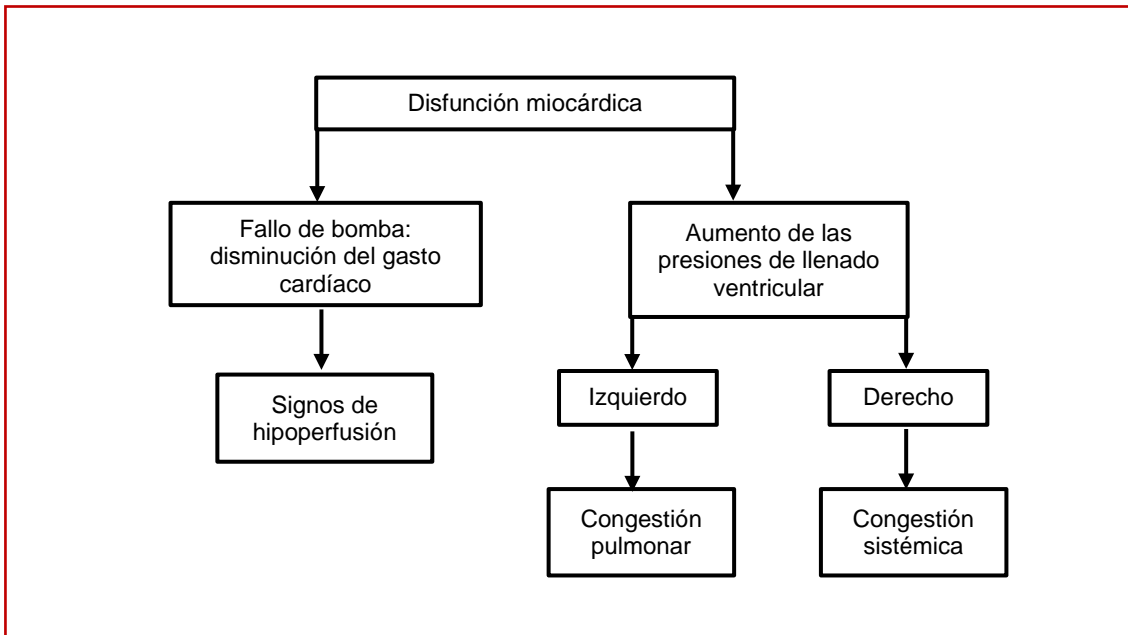
Teoría cardiorrenal

A mediados del siglo pasado la principal teoría vigente era la denominada “cardiorrenal”, que hacía hincapié en la importancia de la congestión como principal causa de los síntomas. Así, una disminución en el volumen sanguíneo circulante provocaba en el sistema renal una retención hidrosalina compensatoria y, finalmente, una acumulación de líquidos tanto a nivel pulmonar como a nivel sistémico. Esta teoría justifica el uso de los diuréticos como tratamiento *princeps*, con un alivio sintomático, pero incapaz de frenar el curso progresivo de la enfermedad (1,24).

Teoría hemodinámica o cardiocirculatoria

Hacia la década de los años 1970, con el desarrollo e implantación del cateterismo cardíaco como elemento diagnóstico, se abogó por la “teoría hemodinámica o cardiocirculatoria” que consideraba la IC como el resultado de un fallo en la función de bomba del corazón. La **figura 4** resume los principales aspectos de este paradigma que es capaz de explicar cómo aparecen los síntomas y signos de hipoperfusión por una disminución del gasto cardíaco y los principales signos congestivos por un aumento retrógrado de las presiones que favorece el acúmulo de líquidos tanto a nivel pulmonar como sistémico (24).

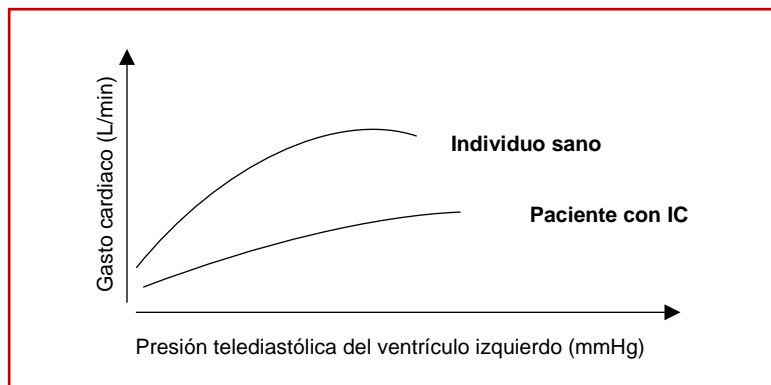
Figura 4: Esquema de la teoría hemodinámica de la IC



Fuente: adaptado de Kemp y cols. (24)

La ley de Frank-Starling establece una relación entre el gasto cardíaco y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. En un individuo sano el aumento de dicho volumen se traduce en un aumento del gasto cardíaco con apenas efecto en el aumento de las presiones. Sin embargo, como muestra la **figura 5**, en un corazón con IC, el aumento del volumen apenas se traduce en un aumento del gasto cardíaco, pero sí en un gran aumento de la presión telediastólica responsable de la congestión.

Figura 5: Ley de Frank Starling



Fuente: adaptado de Kemp, y cols (24). IC: insuficiencia cardíaca

De la “teoría hemodinámica” surgió el tratamiento con fármacos inotrópicos y vasodilatadores intravenosos que han demostrado una mejoría hemodinámica sin mejorar el pronóstico a largo plazo de los pacientes con IC (25).

Merece la pena que nos detengamos en las aportaciones que esta teoría hemodinámica ha hecho a la comprensión de la congestión pulmonar, consecuencia de la acumulación del líquido en los pulmones. Su aparición es a menudo gradual: se produce primero en la región hilar, posteriormente llena el espacio intersticial y si progresa, acaba “inundando” los alveolos provocando el edema pulmonar. El mecanismo inicial que lo promueve es la elevación de la presión de llenado del ventrículo izquierdo que conduce a una hipertensión venosa pulmonar (26). Tradicionalmente se ha explicado el edema pulmonar como el resultado de un desequilibrio entre las fuerzas que ocasionan la entrada de líquido en los alveolos y los mecanismos para su drenaje. La filtración de líquido a través de la pared de los capilares pulmonares se describe con la ecuación de Starling (27):

$$J_v = L_p S [(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

J_v : tasa de filtración transcápilar neta

L_p : conductividad hidráulica de la barrera

S : superficie de la barrera

P_c : presión hidrostática capilar pulmonar

P_i : presión hidrostática intersticial

π_c : presión oncótica coloidal del plasma capilar

π_i : presión oncótica del líquido intersticial

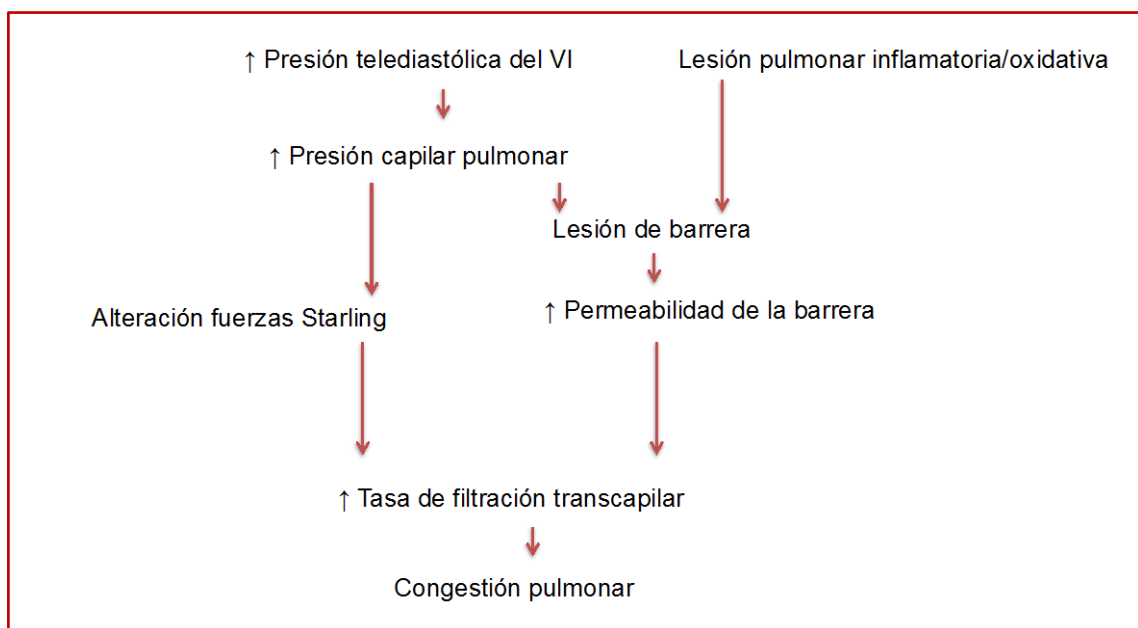
σ : media del coeficiente de reflejo osmótico de la barrera

De forma sencilla, la tasa de filtración (J_v) depende de la diferencia entre la presión hidrostática que representa la fuerza de salida del líquido del compartimento ($P_c - P_i$) y la presión oncótica que representa la fuerza que mantiene el líquido en el compartimento ($\pi_c - \pi_i$). De esta simplificación nace la clasificación tradicional que diferencia el edema cardiogénico o hidrostático causado por un aumento de la presión hidrostática capilar y el edema no cardiogénico que se caracteriza por la lesión de la barrera alveolocapilar, con una fuga de líquido rico en proteínas hacia el intersticio y alveolos.

Sin embargo, en la actualidad, se conoce que tanto el aumento mantenido de la presión hidrostática capilar como los mecanismos inflamatorios y oxidativos implicados en la IC causan lesiones en la barrera alveolocapilar aumentando su permeabilidad. Este hecho explica que el análisis del líquido de recubrimiento alveolar en pacientes con edema agudo de pulmón muestre una concentración de proteínas que aumenta a casi el doble con respecto al valor basal (28).

La **figura 6** muestra el componente hidrostático y de lesión de barrera que intervienen en la aparición de la congestión pulmonar.

Figura 6: Mecanismos implicados en la congestión pulmonar



Fuente: adaptado de Pappas y cols (26). VI: ventrículo izquierdo

Teoría neurohormonal

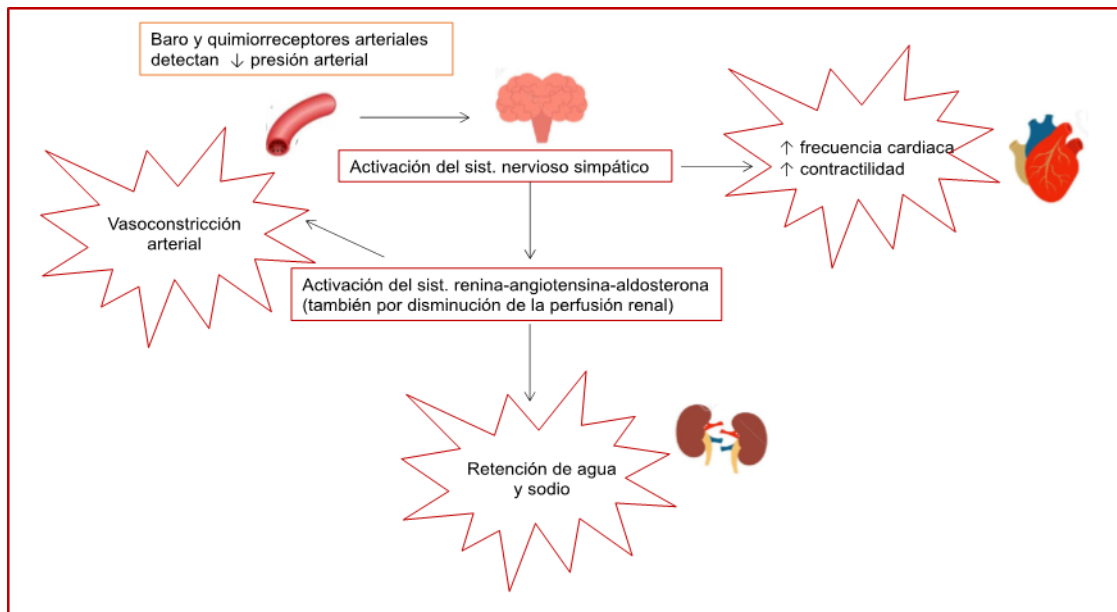
Posteriormente, hacia los años 1990 cobró fuerza la “teoría neurohormonal” que explicaba cómo la IC progresaba inexorablemente debido a la aparición de unos mecanismos inicialmente compensatorios, pero con efectos deletéreos posteriores que propician un remodelado miocárdico desfavorable perpetuando los síntomas.

Estos mecanismos se desencadenan como respuesta a un descenso de la presión arterial que es detectada por los baro y quimiorreceptores arteriales que activan el sistema nervioso simpático. La activación de este sistema tiene dos consecuencias fundamentales: 1) el aumento de la contractilidad y frecuencia cardíaca (con el fin de aumentar el gasto cardíaco) y 2) la vasoconstricción arterial y aumento de la resistencia periférica (para asegurar la perfusión sistémica distal). La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona está estrechamente ligada al sistema nervioso simpático y provoca la retención de agua y sodio a nivel renal y la vasoconstricción periférica buscando un aumento de la presión arterial y un aumento del retorno venoso que ayude a aumentar el gasto cardíaco (**figura 7**).

Tanto la activación del sistema nervioso simpático como el sistema renina-angiotensina-aldosterona que pretenden restituir el gasto cardíaco normal, a la larga ejercen efectos perniciosos al favorecer la fibrosis miocárdica, la aparición de la congestión clínica y el daño renal.

De la teoría neurohormonal surgieron los tratamientos con fármacos betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) y los antagonistas de la aldosterona que, además de un alivio sintomático aportan una mejoría pronóstica a los pacientes con IC (29–31).

Figura 7: Resumen de la teoría neurohormonal con la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina aldosterona



Fuente: adaptado de Braunwald: Tratado de cardiología(1)

Por último, en esta compleja red neurohormonal, se encuentran los péptidos natriuréticos que tienen un papel fundamental e igualmente compensador. La familia de los péptidos natriuréticos comprende al menos 5 subtipos: el péptido natriurético atrial (tipo A), el péptido natriurético cerebral (BNP, del inglés “*brain natriuretic peptide*” o tipo B), y los tipos C, D y V. Los más conocidos desde el punto de vista fisiopatológico son el péptido natriurético atrial y el BNP. Ambos se liberan ante situaciones de estrés sobre la pared auricular o ventricular, desencadenadas por estímulos como la sobrecarga de volumen o presión. Su vida media es variable, debido en parte a la degradación rápida por la enzima neprilisina, y producen una pléyade de acciones sobre el riñón y los sistemas vascular y simpático que se traducen en un aumento de la diuresis y de la natriuresis efectiva.

Recientemente la aparición del sacubitrilo, un inhibidor de la neprilisina combinado con valsartan (ARAII), ha revolucionado el tratamiento de la IC con FEVlr añadiendo en este caso la estimulación de un mecanismo compensador a los clásicos

fármacos dirigidos exclusivamente a la supresión del sistema simpático y renina-angiotensina-aldosterona (32).

Teoría inflamatoria y estrés oxidativo

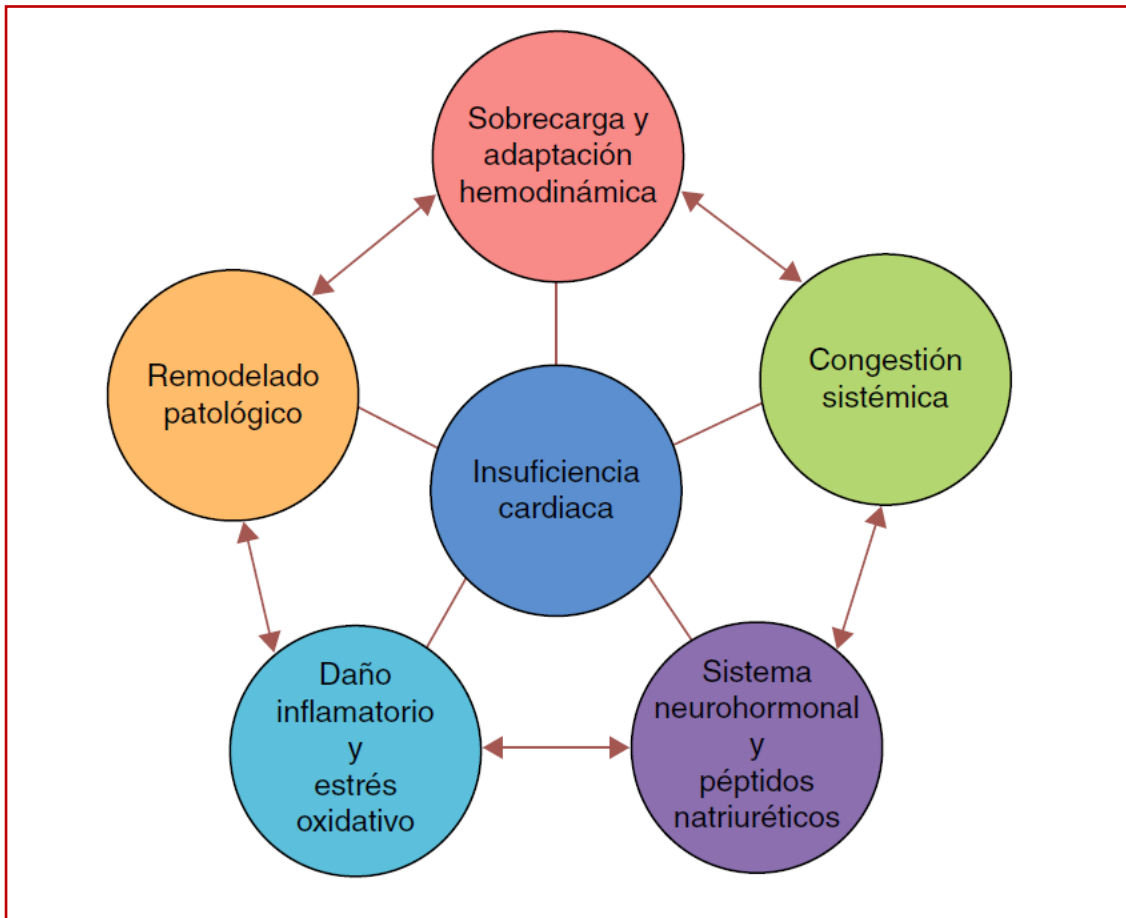
La cronificación de la IC y la afectación simultánea de otros órganos activan la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, que contribuyen a la fisiopatología de la IC (33). La proteína C reactiva fue la primera molécula inflamatoria que se relacionó con la IC. Posteriormente, se han ido implicando otras moléculas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral y algunas interleucinas (principalmente IL-1, IL6 e IL-18), que actuarían a nivel del miocardiocito, activando mecanismos de apoptosis y necrosis (34,35).

El estado inflamatorio sistémico se acompaña de un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno y de una disminución en los sistemas de detoxificación (“scavengers”) de radicales libres, como la glutatión peroxidasa (36). Una consecuencia importante del estado inflamatorio mantenido es la reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), potente agente vasodilatador. Además, el exceso de especies reactivas de oxígeno y la disminución de NO favorecen la aparición de un fenotipo profibrótico, que intensifica la necrosis miocárdica y favorece el remodelado (37). El resultado es un círculo vicioso por el que se perpetúan las alteraciones hemodinámicas y neurohormonales, con efectos perjudiciales para el propio corazón y la consecuente progresión de la IC (**figura 8**).

Perspectivas futuras

En la actualidad, muchos esfuerzos se concentran en ampliar el modelo con nuevos conocimientos desde el campo de la genética o la biología molecular que seguro abrirán la puerta a nuevas dianas terapéuticas (38).

Figura 8: Mecanismos involucrados en la fisiopatología de la IC



Fuente: reproducido con permiso de Sánchez-Marteles y cols. (39)

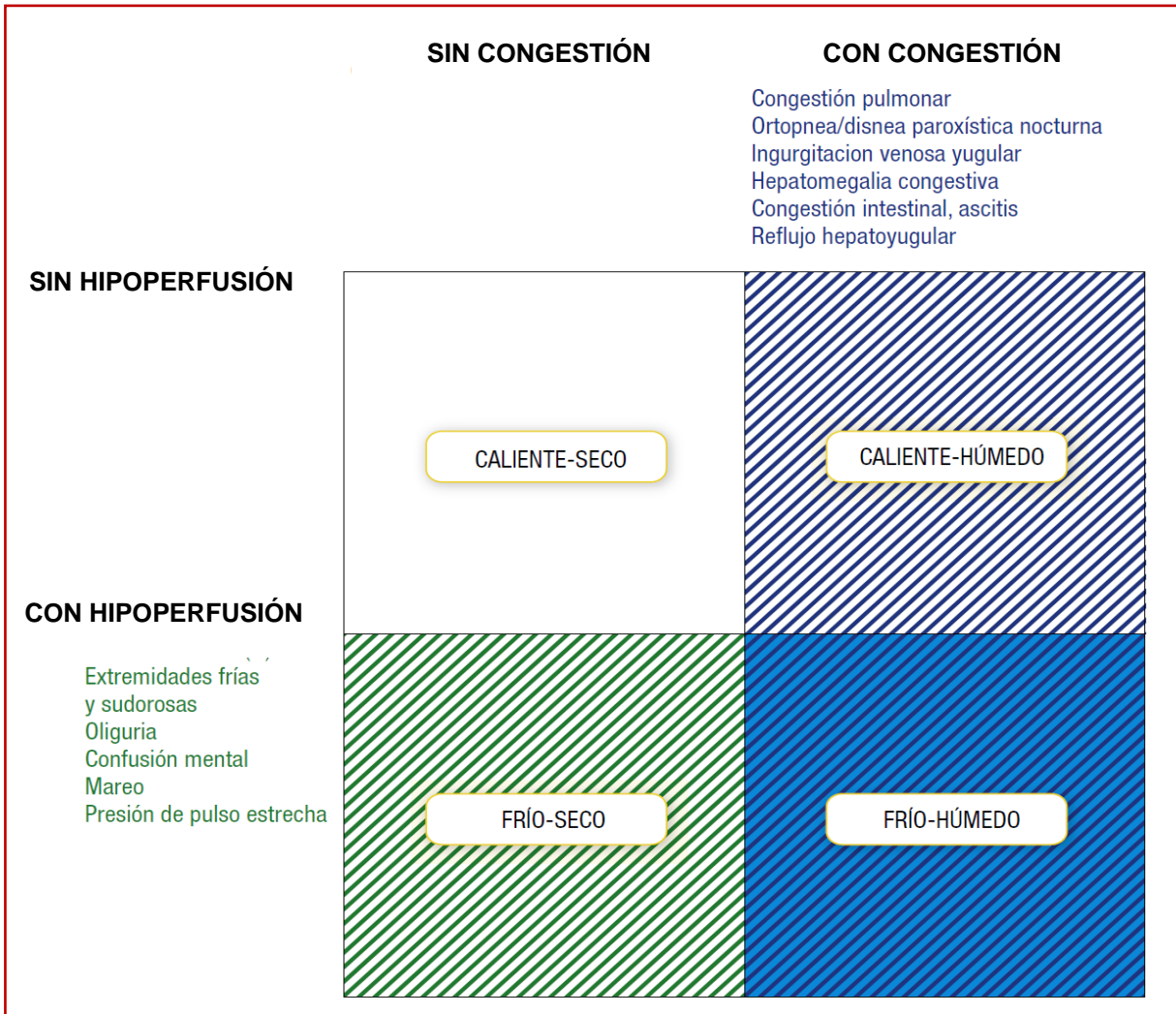
1.6. Presentación clínica de la IC

Podemos clasificar la IC según los síntomas y signos que predominen en la exploración física. Los atribuibles al fallo del ventrículo izquierdo son la ortopnea, la disnea paroxística nocturna, los estertores pulmonares (bilaterales), y la intolerancia al ejercicio. Los signos de fallo del ventrículo derecho son la ingurgitación venosa yugular, el edema periférico (bilateral), la hepatomegalia congestiva, el reflujo hepatoyugular, la ascitis, y los síntomas de congestión intestinal.

Los signos de hipoperfusión más frecuentes son la hipotensión arterial, la frialdad de partes acras, la oliguria y la confusión mental. La clasificación según la exploración a pie de cama permite identificar cuatro grupos de pacientes (**figura 9**), puede ser útil para guiar la fase inicial del tratamiento y además aporta información pronóstica (40).

Según los registros multicéntricos más recientes como el EuroHeart Survey II, la forma de presentación más habitual durante una hospitalización es la congestión, mucho más frecuente que la presentación en forma de hipoperfusión (shock cardiogénico) que no alcanza el 4% (41). En un estudio de Formiga y colaboradores, la presentación clínica más frecuente fue en forma de disnea y/o crepitantes en el 96% de los pacientes y de edemas en el 53% (42).

Figura 9: Perfil clínico de los pacientes con IC según su exploración física inicial



Fuente: adaptado de Nohria y cols (40) y la guía de la Sociedad Europea de Cardiología 2016 (2)

2. Importancia pronóstica de la congestión

La estimación del pronóstico ayuda a los pacientes, sus familias y médicos a tomar decisiones sobre el tipo y la planificación de los tratamientos. Se han identificado numerosos marcadores pronósticos de muerte y hospitalización por IC. Sin embargo, su aplicación clínica es limitada y la estratificación precisa del riesgo en la IC sigue siendo un reto.

2.1. Signos clínicos de congestión

La evaluación semiológica del paciente con IC basada en el estado de volumen (seco o húmedo) y en el estado de la perfusión tisular (caliente o frío), es útil para guiar la terapia inicial y para establecer el pronóstico al alta después del ingreso hospitalario (43). Sin embargo, se ha comprobado que el grado de concordancia interobservador entre los médicos para identificar estos perfiles puede ser deficiente (44).

Habitualmente se usan cuatro signos para evaluar la congestión: la ingurgitación venosa yugular, el reflujo hepatoyugular, los crepitantes y el edema periférico. En general, la precisión diagnóstica es mejor cuando se emplea una combinación de estos signos. La ingurgitación yugular proporciona la mejor estimación a pie de cama de la presión de llenado del ventrículo izquierdo (43). Drazner y colaboradores demostraron además que la presencia de ingurgitación yugular en pacientes con IC avanzada predice las hospitalizaciones por IC y la mortalidad por fallo de bomba después de ajustar otros marcadores de gravedad de la enfermedad (45). Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos signos pueden estar ausentes a pesar de unas presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas (46). El edema periférico no es sensible ni específico para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y tiene un valor predictivo bajo como variable aislada.

Por este motivo, se han desarrollado diferentes puntuaciones que pretenden realizar una evaluación semicuantitativa de la congestión (18,47) aunque el rendimiento de su aplicación en la práctica clínica habitual no ha sido bien estudiado (48). En un subestudio del EVEREST trial, la presencia de signos congestivos confirió un peor pronóstico a los pacientes tras un alta por IC. No obstante, aquéllos en los que éstos estaban ausentes continuaron teniendo una elevada tasa de reingreso a los 30 días (47). No es de extrañar, pues, que se estén investigando nuevos marcadores que complementen la información de la exploración física y permitan mejorar la estratificación del pronóstico de los pacientes.

2.2. Biomarcadores de congestión

Definición y evaluación de un biomarcador

Un marcador biológico o biomarcador es aplicable a cualquier característica que se pueda medir de forma objetiva y que permita evaluar un proceso biológico normal, un proceso patogénico o una respuesta farmacológica a intervenciones terapéuticas (49). Esta definición genérica engloba desde variantes genéticas a técnicas de imagen, así como sustancias que pueden determinarse en sangre y orina, siendo esta última acepción la más utilizada.

Según los autores Morrow y Lemos, un buen biomarcador debería reunir las siguientes características: 1) ser medible de forma precisa y reproducible a un coste razonable; 2) añadir información novedosa a la obtenida mediante el estudio clínico habitual; 3) ayudar en el manejo de los pacientes y en la toma de decisiones (50). Además, para poder evaluar la capacidad de predicción de un biomarcador no solo hay que basarse en la simple asociación entre el marcador y el evento, si no que debemos exigir que los análisis valoren con índices específicos los tres aspectos principales (**tabla 3**): discriminación, calibración y reclasificación (51).

Tabla 3: Medidas de rendimiento de un biomarcador utilizado como predictor pronóstico

ASPECTO	PARÁMETRO	CARACTERÍSTICAS
Discriminación	AUC estadístico C	Capacidad de predecir la ocurrencia o no de un evento
Calibración	Test de H-L	Cuánto se ajusta lo predicho a lo realmente ocurrido
Reclasificación	NRI IDI	Cambio en el sentido correcto en la predicción de riesgo cuando añadimos una nueva variable al modelo

Fuente: adaptado de Steyerberg y cols (51). AUC: área bajo la curva ROC, test de H-L: test de Hosmer Lemeshow, NRI: net reclassification improvement index IDI: integrated discrimination improvement index

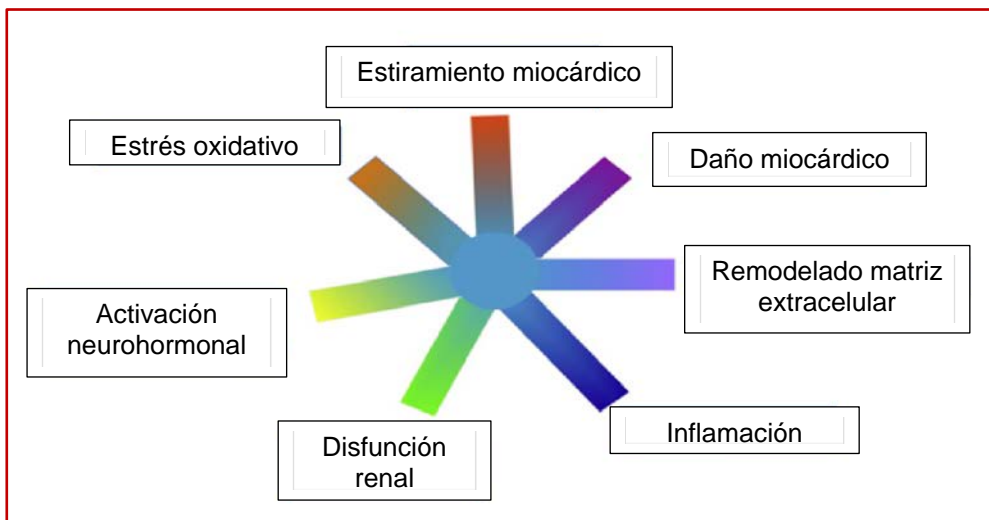
Biomarcadores de congestión en IC

Podemos clasificar los biomarcadores de congestión en IC en: biomarcadores circulantes, de imagen y los que ofrecen dispositivos de medida de impedancia o de presiones endocavitarias.

- **Marcadores circulantes**

Braunwald clasificó a los biomarcadores circulantes en la IC según la vía fisiopatológica en la que estaban implicados (**figura 10**) (52).

Figura 10: Clasificación de los biomarcadores circulantes



Fuente: adaptado con permiso de Braunwald y cols (52)

Los más estudiados y utilizados en la práctica habitual son los péptidos natriuréticos (53–56), que estarían dentro de la vía del estiramiento miocárdico. Como se ha mencionado anteriormente, estos biomarcadores han logrado posicionarse en las guías de práctica clínica como una parte fundamental del diagnóstico de la IC (2).

Existen marcadores clásicos de congestión que se determinan de forma rutinaria en la práctica clínica, como son la función renal o hepática. Otros pueden calcularse de forma relativamente fácil, como la hemoconcentración y han mostrado también su correlación con el pronóstico de los pacientes con IC (57–60). Además, se están estudiando nuevos marcadores, muchos de ellos con una estrecha correlación con los signos de congestión como el antígeno carbohidrato 125 (CA125) (61), la forma soluble del receptor supresor de la tumorigénesis (sST2) (62,63), u otros más novedosos como la forma soluble de la molécula de adhesión CD146 (sCD146) (64,65), que también están demostrando ser capaces de predecir eventos en pacientes con IC.

Algunos de estos biomarcadores se han utilizado para guiar el tratamiento. En este sentido, el más estudiado ha sido el NT-proBNP (66–71). Aunque ninguno de los grandes estudios realizados al respecto resultó positivo en cuanto a su objetivo primario, dos metanálisis sugieren que la terapia guiada por NT-proBNP podría reducir la mortalidad por cualquier causa, especialmente en pacientes menores de 75 años (72,73). Recientemente, el tratamiento guiado por CA125, ha sido utilizado con prometedores resultados en el seguimiento de pacientes ambulatorios con IC reduciendo el *endpoint* combinado de muerte o rehospitalización por IC (74).

- ***Marcadores de imagen***

La radiografía de tórax se encuentra en la primera línea en el estudio de la disnea en el área de urgencias. Sin embargo, ha demostrado tener una baja sensibilidad para el diagnóstico de la IC (75,76). En cuanto al ecocardiograma, sus ventajas (facilidad de acceso, posibilidad de realizarse a pie de cama, ausencia de

radiación) han hecho que en la actualidad sea uno de los tests *gold standard* para el diagnóstico de IC (2). Además, ofrece ventajas en el seguimiento ya que permite hacer una estimación de las presiones de llenado ventriculares siendo éstas un predictor pronóstico de reingreso (77). Sin embargo, para realizar dicha estimación no se suelen utilizar equipos a pie de cama, la duración de la exploración es mayor y requiere de un operador entrenado, lo que limita su realización de forma seriada.

En este sentido, la ecografía pulmonar se postula como una herramienta atractiva para valorar la congestión de los pacientes, pero su utilidad se revisará más adelante.

- ***Presiones endocavitarias o marcadores ofrecidos por dispositivos de medida de la impedancia torácica***

Las presiones endocavitarias medidas de forma invasiva, fundamentalmente la presión capilar pulmonar o la presión de aurícula derecha medidas de forma invasiva también han demostrado tener un impacto pronóstico en los pacientes con IC (78). Aunque el tratamiento guiado mediante un catéter de arteria pulmonar de Swan-Ganz durante un ingreso por IC no redujo las rehospitalizaciones en un seguimiento de seis meses (79), hay evidencia de que la monitorización de las presiones endocavitarias de forma ambulatoria mediante el dispositivo implantable CardioMEMS™ permite reducir los reingresos independientemente de la FEVI de los pacientes (80,81).

Del mismo modo, los cambios en la congestión pulmonar se pueden valorar midiendo las variaciones en la impedancia torácica que se correlacionan con un aumento del riesgo de descompensación (82) y su uso en el seguimiento podría reducir las hospitalizaciones por IC (83).

3. Ecografía pulmonar

3.1. Breve revisión de la historia de la ecografía pulmonar y sus fundamentos

Tradicionalmente se había creído que la ecografía no era una técnica adecuada para el estudio del parénquima pulmonar ya que los ultrasonidos se propagan mal en el aire. Sin embargo, en los años 80 y en el contexto del paciente crítico, surgieron las primeras comunicaciones de casos clínicos de neumotórax o síndrome del distrés respiratorio del adulto diagnosticados mediante ecografía pulmonar (84). En el caso del neumotórax se observó que el movimiento pleural o *sliding* se perdía cuando se interponía aire entre ambas pleuras. También aparecieron las primeras descripciones de artefactos ecográficos verticales como “colas de cometa” inicialmente visualizados en pacientes heridos de bala, en los que el proyectil insertado en el órgano producía esa peculiar imagen (85). Más adelante, este mismo patrón se asoció a pacientes con síndrome del distrés respiratorio del adulto.

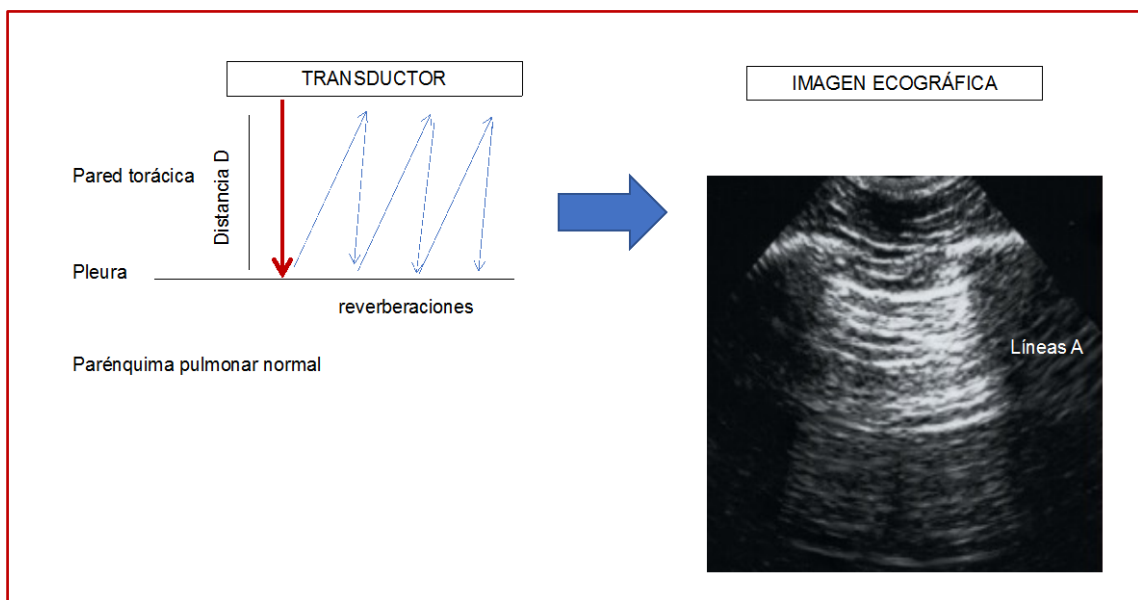
Tras afianzarse en el paciente crítico, la ecografía pulmonar ha sido utilizada para el diagnóstico diferencial de la disnea en Urgencias y más recientemente en el paciente con IC.

Principios básicos y concepto de ventana acústica

La ecografía pulmonar se basa en los principios generales de la ecografía tan ampliamente utilizada en la medicina actual. Un transductor emite un breve pulso de sonido de alta frecuencia que se propaga a través de los tejidos y se va atenuando en función de la impedancia acústica de las estructuras que atraviesa. Parte de este haz se refleja de vuelta hacia el transductor cuando existe un cambio en la impedancia de los tejidos. A través de las señales recibidas por el transductor se van creando las imágenes de las diferentes estructuras (**figura 11**).

El problema en la ecografía pulmonar es que los ultrasonidos penetran mal en el aire, donde tienen una velocidad de tan solo 300 metros por segundo en comparación con los 1450 metros por segundo que tienen en la grasa. De este modo, cuando un haz de ultrasonidos atraviesa la pared torácica, el cambio de la impedancia al llegar al pulmón aireado es tan grande que prácticamente es reflejado de forma completa impidiendo que tengamos una imagen real del parénquima pulmonar. Aparecen entonces unos artefactos de reverberación, las líneas A, que representan la línea pleural reflejada varias veces a una distancia similar (86).

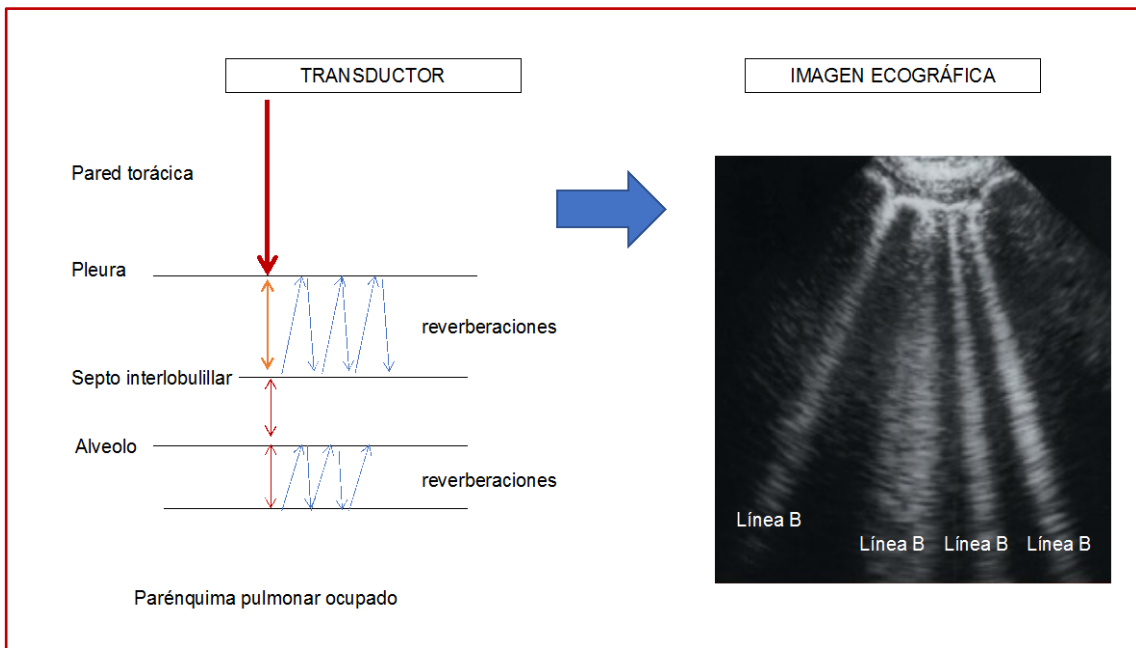
Figura 11: Formación de las líneas A en ecografía pulmonar



Fuente: adaptado de Bluthgen y cols (86)

Cuando el pulmón está ocupado por un trasudado, como en la IC, o por secreciones, como en una neumonía, existen cambios de impedancia dentro del parénquima entre zonas más o menos aireadas y el artefacto de reverberación que se crea es, en este caso, vertical dando lugar a las llamadas líneas B o “colas de cometa” (figura 12).

Figura 12: Formación de las líneas B en ecografía pulmonar



Fuente: adaptado de Bluthgen y cols (86)

La ventana acústica en la ecografía pulmonar es adecuada en prácticamente todas las situaciones, incluso cuando las imágenes del corazón no son óptimas. La única excepción puede darse en pacientes con enfisema subcutáneo importante (postoperados de cirugía cardíaca o politraumatizados), en los que la interposición del aire en la pared torácica nos impediría ver los artefactos mencionados.

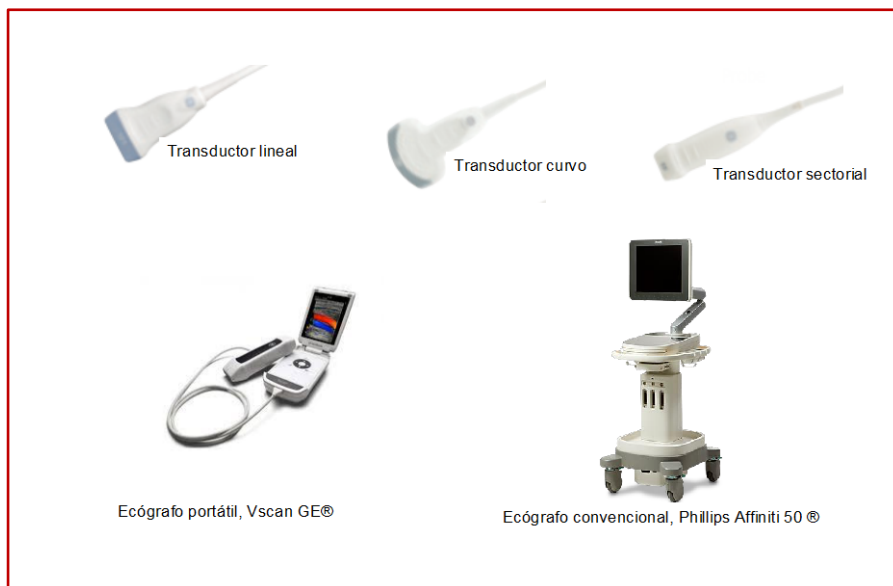
Material

Para realizar una ecografía pulmonar no se requiere segundo armónico y tampoco tecnología Doppler o uso de contraste. Así, un sencillo ecógrafo es suficiente, resultando especialmente atractivos los equipos de bolsillo.

Los transductores de elección dependerán de las estructuras que mejor queramos visualizar. En el caso de la pleura (en especial para el *sliding* pleural) utilizaremos un transductor lineal (7-10 mHz) por su poca profundidad. La sonda curva (3-5 mHz) será útil para el derrame pleural y el parénquima pulmonar. Y la sonda sectorial, utilizada en ecocardiografía por su pequeño tamaño que permite posicionarla

en el espacio intercostal, será la más adecuada para el estudio del parénquima pulmonar (**figura 13**).

Figura 13: Equipamiento de ecografía



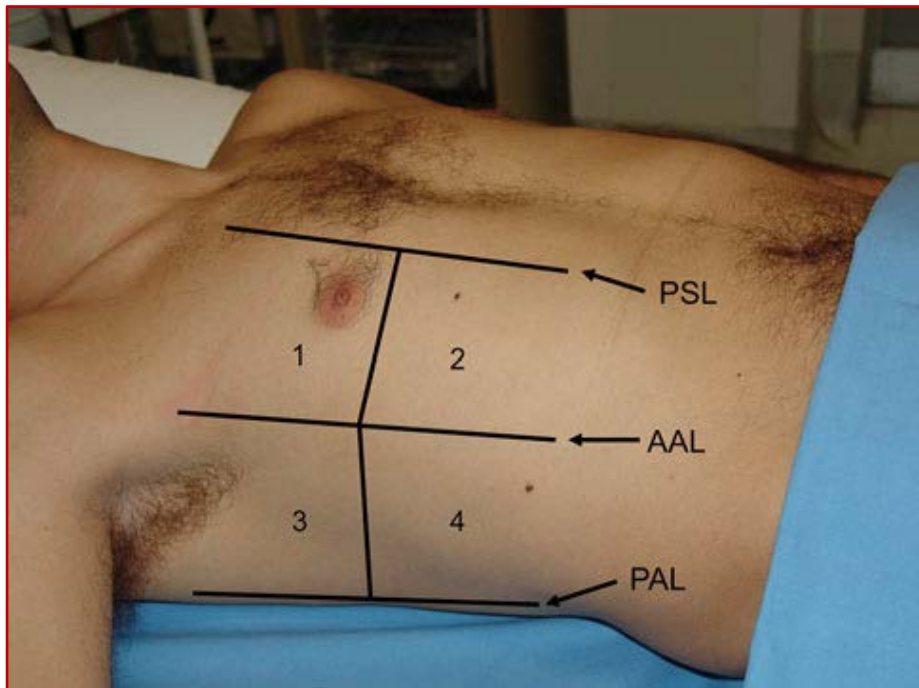
Fuente: General Electrics © y Philips ©

Importancia de la estandarización del protocolo de ecografía pulmonar

Una de las limitaciones de la ecografía pulmonar es que los resultados dependerán de la zona del pulmón que analicemos, por lo que es necesario estandarizar los protocolos de adquisición de imagen. En el año 2012 se publicaron unas recomendaciones de expertos en las que se abogaba por el estudio de cuatro cuadrantes en cada hemitórax con el paciente tumbado o semisentado, para favorecer el estudio de aquellos enfermos encamados o con poca movilidad (87). Este protocolo tiene la ventaja de ser más rápido que otros que analizan cada espacio intercostal.

En cualquier caso, se recomienda que se informe siempre del protocolo utilizado para poder comparar los resultados y recientemente se ha publicado un documento de consenso para homogeneizar los resultados de los estudios que utilizan ecografía pulmonar en pacientes con IC (88).

Figura 14: Protocolo recomendado de ecografía pulmonar



Fuente: reproducido con permiso de Volpicelli y cols (87). PSL: línea para-esternal, AAL: línea axilar anterior, PAL: línea axilar posterior

Aprendizaje

La sencillez de la técnica hace que su aprendizaje sea rápido. Los estudios muestran que las diferentes técnicas (tutoriales *online*, clases presenciales, diferentes tipos de prácticas con simuladores o modelos animales) son eficaces, con buena reproducibilidad entre estudiantes y expertos (86,89–92).

3.2. Patrones normales y patológicos en ecografía pulmonar

A continuación haremos un breve resumen de los patrones normales y patológicos que se pueden identificar mediante ecografía pulmonar (**tabla 4**).

Estudio de la pleura

- **Patrón normal**

La pleura está compuesta por las hojas visceral y parietal que se encuentran superpuestas, por lo que se visualizan como una sola línea pleural ecogénica de unos 0.2 a 0.3 mm de grosor. El movimiento de ambas pleuras, denominado *sliding*, se visualiza como un movimiento horizontal de vaivén sincronizado con la respiración. En el pulmón normal se observa un artefacto de reverberación, líneas A, en las que se ve la línea pleural reflejada varias veces a una distancia fija (**figura 15 A**).

- **Patrón patológico**

Cuando hay un neumotórax, se interpone aire entre ambas pleuras, lo que hace desaparecer la imagen de *sliding* pleural. Este signo ha sido estudiado extensamente y ofrece una sensibilidad y especificidad muy altas (78.6% y 98.4% respectivamente, frente al 39.8% y 99.3% de la radiografía de tórax) (93).

En casos de neumonía o distrés respiratorio se pierde el *sliding* pleural debido a que el exudado actúa a modo de pegamento impidiendo el correcto movimiento de las pleuras. Además, puede visualizarse la pleura engrosada e irregular por el mismo motivo (**figura 15 B**).

El derrame pleural en ecografía pulmonar se visualiza como un espacio libre de ecos, generalmente en las bases pulmonares. La técnica es tan precisa que permite detectar pequeñas cantidades de líquido de hasta 5 ml (94). En caso de derrames pleurales extensos puede verse también la atelectasia del parénquima pulmonar “flotando” en el líquido (**figura 15 C**).

Estudio del parénquima pulmonar

- ***Patrón normal***

El parénquima pulmonar normal, compuesto en su mayoría por espacio aireado, se puede observar de forma indirecta como líneas A que nos indicarán la ausencia de ocupación.

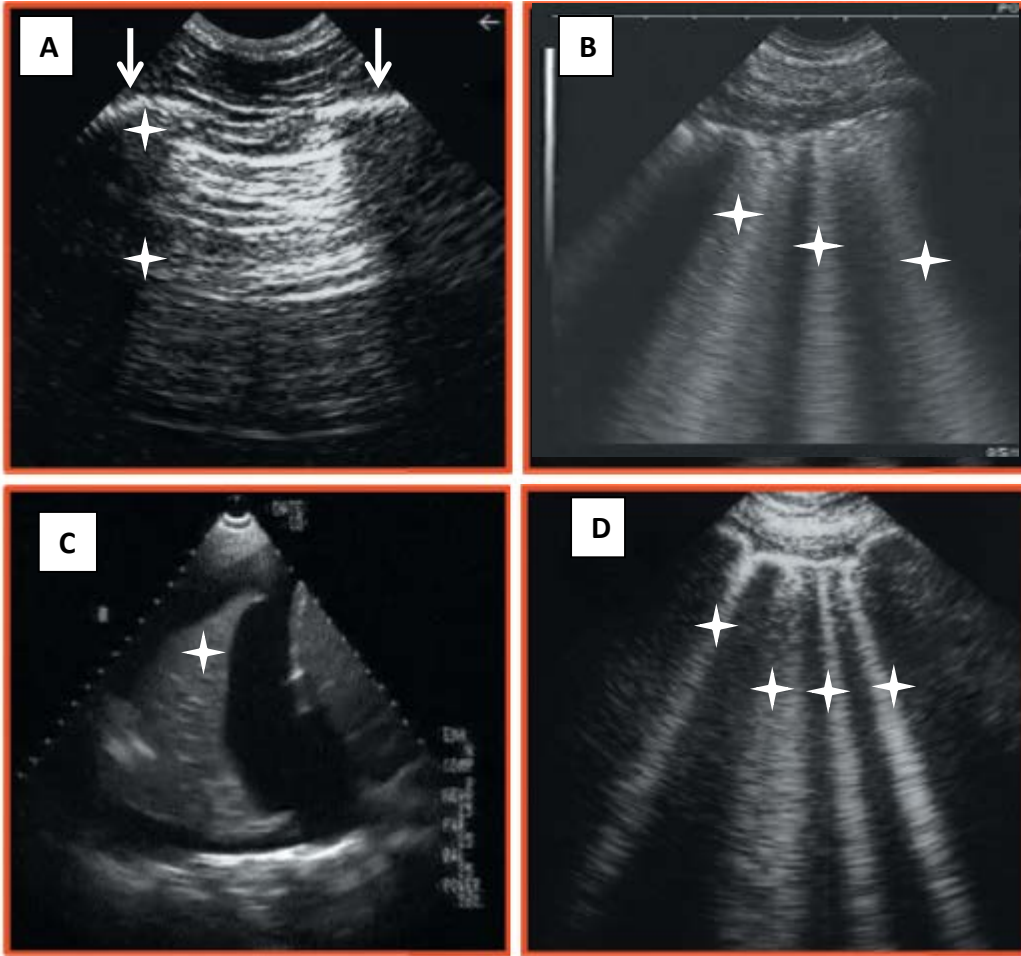
- ***Patrón patológico***

En caso de ocupación del espacio intersticial aparecen las líneas B, o “artefactos en cola de cometa”. Se trata de unas líneas verticales hiperecoicas que parten de la línea pleural y se mueven de forma sincrónica con el *sliding* pleural. Deben estar bien definidas y alcanzar el final de la pantalla sin desvanecerse y borrando las líneas A (**figura 15 B y D**).

Para diferenciar las líneas B que se generan en un edema agudo de pulmón de las que se generan en una neumonía, en el primer caso el patrón suele ser bilateral y difuso, y en el segundo suele ser localizado. En caso de un síndrome de distrés respiratorio, el patrón podría ser también bilateral y difuso, pero a diferencia del edema agudo de pulmón, muchas veces el *sliding* pleural está ausente o la pleura está engrosada.

Si progresa la ocupación intersticial hasta aparecer una consolidación (por ejemplo, en neumonías, infartos pulmonares, tumores, contusiones o atelectasias), al disminuir el cambio de impedancia del pulmón con la pared torácica se visualiza con unas características de ecogenicidad similares a las del hígado o el bazo (**figura 15 C**, atelectasia pulmonar).

Figura 15. Ejemplos de patrones en ecografía pulmonar



Fuente: adaptado con permiso de Picano y cols (95) A: patrón normal. Las flechas señalan las costillas y las estrellas las líneas A. B: Neumonía o distrés respiratorio. Las estrellas señalan las líneas B, pero nótese que a diferencia de la imagen D, la línea pleural es más irregular. C: Derrame pleural. La estrella señala la base pulmonar atelectasiada. D: Congestión pulmonar. Las estrellas señalan las líneas B.

Tabla 4: Hallazgos en la ecografía pulmonar en distintos escenarios clínicos

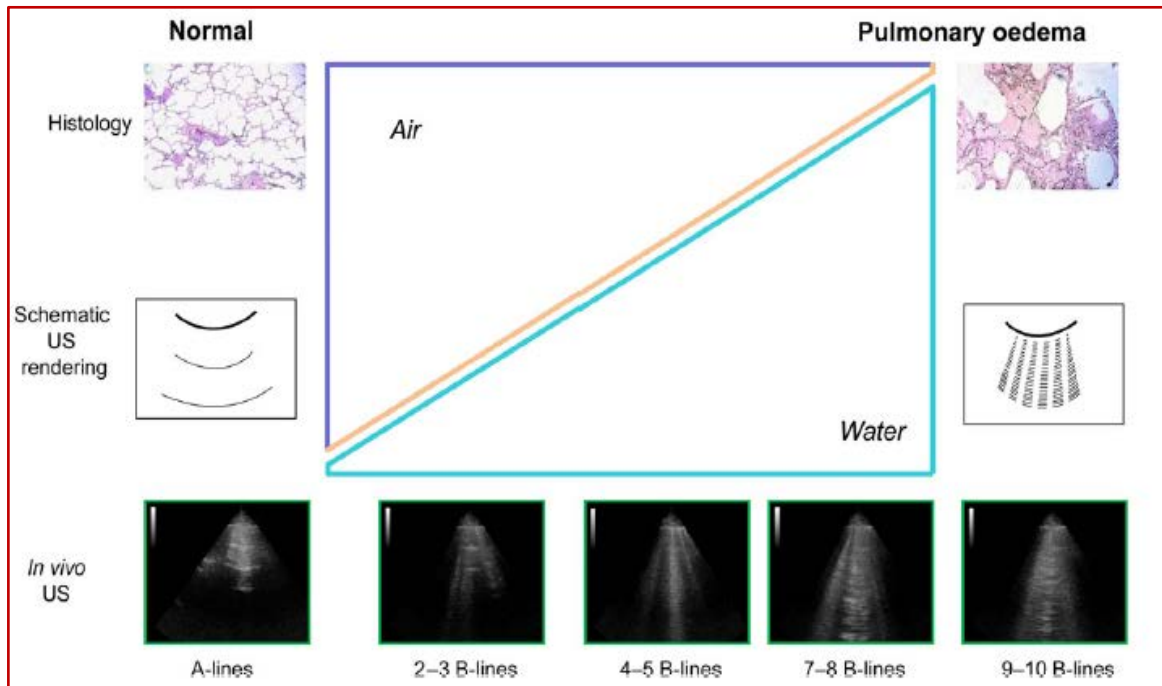
	Pulmón normal	Neumotórax	Derrame pleural	Edema de pulmón	Distrés respiratorio o fibrosis	Neumonía
Pleura	Sliding	Ausencia de sliding	Espacio anecoico entre la pleural y el parénquima	Fina	Puede verse irregular y engrosada y perderse el sliding	Puede verse irregular y engrosada
Parénquima	Líneas A	Pueden verse líneas A	Puede verse atelectasiado	Líneas B difusas	Líneas B difusas	Líneas B localizadas Podría verse pulmón "hepatizado"

3.3. Detección de la congestión pulmonar por ecografía

Estudios experimentales

En un modelo porcino de distrés respiratorio tras inyección de ácido oleico, se observó que la aparición de líneas B es muy precoz tras el daño de la membrana alveolocapilar y que precede incluso a las alteraciones en la ventilación (96). Además se ha podido comprobar en varios modelos animales que el número de líneas B tiene una correlación lineal con la cantidad de agua extravascular pulmonar medida mediante gravimetría *post-mortem*, siendo ésta última la técnica *gold standard* para su evaluación (**figura 16**) (97,98).

Figura 16: Evolución del patrón ecocardiográfico pulmonar a medida que aumenta el contenido líquido



Fuente: reproducido con permiso de Picano y cols (95). La figura muestra la histología de un pulmón normal aireado y su correlación con la imagen de ecografía pulmonar únicamente con líneas A. A medida que aumenta el contenido de agua extravascular pulmonar va aumentando el número de líneas B hasta presentar un patrón prácticamente de pulmón blanco con líneas gruesas coalescentes. Por último puede verse la histología de un edema agudo de pulmón.

Correlación entre el número de líneas B y las presiones endocavitarias y otros marcadores de congestión

En estudios clínicos, se ha observado una buena correlación entre el número de líneas B y el líquido extravascular pulmonar medido con un sistema PiCCO © (99). También se ha demostrado una correlación, aunque de menor magnitud, entre el número de líneas B y las presiones endocavitarias (100–102). En pacientes con disnea de origen desconocido se ha demostrado una correlación muy buena entre el número de líneas B y la concentración del NT-proBNP ($r=0.690$, $p<0.001$)(103).

3.4. Aplicaciones clínicas de la ecografía pulmonar

Diagnóstico diferencial de la disnea en Urgencias

Son muchos los estudios que han evaluado la utilidad de la ecografía pulmonar en el diagnóstico diferencial de la disnea en el ámbito de Urgencias. Todos hasta la fecha establecen que el diagnóstico guiado por ecografía pulmonar tiene una alta sensibilidad y especificidad, superiores al 95%, para el diagnóstico de IC aguda (104,105). Muy recientemente y en este mismo contexto, ha sido publicado el primer ensayo clínico con 518 pacientes aleatorizados a la estrategia de ecografía pulmonar frente a la estrategia combinada de radiografía de tórax y NT-proBNP. El estudio concluye que añadir la ecografía pulmonar mejora significativamente el diagnóstico correcto de IC con respecto a la evaluación clínica (75).

Utilidad de la ecografía pulmonar en pacientes con IC crónica

De forma constante en los estudios, tanto al alta en pacientes ingresados por IC como en pacientes ambulatorios, el número de líneas B ha tenido un importante valor pronóstico en la predicción de mortalidad y reingreso incluso tras ajustar por otras variables confusoras. En un estudio realizado por Gargani y cols., en una cohorte prospectiva de 100 pacientes ingresados por IC, se observó un importante descenso del número de líneas B al alta con respecto al ingreso (48 vs 20 $p < 0.001$). Los pacientes que persistían con más de 15 líneas B al alta tenían una tasa de reingreso significativamente mayor en un análisis multivariante (Hazard Ratio 11.7; IC al 95%: 1.3–106.2) (106). En otro trabajo de Coiro y cols., la congestión pulmonar residual definida como la presencia de al menos 30 líneas B al alta fue también un predictor pronóstico potente de mortalidad y reingreso en un seguimiento de 3 meses. Además, el número de líneas B mejoró la predicción pronóstica del BNP (107). Mozzini y cols. publicaron un interesante estudio con 120 pacientes ingresados por IC aleatorizados a estrategia de seguimiento durante la hospitalización con radiografía de tórax versus

ecografía pulmonar. Observaron una discreta reducción de la estancia hospitalaria en los pacientes seguidos con ecografía y un aumento significativo en el tratamiento diurético en respuesta a los hallazgos de esta prueba complementaria (108).

En una cohorte prospectiva de 97 pacientes ambulatorios seguidos por IC crónica, Miglioranza y cols. observaron que los pacientes con más de 30 líneas B tenían una tasa de reingreso mayor por edema agudo de pulmón a los 120 días (109). De forma similar, Platz y cols. en una cohorte prospectiva de 195 pacientes seguidos por IC, encontraron que los pacientes con más de 3 líneas B tuvieron una tasa de reingreso y mortalidad a los 6 meses 4 veces mayor que los pacientes con menos líneas B (110).

La discrepancia en el número de líneas B entre los estudios viene dada fundamentalmente por una diferencia en el protocolo de realización de la ecografía pulmonar, con un número mucho mayor de zonas examinadas en el estudio de Miglioranza.

Otros usos de la ecografía pulmonar

Dada la sencillez de la técnica, en la actualidad se está estudiando en múltiples escenarios con resultados prometedores. Uno de ellos es la evaluación de la congestión en los pacientes en diálisis (111), también para guiar la extubación de los pacientes críticos y predecir el distrés posterior (112). Otro escenario interesante es el que propone completar el ecocardiograma de estrés con la ecografía pulmonar (113), añadiendo a la detección de isquemia mediante los defectos de la motilidad segmentaria, la aparición de edema intersticial. Se ha reportado que la técnica es factible y que la aparición de líneas B con el esfuerzo tendría un impacto negativo en el pronóstico de los pacientes (114). Como curiosidad, también se ha evidenciado la aparición de líneas B en buceadores en apnea de élite (115) y en pacientes con edema pulmonar secundario a altitud (116).

4. Justificación del proyecto: estudios LUS-HF I y II

La IC continúa teniendo una morbi-mortalidad asociada importante y son necesarias estrategias que busquen disminuir la frecuencia de las descompensaciones.

La ecografía pulmonar se postula como una herramienta útil en el seguimiento de los pacientes con IC por su facilidad, rapidez y su correlación con la congestión pulmonar. Sin embargo, se desconoce si una estrategia de seguimiento guiando el tratamiento por los hallazgos de la ecografía pulmonar podría mejorar el pronóstico de estos pacientes. Por este motivo, se diseñó un estudio dirigido a evaluar la eficacia y la seguridad de dicha estrategia (**LUS-HF I**). Además, se evaluó la correlación entre el número de líneas B y otros parámetros de congestión de la exploración física y analíticos que no habían sido estudiados previamente y el papel pronóstico que desempeña cuando se añade a puntuaciones pronósticas validadas en IC.

Por otro lado, y con el fin de estudiar la correlación entre el número de líneas B y su cambio con las presiones endocavitarias tanto en situación basal como en estrés, se diseñó un segundo estudio en pacientes sometidos de manera electiva a cateterismo cardiaco derecho (**LUS-HF II**).

HIPÓTESIS

1. El seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca guiado por ecografía pulmonar es seguro y reducirá la tasa de descompensaciones después de un ingreso hospitalario.
2. El número de líneas B se correlacionará con otros parámetros de congestión y será un marcador pronóstico por sí solo.
3. El número de líneas B se correlacionará con las presiones cardíacas endocavitarias, tanto en situación basal como tras un test vasodilatador y de reactividad.

OBJETIVOS

A. Estudio LUS-HF I

1. Objetivo principal

Evaluar si una estrategia de manejo clínico monitorizando la congestión pulmonar por ecografía tras el alta hospitalaria de los pacientes con IC descompensada reduce el evento combinado de reingreso o consulta imprevista que requiere modificación del tratamiento diurético por IC y mortalidad por cualquier causa en un seguimiento de 6 meses.

2. Objetivos específicos

3.1. Objetivos de eficacia

Evaluar si una estrategia de manejo clínico monitorizando la congestión pulmonar por ecografía a los 6 meses del alta hospitalaria de pacientes con IC:

- reduce los niveles plasmáticos del péptido natriurético NT-proBNP
- mejora la calidad de vida evaluada mediante los cuestionarios de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) y el Minnesota Living with Heart Failure (MLHF)
- mejora la capacidad funcional medida según la escala de la New York Heart Association (NYHA) y por el test de la marcha de los 6 minutos.

3.2. Objetivos de seguridad

Evaluar la seguridad de una estrategia de manejo clínico monitorizando la congestión pulmonar por ecografía a los 6 meses del alta hospitalaria de pacientes con IC mediante:

- la incidencia de hipotensión arterial sintomática
- el aumento significativo de la creatinina durante el seguimiento
- la incidencia de hipopotasemia o hiperpotasemia

3.3. Objetivo de factibilidad del protocolo

Evaluar si es factible realizar una estrategia de manejo clínico monitorizando la congestión pulmonar por ecografía estableciendo:

- El número de pacientes excluidos por ausencia de ventana acústica
- El número de estudios no interpretables
- La variabilidad interobservador
- La variabilidad intraobservador

3.4. Relación entre el número de líneas B y otros parámetros de congestión

Establecer la correlación entre el número de líneas B en la ecografía pulmonar y:

- Los signos de congestión en la exploración física
- los niveles plasmáticos de NT-proBNP y otros biomarcadores circulantes

3.5. Papel pronóstico del número de líneas B

Establecer el efecto pronóstico *per se* del número de líneas B al alta de un ingreso por IC descompensada y su valor adicional respecto a puntuaciones pronósticas validadas previamente en este tipo de pacientes.

B. Estudio LUS-HF II

1. Objetivo principal

Establecer la correlación entre el número de líneas B en la ecografía pulmonar y las presiones endocavitarias en una cohorte prospectiva de pacientes sometidos a cateterismo derecho.

2. Objetivos secundarios

- Establecer la correlación entre el cambio de las presiones endocavitarias tras un estudio vasodilatador y el cambio en el número de líneas B.
- Establecer la correlación entre el cambio de las presiones endocavitarias tras un estudio de reactividad (mediante sobrecarga hídrica y/o maniobra de *handgrip*) y el cambio en el número de líneas B.

MÉTODOS

A. Estudio LUS-HF I

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo de intervención, aleatorizado, controlado, paralelo, y doble ciego en sujetos hospitalizados por IC en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

El ensayo clínico fue registrado con el nombre *Lung UltraSound Guided Treatment in Chronic Heart Failure Patients: a Randomized Controlled Trial (LUS-HF)* en Clinical Trials (<https://www.clinicaltrials.gov>) con el número NCT02959372 y con fecha 11/07/2016.

2. Población de estudio

2.1. Criterios de inclusión (han de cumplir todos)

- Edad igual o superior a 18 años.
- Pacientes dados de alta tras una hospitalización por IC, independientemente de la FEVI y definida por la presencia de todos los criterios siguientes:
 - Disnea en reposo o de mínimos esfuerzos
 - Congestión pulmonar en la radiografía de tórax
 - Niveles de NT-proBNP en las primeras 24 horas del ingreso: < 50 años: 450 ng/ml, 50-75 años: >900 ng/ml; >75 años: >1800 ng/ml

2.2. Criterios de exclusión (no han de cumplir ninguno)

- Incapacidad para seguir los controles
- Pronóstico de vida menor a 6 meses por razones extracardíacas
- Postoperados de cirugía cardíaca durante el ingreso
- Neumopatía grave que impidiese valorar los hallazgos en la ecografía
- Pacientes en programa de hemodiálisis

3. Intervenciones

Los pacientes elegibles para el estudio fueron aleatorizados el día del alta hospitalaria al grupo de cuidado habitual (grupo control) o al grupo de cuidado habitual más seguimiento con ecografía pulmonar (grupo experimental).

En ambos grupos los pacientes fueron tratados de acuerdo con las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología vigentes (2), y siguieron las mismas visitas programadas a los 15 días, 30 días, 3 meses y 6 meses tras el alta hospitalaria (**tabla 5**).

En ambos grupos se realizó una ecografía pulmonar, pero sólo en el grupo experimental el médico tratante tuvo acceso a dichas imágenes al alta y en cada visita ambulatoria, pudiéndolas utilizar para ajustar la medicación de acuerdo con su criterio clínico. En ambos grupos, el médico tratante podía decidir, si lo consideraba necesario, ampliar el número de visitas fuera del protocolo establecido.

3.1. Calendario de visitas

- **Visita 0 (basal):** tuvo lugar el día del alta hospitalaria y en ella se realizaron los siguientes procedimientos:
 - Firma del consentimiento informado y aleatorización
 - Recogida de variables clínicas y clase NYHA
 - Medición de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y peso corporal
 - Medicación al alta y dosificación
 - Ecocardiograma durante el ingreso o en los 6 meses previos
 - Ecografía pulmonar
 - Electrocardiograma (ECG)
 - Seroteca y analítica sanguínea: creatinina, urea, bilirrubina total, sodio, potasio, NT-proBNP, PCR, colesterol, fracciones LDL/HDL, triglicéridos, hemograma, AST y GGT

- Cuestionarios de calidad de vida (KCCQ y MLHF)
- Test de la marcha de los 6 minutos
- **Visita 1:** tuvo lugar a los 14 ± 3 días tras el alta y **Visita 2:** tuvo lugar a los 30 ± 3 días tras el alta y en ellas se realizaron los siguientes procedimientos:
 - Medición de la tensión arterial, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y peso corporal.
 - Recogida de variables clínicas y clase NYHA
 - Cambios en la medicación
 - Eventos clínicos y adversos
 - Ecografía pulmonar
 - ECG
 - Analítica: creatinina, urea, bilirrubina total, sodio, potasio, NT-proBNP, hemograma, AST y GGT
- **Visita 3:** tuvo lugar a los 3 meses ± 7 días tras el alta y se realizaron los siguientes procedimientos:
 - Medición de la tensión arterial, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y peso corporal.
 - Recogida de variables clínicas y clase NYHA
 - Cambios en la medicación
 - Eventos clínicos y adversos
 - Ecografía pulmonar
 - ECG
 - Seroteca y analítica: creatinina, urea, bilirrubina total, sodio, potasio, NT-proBNP hemograma, AST y GGT
- **Visita 4, final:** tuvo lugar a los 6 meses ± 7 días tras el alta y se realizaron los siguientes procedimientos:
 - Medición de la tensión arterial, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y peso corporal

- Recogida de variables clínicas y clase NYHA
- Cambios en la medicación
- Eventos clínicos y adversos
- Ecografía pulmonar
- ECG
- Seroteca y analítica: creatinina, urea, bilirrubina total, sodio, potasio, NT-proBNP hemograma, AST y GGT
- Cuestionarios de calidad de vida (KCCQ y MLHF)
- Test de la marcha de los 6 minutos

Tabla 5: Esquema de visitas e intervenciones

Visita	V0 alta	V1 14 días	V2 30 días	V3 3 meses	V4 6 meses
Procedimiento					
Consentimiento informado	X				
Datos sociodemográficos	X				
Criterios de inclusión/exclusión	X				
Variables clínicas	X	X	X	X	X
Tratamiento	X	X	X	X	X
Eventos		X	X	X	X
Ecocardiograma	X				
Ecografía pulmonar	X	X	X	X	X
ECG	X	X	X	X	X
Analítica de sangre	X	X	X	X	X
Seroteca	X				X
Cuestionarios KCCQ y MLHF	X				X
Test de la marcha de 6 minutos	X				X

3.2. Protocolo de ecografía pulmonar

Para realizar las ecografías pulmonares se utilizó un ecógrafo portátil VScan® de General Electric ©. Se utilizó un protocolo de ocho cuadrantes, cuatro en cada hemitórax siguiendo las recomendaciones vigentes (**figura 14**) (87). La exploración se realizó con el paciente en decúbito supino o semisentado. Las imágenes de cada paciente en cada una de las visitas fueron grabadas y archivadas para su posterior revisión.

Para analizar la variabilidad interobservador los investigadores realizaban de forma independiente el estudio en el mismo paciente con una diferencia de tiempo siempre menor a dos horas. Para analizar la variabilidad intraobservador el número total de líneas observado por el investigador cuando realizó el estudio al paciente fue comparado con el número de líneas observado durante la visualización del estudio *off-line*.

4. Eventos

4.1. Evento principal

El objetivo principal fue definido como un **evento combinado de consulta imprevista o ingreso por insuficiencia cardiaca y muerte por cualquier causa**.

4.2. Eventos secundarios

A continuación, se ofrece la definición de cada uno de los eventos de forma individual:

- **Consulta imprevista por insuficiencia cardiaca:** visita no programada a la Unidad de Insuficiencia Cardiaca o a Urgencias por empeoramiento de los signos o síntomas de insuficiencia cardiaca y que requiriera de diurético intravenoso o aumento del tratamiento diurético. No se catalogó como evento si

durante la visita imprevista el médico tratante no objetivaba signos o síntomas de descompensación.

- **Ingreso por insuficiencia cardiaca:** estancia en Urgencias mayor a 24 horas u hospitalización por empeoramiento de los signos o síntomas de insuficiencia cardiaca. No se consideró como evento si el paciente ingresaba por otro motivo y durante el ingreso presentaba empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.
- **Muerte:** por cualquier causa.

4.3. Eventos de seguridad

- **Hipotensión sintomática:** aquella que requería ingreso para ajuste del tratamiento.
- **Aumento significativo de la creatinina:** aumento de la creatinina superior al 50% en alguna de las analíticas realizadas durante el seguimiento de los pacientes.
- **Hiperpotasemia:** presencia de un potasio superior a 5 mEq/L en las analíticas realizadas durante el seguimiento de los pacientes. También se recogieron los ingresos por hiperpotasemia.
- **Hipopotasemia:** presencia de un potasio inferior a 3.5mEq/L en las analíticas realizadas durante el seguimiento de los pacientes.

4.4. Otras variables de interés

- **Visitas programadas fuera de protocolo:** se registraron las visitas realizadas en la Unidad de Insuficiencia Cardiaca y en la consulta externa de Cardiología fuera de las visitas obligatorias del estudio. Si el paciente acudía de forma programada para perfusión endovenosa de diurético o levosimendan, también fue contabilizado en esta categoría.

- **Visita imprevista no debida a insuficiencia cardiaca:** si el paciente consultaba de forma imprevista pero no se evidenciaba empeoramiento de los signos o síntomas de insuficiencia cardiaca.
- **Ingresos por otras causas:** fueron considerados en esta categoría los ingresos por cualquier causa y los de origen cardiovascular cuando no eran secundarios a insuficiencia cardiaca (por ejemplo, síndrome coronario agudo). También los ingresos programados para procedimientos cardiovasculares (por ejemplo, implante de Mitraclip, revascularización coronaria electiva...).

5. Tamaño de la muestra

Para el cálculo inicial del tamaño de la muestra se estimó una prevalencia del evento combinado del 50% de acuerdo con estudios previos con población similar (117), y un descenso hasta el 20% en el grupo experimental. Con una potencia del 80%, un error alfa de 0.05 y teniendo en cuenta unas pérdidas durante el seguimiento del 10%, se consideró un tamaño de muestra total de 102 pacientes.

Cuando los primeros 52 pacientes finalizaron el seguimiento, se llevó a cabo un análisis intermedio observando una distribución similar de las características clínicas en ambos grupos y tendencia a la reducción del evento principal en el grupo experimental (19.2%) frente al grupo control (42.3%) con un p valor de 0.077 en el log-rank test. Se realizó un nuevo cálculo del tamaño de la muestra de acuerdo con estos datos, ampliándose el tamaño de la muestra total hasta los 124 pacientes para mantener la misma potencia del 80%, de acuerdo con el Comité Ético y de Investigación del hospital (CEIC) (ver anexo II).

6. Aleatorización

Se llevó a cabo una aleatorización estratificada con la intención de minimizar las potenciales diferencias entre ambos grupos de acuerdo con la edad (mayor o

menor de 75 años) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (mayor o menor del 50%). No se estableció ningún tamaño de bloque.

Se utilizó la plataforma online Clinapsis (<http://www.clinapsis.com>) para realizar dicha aleatorización de forma automática. Mercedes Rivas Lasarte realizó la inclusión de los pacientes y su aleatorización automática con Clinapsis.

7. Enmascaramiento simple

En ambos grupos se realizaron ecografías pulmonares en las visitas para conseguir que los pacientes fueran ciegos al grupo de intervención. El médico tratante sí conocía el grupo de intervención de los pacientes ya que era el responsable de modificar el tratamiento en función de los hallazgos clínicos y de la ecografía pulmonar (solo en el grupo experimental).

Los eventos fueron validados de forma ciega al grupo de intervención por dos cardiólogos independientes al estudio (doctores Santiago Montero y Miquel Vives-Borras), de acuerdo con los registros de la historia electrónica de los pacientes, impresos en papel y anonimizados.

8. Análisis estadístico

8.1. General

Las variables continuas se expresaron como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) según siguieron o no una distribución normal. Las variables categóricas se presentaron como números y porcentajes entre paréntesis. Se realizó un análisis descriptivo para evaluar la eficacia del proceso de aleatorización por medio de pruebas de Ji-cuadrado para las variables categóricas y la prueba t de Student para muestras independientes para las variables continuas.

Un valor de $P < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Mercedes Rivas Lasarte llevó a cabo el análisis estadístico con la colaboración de

Andreu Ferrero Gregori, especialista en Estadística por la Universidad Autónoma de Barcelona. Se utilizó el programa Stata (versión 13, StataCorp, Texas, EE. UU.).

Los resultados han sido reportados de acuerdo a las guías de consenso de ensayos clínicos CONSORT (118).

8.2. Evento principal

Para la evaluación del evento principal se realizó un análisis univariado mediante regresión de riesgo de Cox. Se representaron las curvas de Kaplan-Meier y se calculó el número necesario a tratar (NNT) para evitar un evento.

8.3. Eventos secundarios de eficacia

Para la evaluación de los eventos secundarios se realizó una comparación de las medias de los niveles plasmáticos de NT-proBNP al final del seguimiento con el test de Wilcoxon. La calidad de vida fue evaluada como la diferencia de la puntuación en las escalas de calidad de vida al final del seguimiento mediante la prueba t de Student y el cambio relativo entre la visita basal y final.

La mejora de la capacidad funcional fue medida como el cambio en la escala de la NYHA mediante una prueba de Ji-cuadrado, y como la diferencia y cambio relativo en la distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos entre el test basal y el final mediante la prueba t de Student.

8.4. Eventos de seguridad

Se evaluó la diferencia entre ambos grupos en cuanto a la aparición de hipotensión arterial sintomática, el aumento significativo de la creatinina durante el seguimiento y la aparición de hipopotasemia o hiperpotasemia mediante prueba de Ji-cuadrado, o aplicando la prueba exacta de Fisher cuando alguna de las categorías tuviera un tamaño menor de 5.

8.5. Evaluación la factibilidad del protocolo

Las ecografías pulmonares durante el estudio se llevaron a cabo por la doctoranda y por dos colaboradores del estudio (Dres. Alba Maestro y Juan Fernández) pero nunca por el médico tratante. En todas las ocasiones, las ecografías pulmonares se realizaron con un intervalo de diferencia menor a una hora. Previo al inicio del estudio y durante éste, se realizó una evaluación de la variabilidad interobservador. El segundo observador era siempre ciego al resultado previo. De este modo, se obtuvo información del número de líneas B en 27 ocasiones.

La variabilidad interobservador se calculó mediante el coeficiente de correlación intraclass valorando tanto la consistencia como el acuerdo absoluto y además el coeficiente de correlación de Lin. Se representó mediante los gráficos de Bland-Altman y de Passing-Bablok.

Para la variabilidad intraobservador se valoró la diferencia entre el número de líneas registrado durante la visita de protocolo por la doctoranda y el número de líneas registrado tras la visualización de dichas imágenes *off-line* en 15 casos seleccionados de forma aleatoria. Del mismo modo, se calculó el coeficiente de correlación intraclass valorando tanto la consistencia como el acuerdo absoluto y además el coeficiente de correlación de Lin. Se representó mediante los gráficos de Bland-Altman y de Passing-Bablok.

8.6. Evaluación de la relación entre el número de líneas B y otros parámetros de congestión

La correlación entre el número de líneas B y los signos clínicos de congestión y parámetros bioquímicos se llevó a cabo con el test de Spearman y se representó mediante gráficos de nubes de puntos.

8.7. Evaluación del papel pronóstico del número de líneas B

Se analizaron las diferencias en las variables basales de los pacientes según presentaron o no el evento principal durante el seguimiento mediante los test de Ji cuadrado o T de student. Se seleccionó el mejor modelo para predecir el evento combinado realizando una regresión logística multivariante mediante la técnica de *stepwise* añadiendo aquellas variables que presentaron un p valor <0.01 en el análisis univariado. Se seleccionó el mejor punto de corte en el número de líneas B al alta para predecir el evento combinado mediante el análisis de la curva ROC según el método de Youden y se analizó el valor pronóstico añadido de las líneas B a los crepitantes.

Para evaluar el papel pronóstico del número de líneas B al alta de un ingreso por IC se seleccionaron cinco puntuaciones de riesgo validadas en insuficiencia cardiaca:

- Redin-SCORE (119) derivado en una cohorte ambulatoria de pacientes con IC para predecir el riesgo de reingreso por IC a 1 mes y 1 año.
- MAGGIC (120) derivado de un metaanálisis de 30 estudios de pacientes con IC y que evaluó la mortalidad en un seguimiento medio de 2.5 años.
- Get With The Guidelines (121) derivado en una población hospitalaria de pacientes con IC para predecir la mortalidad durante el ingreso.
- BCN bio-HF (122) derivado de una cohorte ambulatoria de pacientes con IC para predecir tanto mortalidad como reingreso.

Se calculó la mejoría en la predicción de cada una de las puntuaciones al añadir las líneas B, mediante la comparación en el área bajo la curva antes y después de añadir las líneas B. Se calcularon además el Net Reclassification Improvement index (NRI) y el Integrated Discrimination Improvement index (IDI). Se representaron además las curvas de decisión para ilustrar el beneficio neto de añadir el número de líneas B a las calculadoras.

9. Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación médica en humanos, de acuerdo con las normas recogidas en la Declaración de Helsinki.

Antes de iniciar el estudio, el Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau aprobó el protocolo del estudio, la información que se iba a dar al sujeto y el modelo de consentimiento informado que se utilizó (**anexo I**).

Como se ha mencionado anteriormente, tras un análisis intermedio de los datos, se amplió el tamaño de la muestra por lo que se realizó una enmienda posterior al protocolo que fue asimismo aprobada (**anexo II**).

- **Consideraciones sobre el tratamiento de las muestras biológicas**

En lo referente a la obtención, manejo, identificación y almacenamiento de muestras biológicas, se aplicó lo dispuesto en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, de 3 de julio, específicamente en los capítulos III y IV del título V, así como lo dispuesto en el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, específicamente en el capítulo I del título II, por el que se establece el tratamiento de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica. Para ello los pacientes firmaron también un consentimiento específico. Las muestras biológicas fueron guardadas en el biobanco del instituto de investigación biomédica (IIB) Sant Pau.

- **Confidencialidad de los datos**

A partir del 25 de mayo de 2018 entró en aplicación la nueva legislación en la Unión Europea sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Los pacientes fueron notificados y se les entregó el anexo informativo, quedando reflejado en su historia clínica.

B. Estudio LUS-HF II

1. Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo en sujetos sometidos a cateterismo derecho en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

2. Población de estudio

2.1. Criterios de inclusión

- Edad mayor a 18 años
- Derivados a cateterismo derecho con test de vasodilatación en caso de presiones endocavitarias elevadas o test de vaso-reactividad en caso de presiones endocavitarias normales

2.2. Criterios de exclusión

- Neumopatía que impida la valoración de la ecografía pulmonar.

3. Intervenciones

La primera ecografía pulmonar se realizó antes del inicio del cateterismo derecho con el paciente en decúbito supino. Las ecografías se realizaron y analizaron con un ecógrafo Philips CX-50 ® por dos investigadores independientes a los resultados del cateterismo cardíaco derecho.

Bajo anestesia local y mediante la técnica de Seldinger se procedió a la punción venosa yugular o femoral. Se registraron las presiones intracavitarias basales mediante la colocación de un catéter de Swan-Ganz a nivel de la arteria pulmonar. Se tomó la media de las presiones de 3 latidos consecutivos al final de la espiración. Tras el registro de presiones basales, si éstas eran elevadas (presión capilar pulmonar superior a 15 mmHg) se realizó un test vasodilatador con nitroprusiato hasta

normalizar dichas presiones o presentar el paciente hipotensión arterial sistémica (definida como presión sistólica menor a 90 mmHg). Tras el final del estudio se realizó una nueva ecografía pulmonar.

En el caso de que se obtuviera una presión capilar pulmonar inferior a 15 mmHg, se realizó un test de reactividad mediante la maniobra de *handgrip*, seguido de una sobrecarga hídrica. Si no había un aumento de la presión capilar pulmonar por encima de 18 mmHg, se realizaba un segundo de *handgrip* tras la sobrecarga. Para realizar dicho *handgrip* se utilizó un manómetro que el paciente debió inflar al máximo posible y después mantener inflado a la mitad de la presión máxima durante 3 minutos. Se consideró un estudio válido cuando la presión arterial aumentó al menos 20 mmHg y la frecuencia cardiaca al menos 20 lpm. Para realizar el test de sobrecarga se administraron 500 ml de suero salino en 10 minutos y se determinaron las presiones tras 250 y 500 ml. Al final del proceso, se realizó la ecografía pulmonar siguiendo la misma metodología.

4. Definición de variables

- **Número de líneas B:** las líneas B se definen como los artefactos visualizados en la ecografía pulmonar que van desde la línea pleural y que tienen forma de “cola de cometa”. El número total fue el resultante del sumatorio de las líneas encontradas en la exploración de 8 cuadrantes del tórax anterior.
- **Variables hemodinámicas:** Tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM), frecuencia cardíaca (FC), presión venosa central (PVC); presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), diastólica (PAPd) y media (PAPm); presión capilar pulmonar (PCP); gasto cardiaco (GC).

5. Análisis estadístico

La correlación entre el número de líneas B y las presiones endocavitarias se llevó a cabo con el test de Spearman y se representó mediante gráficos de nubes de puntos.

6. Aspectos éticos

Todos los participantes fueron informados por sus médicos habituales del cateterismo derecho y firmaron con anterioridad el consentimiento informado de esta prueba. Antes de la inclusión en el estudio LUS-HF II fueron informados y debieron firmar el consentimiento específico del estudio (**anexo I**). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro centro (**anexo II**).

RESULTADOS

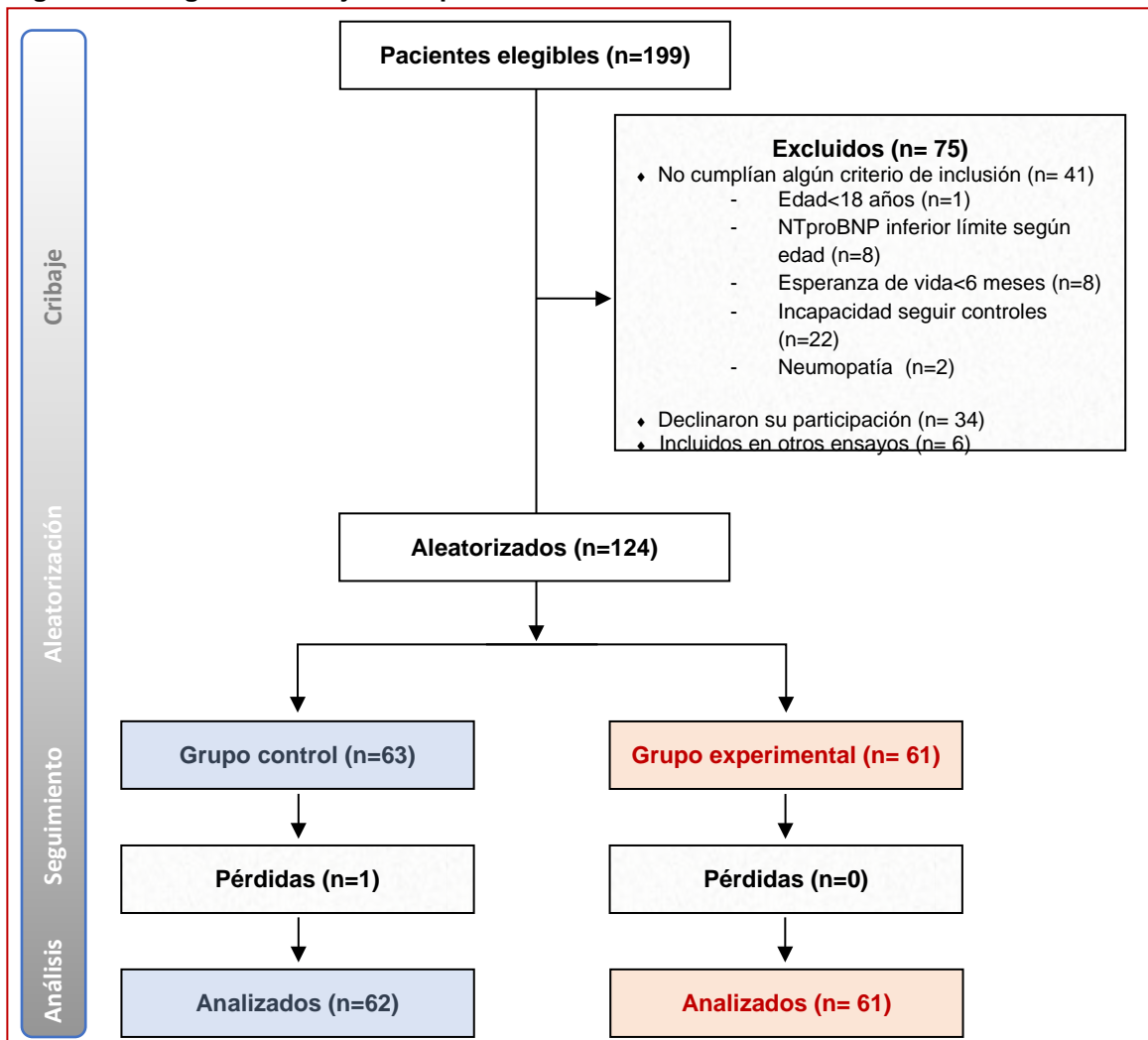
A. Estudio LUS-HF I

1. Características basales de la población de estudio

1.1. Diagrama de flujo

Desde el 10 de noviembre de 2016 hasta el 19 de junio de 2018 se cribaron 199 pacientes ingresados en el Servicio de Cardiología por IC, de los cuales fueron excluidos 75. La mayor parte porque no cumplían algún criterio de inclusión o declinaron su participación. De los 124 pacientes incluidos, 63 fueron aleatorizados al **grupo control** y 61 al **grupo experimental**. Tan solo un paciente en el grupo control solicitó su retirada del ensayo por incapacidad para acudir a los controles y sus datos no fueron analizados. La **figura 17** ilustra los pacientes elegibles, aleatorizados y con seguimiento completo.

Figura 17: Diagrama de flujo de la población de estudio



1.2. Características clínicas y comorbilidades

La edad media de los pacientes fue de 69 años (DE 12 años). Presentaron una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, siendo casi tres cuartas partes de los sujetos hipertensos, más de un 60% dislipémicos y entorno a un 20% obesos o fumadores. La presencia de otras comorbilidades no fue despreciable, registrándose un índice medio de Charlson alrededor de 3 puntos. Entre otras, la insuficiencia renal se presentó en casi un 40% de los pacientes y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se encontró en más de un 20%.

En la **tabla 6** se presentan las comorbilidades de los pacientes. A excepción del síndrome de apnea hipoapnea del sueño (SAHS) que fue significativamente más frecuente en el brazo experimental, no hay diferencias significativas entre grupos.

Tabla 6: Características clínicas y comorbilidades de la población de estudio

	GRUPO CONTROL (n=62)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=61)	P valor
Edad (años)	69 (11)	69 (13)	0.895
Varones	45 (73)	44 (72)	0.956
Factores de riesgo cardiovascular			
Hipertensión	43 (69)	46 (75)	0.453
Dislipemia	40 (65)	44 (72)	0.364
Diabetes mellitus	27 (44)	23 (38)	0.509
IMC	26 (5)	27 (6)	0.484
Obesidad	13 (21)	16 (26)	0.492
Fumador	13 (21)	12 (20)	0.818
Exfumador	25 (40)	28 (46)	
Enolismo	9 (15)	6 (10)	0.119
Otras comorbilidades			
EPOC	14 (23)	17 (28)	0.499
SAHS	3 (5)	10 (16)	0.037
Insuficiencia renal	24 (39)	22 (36)	0.762
Ictus/AIT	9 (15)	10 (16)	0.773
Vasculopatía	11 (18)	9 (15)	0.653
Escalas de comorbilidad y dependencia			
Índice Charlson	2.7 (1.8)	2.7 (1.4)	0.899
Escala Barthel	99 (7)	97 (11)	0.275

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SAHS: síndrome de apneas hipoapnea del sueño; AIT: accidente cerebrovascular transitorio.

1.3. Historia previa de cardiopatía

La **tabla 7** resume la historia previa de cardiopatía según el grupo de tratamiento, sin que existan diferencias significativas entre los mismos. El 44% de los pacientes debutaron con IC durante el ingreso. La clase funcional III de la NYHA estuvo presente en el 68% de los sujetos con historia previa de IC, y las causas más frecuentes fueron la miocardiopatía dilatada y la cardiopatía isquémica en el 34% de los casos.

Tabla 7: Historia previa de cardiopatía

	GRUPO CONTROL (n=62)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=61)	P valor
IC previa	38 (61)	30 (49)	0.177
Años desde el diagnóstico	6.5 (10.5)	4.5 (7.4)	0.215
Ingresos en el año anterior	0.6 (0.9)	0.5 (0.9)	0.565
Meses desde el ingreso previo	3.4 (0.8-14)	2.8 (0.6-10)	0.518
NYHA habitual			
I	3 (5)	1 (2)	0.575
II	9 (14)	13 (21)	
III	44 (71)	40 (66)	
IV	6 (10)	7 (11)	
Etiología de la IC			
Dilatada	22 (35)	20 (33)	0.510
Isquémica	19 (31)	23 (38)	
Hipertensiva	10 (16)	5 (8)	
Valvular	6 (10)	10 (16)	
Restrictiva	1 (2)	0 (0)	
Otras	4 (6)	3 (5)	
Fibrilación auricular	38 (61)	30 (49)	0.177
Enfermedad coronaria	24 (39)	30 (49)	0.242
Infarto previo	17 (27)	17 (28)	0.956
Revascularización			
Percutánea	11 (18)	8 (13)	0.478
Quirúrgica	7 (11)	6 (10)	0.793
Enfermedad valvular	21 (34)	21 (34)	0.948
Sustitución valvular	6 (10)	9 (15)	0.390
Mitraclip	1 (2)	2 (3)	0.549
Marcapasos	7 (11)	8 (13)	0.757
DAI	10 (16)	8 (13)	0.636
TRC	5 (8)	2 (3)	0.252

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). IC: insuficiencia cardíaca; DAI: desfibrilador automático implantable; TRC: terapia de resincronización cardíaca.

1.4. Características del ingreso hospitalario

La **tabla 8** muestra las características del ingreso índice según el grupo de intervención. En general, no hubo diferencias significativas entre los dos brazos. La estancia media fue de 12 días (DE 8), y hasta un 24% de los pacientes necesitó una estancia en una unidad de cuidados intensivos o de intermedios. Un 8% de los pacientes presentó criterios diagnósticos de shock cardiogénico, apreciándose una tendencia no significativa a un mayor diagnóstico del grupo experimental (11% vs 5%), lo que puede justificar el mayor uso de noradrenalina en este grupo. En cuanto a la tasa de procedimientos terapéuticos realizados durante el ingreso, como la revascularización percutánea, el implante de Mitraclip o de dispositivos como la resincronización o el DAI fue baja, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 8: Características del ingreso hospitalario

	GRUPO CONTROL (n=62)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=61)	P valor
Categorías IC según FEVI			
Reducida	36 (59)	32 (53)	0.504
Intermedia	10 (16)	15 (25)	
Preservada	15 (25)	13 (22)	
Estancia media (días)	12 (9)	13 (7)	0.631
Ingreso en UCI	14 (36)	15 (25)	0.793
Shock cardiogénico	4 (5)	7 (11)	0.178
Procedimientos de soporte y/o terapéuticos			
Dobutamina	4 (5)	7 (11)	0.329
Levosimendan	9 (15)	5 (8)	0.270
Noradrenalina	0 (0)	4 (7)	0.040
BCIAo	0 (0)	1 (2)	0.311
Ventilación			
No invasiva	4 (6)	2 (3)	0.158
Invasiva	0 (0)	3 (5)	
Revascularización percutánea	3 (5)	4 (7)	0.681
Mitraclip	2 (3)	3 (5)	0.635
Marcapasos	1 (2)	0 (0)	0.248
DAI	2 (3)	0 (0)	
TRC	3 (5)	1 (2)	

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). IC: insuficiencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; UCI: unidad de cuidados intensivos o semicríticos; BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico; DAI: desfibrilador automático implantable; TRC: terapia de resincronización cardíaca.

1.5. Exploración física, clase funcional y calidad de vida al alta

El día del alta se observó una frecuencia cardíaca más alta en los pacientes del grupo experimental, así como una menor presencia de ingurgitación yugular y reflujo hepatoyugular. La clase funcional NYHA II fue la más frecuente al alta (67% de los casos), con un test de la marcha que de media no superó los 340 metros con una desviación estándar de 111 metros, sin diferencias entre grupos. La calidad de vida medida mediante la versión española de los test de Minnesota Living with Heart Failure y el de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire mostró una puntuación elevada, igualmente sin diferencias entre ambos grupos. La **tabla 9** resume esta información con más detalle.

Tabla 9: Exploración física, clase funcional y calidad de vida al alta

	GRUPO CONTROL (n=62)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=61)	P valor
Presión arterial sistólica (mmHg)	112 (18)	113 (18)	0.673
Frecuencia cardíaca (lpm)	66 (10)	70 (12)	0.040
Saturación O2 (%)	96 (2)	96 (2)	0.267
Edemas	15 (24)	6(10)	0.158
Crepitantes	15 (24)	8 (13)	0.115
Hepatomegalia	14 (23)	8 (13)	0.219
Ingurgitación yugular	18 (29)	7 (11)	0.016
Reflujo hepatoyugular	22 (35)	11 (18)	0.029
Clase funcional			
NYHA al alta			
I	0 (0)	2 (3)	0.181
II	45 (73)	37 (61)	
III	17 (27)	22 (36)	
IV	0 (0)	0 (0)	
Distancia test marcha (metros)	347 (107)	332 (115)	0.496
Calidad de vida			
Minnesota	55 (21)	52 (22)	0.438
Kansas City resultado clínico	50 (26)	53 (26)	0.503
Kansas City resultado global	44 (22)	46 (22)	0.631

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). mmHg: milímetros de mercurio; lpm: latidos por minuto; O2: oxígeno; NYHA: New York Heart Association.

1.6. Pruebas complementarias al alta

El ECG al alta evidenció que el 37% presentaban fibrilación auricular o flutter auricular, con una presencia mayor en el grupo control pero sin diferencias estadísticamente significativas. El trastorno de la conducción más frecuente fue el bloqueo de la rama izquierda del Haz de His, presente en el 17% de los pacientes. Cabe destacar que más de la mitad de los pacientes tenían algún tipo de trastorno de la conducción en el ECG al alta, sin observarse diferencias entre grupos.

Tabla 10: Datos del ECG al alta

	GRUPO CONTROL (n=62)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=61)	P valor
Sinusal	35 (56)	43 (70)	0.106
FA o flutter	27 (44)	18 (30)	
Estimulación ventricular			0.125
No	46 (74)	54 (88)	
Marcapasos	9 (15)	4 (7)	
TRC	7 (11)	3 (5)	
Trastorno de la conducción*			0.904
No	21 (46)	21 (40)	
BRDHH	3 (7)	5 (9)	
BRIHH	8 (17)	9 (17)	
Otros	14 (30)	18 (34)	

*Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). FA: fibrilación auricular; TRC: terapia de resincronización; BRDHH: bloqueo de la rama derecha del haz de His; BRIHH: bloqueo de la rama izquierda del haz de His. *Se han considerado solo en los pacientes sin estimulación ventricular externa.*

La **tabla 11** muestra los datos analíticos al alta. Se observó una prevalencia de anemia en torno al 40% en ambos grupos, y una ferropenia relativa mayor al 30%. Aunque se detectó una diferencia significativa en el recuento plaquetar entre grupos, no se consideró clínicamente relevante. No hubo diferencias significativas en el ionograma, función renal o hepática, parámetros metabólicos o nutricionales. También se observaron valores similares en cuanto a los niveles de NT-proBNP, troponina T ultrasensible o proteína C reactiva.

Tabla 11: Datos analíticos al alta

	GRUPO CONTROL (n=62)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=61)	P valor
Hemoglobina (g/L)	130 (24)	133 (22)	0.453
Anemia*	25 (40)	24 (39)	0.912
Ferropenia**	22 (35)	20 (33)	0.752
Leucocitos	10.3 (16.6)	8.9 (12.0)	0.603
Plaquetas	226 (72)	263 (104)	0.024
Bioquímica			
Sodio (mmol/L)	139 (3)	139(3)	0.552
Hiponatremia	7 (11)	3 (5)	0.196
Potasio (mmol/L)	4.5 (0.6)	4.5 (0.4)	0.992
Creatinina (mmol/L)	120 (57)	110 (40)	0.279
Filtrado glomerular (ml/kg/min/1.73m2)	62 (23)	65 (25)	0.442
Bilirrubina (µmol/L)	15 (7)	14 (8)	0.441
GGT (UI)	50 (29-114)	44 (30-100)	0.720
Parámetros metabólicos y nutricionales			
Colesterol (mg/dL)	150 (40)	160 (48)	0.252
LDL (mg/dL)	87 (34)	93 (37)	0.380
HDL (mg/dL)	40 (12)	43 (15)	0.4638
Albúmina (g/L)	39 (3)	38 (4)	0.531
Hb A1c (%)	6.4 (1.6)	6.4 (1.4)	0.847
Biomarcadores			
NT-proBNP (ng/L)	1897 (907-3712)	1559 (735-3776)	0.333
TnT us (ng/L)	39 (25-60)	31 (20-49)	0.274
PCR (mg/L)	8.5 (3.6-17.7)	7.8 (3-17.5)	0.731

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). GGT: gamma glutamil transpeptidasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HbA1C: hemoglobina glicosilada; NT-proBNP: fragmento amino terminal del péptido natriurético cerebral; TnT us: troponina T de alta sensibilidad; PCR: proteína C reactiva. *Se considera anemia en hombres con hemoglobina inferior a 130g/L y en mujeres con hemoglobina inferior a 120g/L. **Se considera ferropenia cuando la ferritina es inferior a 100 µg/L o cuando la ferritina está entre 100 y 300 µg/L con un índice de saturación de la transferrina inferior al 20%.

En cuanto a los datos ecocardiográficos (**tabla 12**), no se encontraron diferencias en la FEVI (media del 39%, desviación estándar del 15%), el grado de hipertrofia ventricular o la presencia de valvulopatías. La ecografía pulmonar realizada el día del alta mostró un número medio de líneas B en torno a 5, con 11 pacientes (9%) con derrame pleural, sin diferencias significativas entre grupos.

Tabla 12: Datos ecocardiográficos y ecografía pulmonar al alta

	GRUPO CONTROL (n=62)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=61)	P valor
FEVI (%)	39 (15)	39 (14)	0.934
Estenosis aórtica			
Ausencia/ligera	60 (98)	57 (93)	0.391
Moderada	2 (3)	4 (7)	
Importante	0 (0)	0 (0)	
Insuficiencia aórtica			
Ausencia/ligera	59 (95)	55 (90)	0.442
Moderada	3 (5)	5 (8)	
Importante	0 (0)	1(2)	
Estenosis mitral			1.000
Ausencia /ligera	60 (97)	61 (100)	
Moderada	1 (2)	0 (0)	
Importante	0 (0)	0 (0)	
Insuficiencia mitral			
Ausencia /ligera	28 (45)	33 (54)	0.596
Moderada	24 (39)	19 (31)	
Importante	10 (16)	9 (15)	
Insuficiencia tricuspídea			
Ausencia /ligera	42 (68)	43 (70)	0.429
Moderada	14 (23)	9 (15)	
Importante	6 (10)	9 (15)	
SIV (mm)	12 (3)	12 (2)	0.449
TAPSE (mm)	16 (4)	17 (4)	0.349
Ecografía pulmonar			
Nº medio de líneas B	5.5 (4.3)	5.3 (5.0)	0.766
Derrame pleural	7 (11)	4 (7)	0.385

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; lig: ligero; SIV: septo interventricular; TAPSE: excusión sistólica del anillo tricuspídeo.

1.7. Tratamiento farmacológico al alta

Considerando que más del 50% de los pacientes tenían una FEVI reducida, se registró una tasa de betabloqueantes del 85%, del 80% de IECA o ARA II, y hasta un 60% de antialdosterónicos, sin diferencias significativas entre grupos. Tampoco hubo diferencias en cuanto al uso de antiagregantes, anticoagulantes, estatinas o fármacos antidiabéticos como muestra la **tabla 13**.

Tabla 13: Tratamientos farmacológico al alta

	GRUPO CONTROL (n=62)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=61)	P valor
Diurético de asa	45 (73)	48 (79)	0.700
Tiazida	2 (3)	2 (3)	0.513
Tratamientos recomendados en FEVlr			
IECA/ARA II	49 (79)	50 (82)	0.681
IECA	39 (63)	36 (59)	0.659
Enalapril	36 (95)	34 (94)	0.512
ARA II	10 (16)	14 (23)	0.340
Losartan	6 (60)	9 (64)	0.545
Valsartan	4 (40)	3 (21)	
Sacubitril/valsartan	2 (3)	2 (3)	0.987
Antialdosterónico	35 (56)	39 (64)	0.397
Espironolactona	14 (41)	21 (54)	0.234
Eplerenona	21 (60)	18 (46)	
Betabloqueante	53 (85)	51 (84)	0.773
Bisoprolol	43 (81)	38 (78)	
Carvedilol	10 (19)	6 (12)	0.104
Nebivolol	0 (0)	3 (6)	
Atenolol	0 (0)	2 (4)	
Ivabradina	8 (13)	10 (16)	0.584
Nitratos	12 (19)	8 (13)	0.348
Hidralacina	6 (10)	4 (5)	0.311
Antiarrítmicos			
Digoxina	7 (11)	4 (7)	0.358
Amiodarona	15 (24)	7 (11)	0.067
Antiagregantes y anticoagulantes			
AAS	21 (34)	24 (39)	0.529
Otro antiagregante	8 (13)	10 (16)	0.584
Anticoagulante	38 (62)	33 (54)	0.419
Antivitamina K	32 (84)	27 (82)	0.697
ACOD	6 (16)	6 (18)	
Otros tratamientos			
Estatina	39 (63)	45 (74)	0.195
Metformina	10 (16)	14 (23)	0.340
iSGLT2	2 (3)	6 (10)	0.185
Insulina	14 (23)	12 (20)	0.693

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; AAS: ácido acetil salicílico; ACOD: anticoagulante oral de acción directa; iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

2. Objetivo principal de una estrategia de tratamiento guiado por ecografía pulmonar

De los 124 pacientes aleatorizados, 123 completaron el seguimiento (99.2%).

De los 62 pacientes del grupo control, 25 (40%) presentaron el evento combinado a lo largo del seguimiento, mientras que de los 61 pacientes del grupo experimental fueron 14 (23%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.038$). Así, la estrategia de seguimiento guiada por la ecografía pulmonar presentó un Hazard Ratio de 0.518 con un intervalo de confianza al 95% entre 0.268 y 0.998 ($p=0.049$). El número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar el evento principal en un seguimiento de 6 meses fue tan solo de 5 pacientes, con un intervalo de confianza al 95% de entre 3 y 62 pacientes.

La diferencia en el evento combinado entre grupos se debió principalmente a una reducción importante en el número de visitas imprevistas por IC en el grupo experimental (3%), frente al control (11%). No se apreciaron diferencias relevantes respecto a la tasa de ingreso por IC o muerte por cualquier causa entre ambos brazos.

La **tabla 14** detalla esta información, así como otras variables de interés como el número medio de visitas fuera de protocolo, destacando el elevado número de ingresos por otras causas en ambos en ambos grupos, la tasa de hospitalizaciones por otras causas y la tasa de trasplante cardiaco.

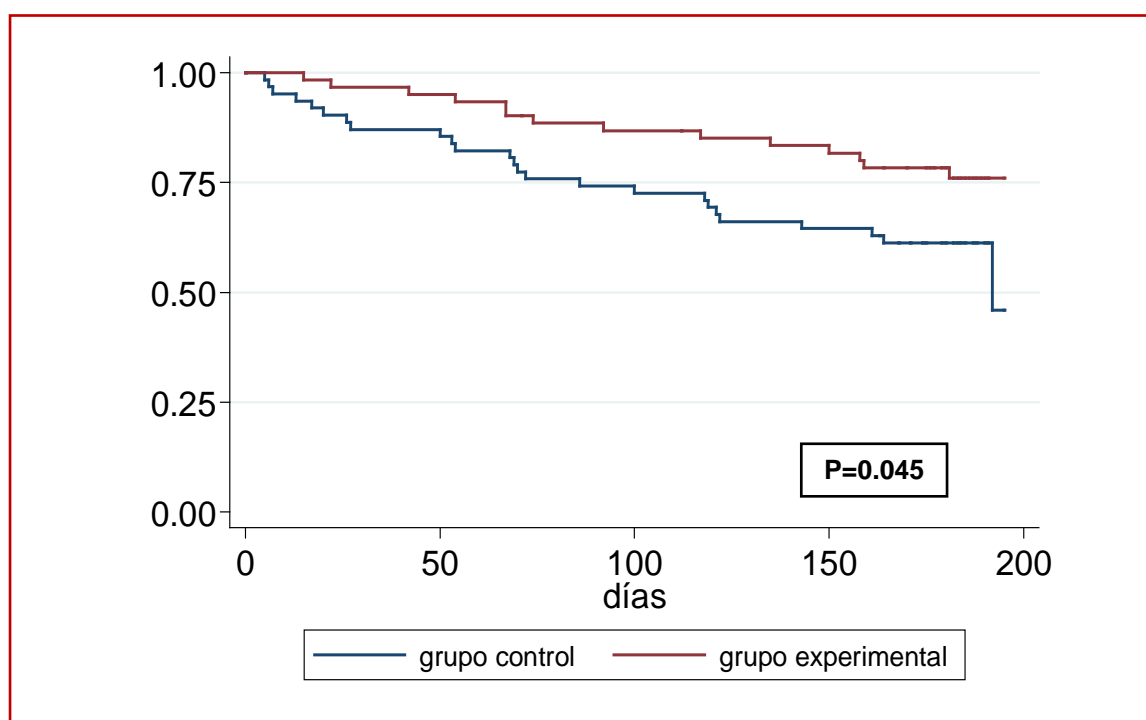
Tabla 14: Evento principal y otros eventos secundarios

	GRUPO CONTROL (n=62)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=61)	P valor
Evento combinado	25 (40)	14 (23)	0.038
Eventos secundarios			
Nº de pacientes con visita imprevista	7 (11)	2 (3)	0.088
Ingreso por IC	13 (21)	14 (23)	0.790
Muerte	2 (3)	3 (5)	0.635
Otras variables de interés			
Número de visitas fuera de protocolo	1.6 (1.7)	1.3 (1.4)	0.255
Ingresos por otras causas	20 (32)	23 (38)	0.526
Trasplante cardiaco	3 (5)	1 (2)	0.619

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico).

La **figura 18** muestra las curvas de Kaplan-Meier en función del grupo de intervención (log-rank test $P=0.045$).

Figura 18: Curvas de Kaplan-Meier para el evento principal



3. Objetivos específicos de una estrategia de tratamiento guiado por ecografía pulmonar

3.1. Objetivos de eficacia

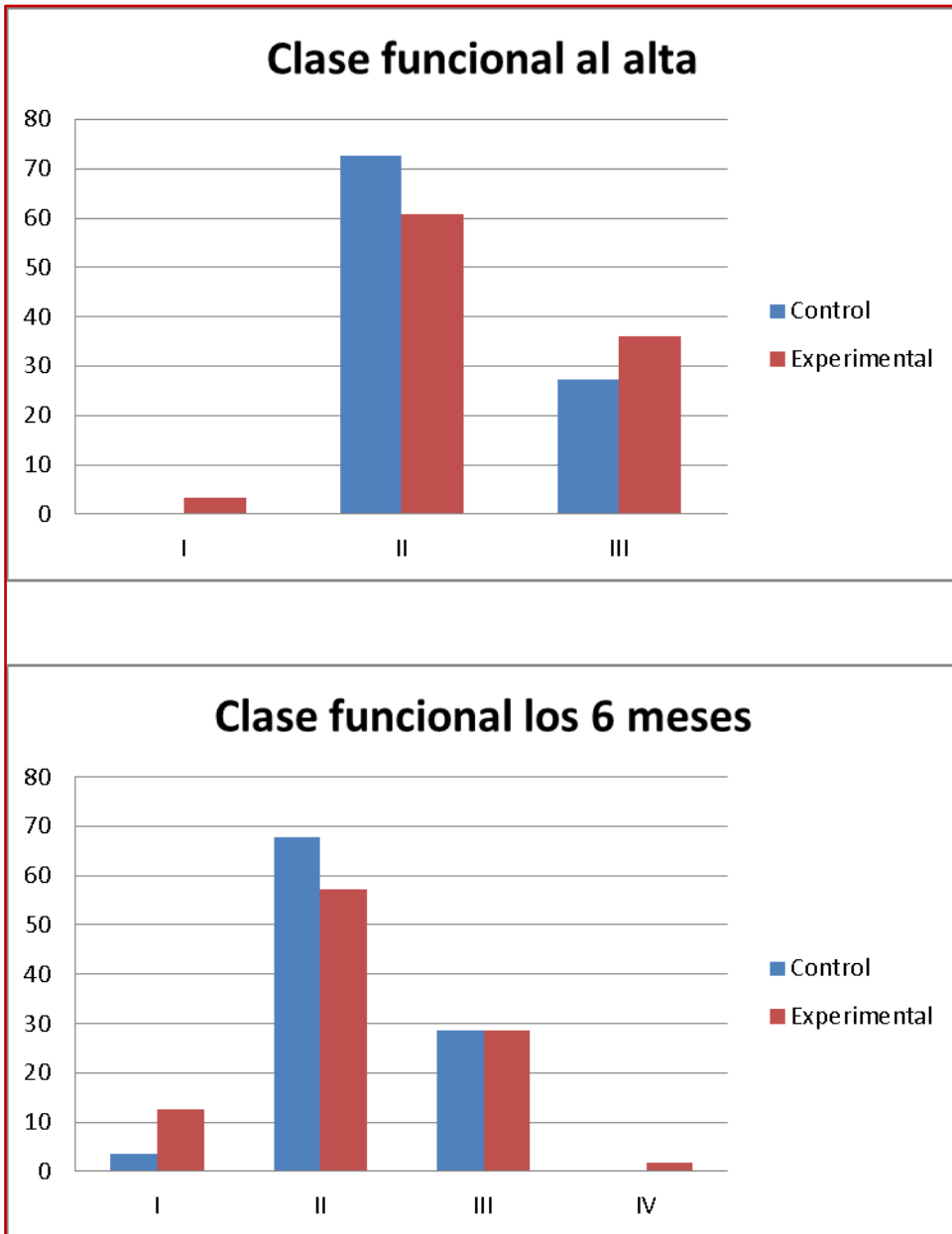
La **tabla 15** muestra que, a pesar de que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, sí se observó una tendencia a una mayor reducción porcentual del péptido natriurético en la última visita de seguimiento frente a su valor al alta en el grupo experimental (-25% versus -12%, $p=0.607$). Tampoco se observó un cambio significativo en cuanto a la calidad de vida medida mediante los tests de Minnesota Living with Heart Failure y el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. En relación con la clase funcional medida con la escala de la New York Heart Association no hubo diferencias significativas (**figura 19**). Sin embargo, hubo una tendencia no significativa a que los pacientes del grupo experimental recorrieran una mayor distancia en el test de la marcha de los 6 minutos y se objetivó una mejoría estadísticamente relevante si se comparaba con el test de la marcha realizado al alta hospitalaria.

Tabla 15: Objetivos secundarios

	GRUPO CONTROL (n=56)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=56)	P valor
NT-proBNP (ng/L)	1638 (710-4135)	1420 (349-2619)	0.116
Cambio NT-proBNP (% al basal)	-12 (78)	-25 (171)	0.607
Test Minnesota (puntos)	33 (23)	34 (25)	0.798
Cambio Minnesota (diferencia de puntos con el basal)	21 (26)	17 (31)	0.394
Test Kansas total (puntos)	69 (21)	67 (25)	0.663
Cambio en el Kansas total (diferencia de puntos con el basal)	27 (25)	22 (28)	0.318
Test Kansas clínico (puntos)	72 (22)	71 (24)	0.820
Cambio en el Kansas clínico (diferencia de puntos con el basal)	28 (26)	22 (28)	0.307
Test de la marcha (metros)	384 (126)	403 (362)	0.491
Cambio test de la marcha (metros)	+37 (5-70)	+60 (29-125)	0.023
Número de líneas B	5.3 (3.7-6.8)	4.3 (3.1-5.5)	0.356
Cambio en las líneas B (diferencia con respecto al basal)	0.1 (-1.6-1.8)	0.7 (-0.4-1.7)	0.790
Pacientes con nº líneas B <5	36 (64%)	40 (71%)	0.418

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). NYHA: clase funcional según la escala de la New York Heart Association

Figura 19: Porcentaje de pacientes según la clase funcional de acuerdo con la clasificación de la New York Heart Association



Para analizar las diferencias encontradas en cuanto al evento principal y los secundarios se comparó el tratamiento de los pacientes durante y al final del seguimiento (**tablas 16 y 17**). Así, se observó una mayor proporción de pacientes con diurético de asa al final del seguimiento en el grupo experimental (91% versus 75%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.023$). Las dosis medias de furosemida a lo largo del estudio no fueron estadísticamente diferentes entre grupos. Sin embargo, al analizar el subgrupo de pacientes que presentaron más de 5 líneas B a lo largo del seguimiento, se evidenció que estos sujetos sí recibieron una dosis media más elevada, siendo esta diferencia también estadísticamente significativa. No se observaron diferencias en cuanto al uso de diurético endovenoso durante el seguimiento ni tampoco en cuanto a los diuréticos tiazídicos. Respecto a los tratamientos con efecto pronóstico demostrado en la IC con FEVI reducida, no hubo diferencias en los porcentajes de IECA/ARAII, sacubitril-valsartán, antialdosterónicos o betabloqueantes entre grupos, destacando la alta proporción en general.

Tabla 16: Uso de los diuréticos durante el estudio

	GRUPO CONTROL (n=62)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=61)	P valor
Diurético de asa*	42 (75)	51 (91)	0.023
Dosis media furosemida** (mg)	55 (33)	49 (41)	0.389
Dosis media de furosemida en los pacientes con <5 líneas B (mg)	28 (28)	26 (24)	0.463
Dosis media de furosemida en los pacientes con >5 líneas B (mg)	58 (36)	67 (36)	0.046
Nº de ajustes de dosis de diurético	1.4 (1.0)	1.6 (1.1)	0.152
Nº de pacientes con furosemida ev en las visitas de seguimiento	8 (13)	8 (13)	0.999
Tiazida*	7 (13)	3 (5)	0.185
Dosis media de tiazida (mg)*	14 (8)	19 (10)	0.419
Nº ajustes de tiazida	0.2 (0.7)	0.2 (0.5)	0.576
Antialdosterónico*	28 (50)	34 (61)	0.254
Dosis media de antialdosterónico (mg)*	24 (9)	24 (11)	0.953

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico).

*En la visita final, calculado sobre los 56 pacientes por grupo que la realizaron

**Dosis media de furosemida o su equivalente si se trata de otro diurético de asa.

Tabla 17: Otros tratamientos al final del seguimiento

	GRUPO CONTROL (n=56)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=56)	P valor
IECA/ARA II	35 (63)	39 (70)	0.425
IECA	22 (39)	27 (48)	0.341
Dosis IECA* (mg)	10 (6)	10 (7)	0.731
ARA II	13 (23)	12 (21)	0.820
Dosis ARA II* (mg)	78 (47)	66 (87)	0.665
Sacubitril/valsartan	10 (18)	9 (16)	0.801
Dosis media de sacubitril **(mg)	41 (23)	40 (24)	0.939
Hidralacina	10 (18)	1 (2)	0.008
Nitratos	11 (20)	10 (18)	0.809
Betabloqueante	48 (86)	50 (89)	0.568
Dosis media de betabloqueante* (mg)	8 (8)	10 (12)	0.282
Ivabradina	5 (9)	8 (14)	0.376
Digoxina	7 (13)	2 (4)	0.087
Estatina	38 (68)	41 (73)	0.534
Metformina	9 (16)	11 (20)	0.622
iSGLT2	3 (5)	5 (8)	0.491
Insulina	10 (18)	11 (20)	0.809
AAS	19 (34)	20 (36)	0.843
Otro antiagregante	5 (9)	7 (13)	0.541
Anticoagulantes			0.369
Anti vitamina K	28 (52)	22 (40)	
ACOD	8 (15)	8 (15)	
Hierro endovenoso	15 (24)	16 (26)	0.795

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; AAS: ácido acetil salicílico; iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; ACOD: anticoagulante oral de acción directa.

*Dosis media al día

**Dosis media cada 12 horas

3.2. Objetivos de seguridad

La **tabla 18** recoge los ingresos de los pacientes por hipotensión sintomática, hiperpotasemia o insuficiencia renal, siendo éstos muy poco frecuentes y sin diferencias relevantes entre grupos.

A lo largo del seguimiento sí hubo una tasa elevada de hiperpotasemia (en torno al 40%) aunque sin diferencias entre grupos. La hipopotasemia fue menos frecuente, así como el empeoramiento significativo de la creatinina, que se registró en alrededor del 10% de los pacientes, siendo similar en ambos grupos.

Tabla 18: Eventos de seguridad durante el seguimiento

	GRUPO CONTROL (n=62)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=61)	P valor
Ingreso por hipotensión arterial sintomática	0 (0)	1 (1.6)	0.496
Ingreso por hiperpotasemia	1 (1.6)	0 (0)	1.00
Ingreso por insuficiencia renal	1 (1.6)	1 (1.6)	1.00
Hiperpotasemia*	26 (42)	26 (43)	1.00
Hipopotasemia**	6 (10)	2 (3)	0.273
Empeoramiento de la creatinina***	8 (13)	9 (15)	0.766

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico).

*Definida como potasio >5 mmol/L en alguna de las analíticas de seguimiento

**Definida como potasio <3.5 mmol/L en alguna de las analíticas de seguimiento

***Definido como un aumento de más del 50% de la creatinina durante el seguimiento con respecto a la creatinina del alta.

3.3. Evaluación la factibilidad del protocolo

Pacientes evaluables

De los 199 pacientes escrutados para el estudio, solo fueron excluidos 2 (1%) por presentar situaciones que podían interferir en la interpretación de la ecografía pulmonar: un paciente con una neoplasia de pulmón que estaba pendiente de iniciar radioterapia y otro con una neumopatía intersticial a estudio (**figura 17**).

Es remarcable que, tanto al alta y como durante el seguimiento, los investigadores que realizaron las ecografías pulmonares consideraron que el 100% de los 575 estudios eran interpretables. Durante el seguimiento, un paciente fue diagnosticado de una neumopatía intersticial, y a pesar de ello, pudo finalizar el estudio siendo todos sus exámenes igualmente analizables.

De los pacientes evaluados, un 23% tenían diagnóstico previo de EPOC, pero la interacción entre el número de líneas B y el EPOC no fue significativa ($P=0.936$). Por otro lado, un 24% de los pacientes fueron obesos, pero no se encontró correlación entre el número de líneas B y el índice de masa corporal, con un coeficiente de correlación de Spearman de -0.058 ($p=0.522$). Así mismo, la interacción entre dicho índice y el número de líneas B tampoco fue significativa ($p=0.063$).

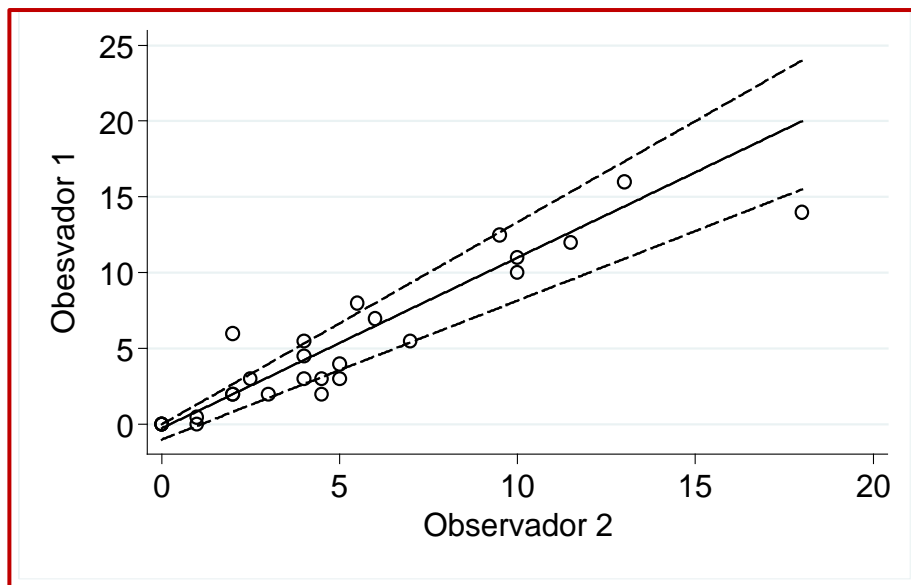
Variabilidad interobservador

Se ha evaluado la variabilidad interobservador mediante el coeficiente de correlación intraclase. En cuanto a la consistencia se obtuvo un coeficiente de correlación intraclase de 0.962 (intervalo de confianza al 95%: 0.917-0.983; $p<0.001$). En cuanto al acuerdo absoluto se obtuvo un resultado similar, con un coeficiente de correlación intraclase de 0.964 (intervalo de confianza al 95%: 0.920-0.983; $p<0.001$). También se calculó el coeficiente de correlación de Lin que resultó de 0.927.

Para ilustrar el grado de acuerdo, se presenta en la **figura 20** la curva de regresión de Passing Bablok, que se obtiene tras una estimación no paramétrica de la recta de regresión ortogonal entre ambos observadores que tiene la siguiente fórmula:

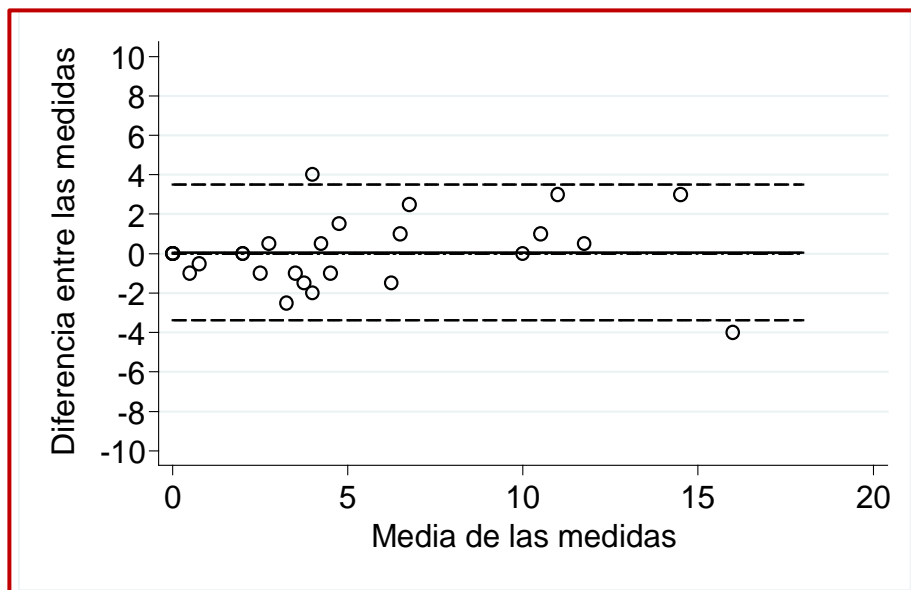
$Y=A+B*X$, siendo $A= -0.25$ (intervalo de confianza al 95% de -1 a 0) y $B=1.13$ (intervalo de confianza al 95%: $0.92-1.33$). Dado que el intervalo de confianza de A contiene el 0 y el intervalo de confianza de B contiene el 1 podemos concluir que las diferencias de tipo constante y de tipo proporcional respectivamente no fueron relevantes.

Figura 20: Regresión de Passing Bablok para ilustrar la variabilidad interobservador



La **figura 21** ilustra la reproducibilidad del método con el gráfico de Bland y Altman. Solo hay un caso por encima y un caso por debajo de los límites de acuerdo.

Figura 21: Gráfico de reproducibilidad de Bland y Altman



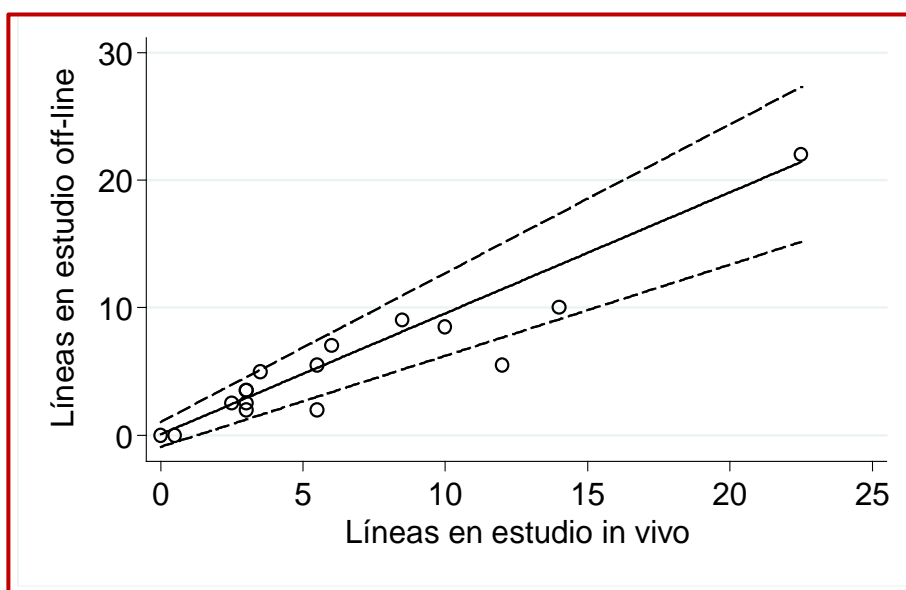
Variabilidad intraobservador

La variabilidad intraobservador se evaluó una vez finalizado el estudio, dado que las imágenes de las ecografías pulmonares fueron grabadas y almacenadas con el número del paciente y el número de la visita.

Se valoró la diferencia entre el número de líneas registrado durante la visita de protocolo y el número de líneas registrado tras la visualización de dichas imágenes *off-line* en 15 casos seleccionados de forma aleatoria. Como en el caso anterior, se obtuvo un buen resultado en cuanto a la consistencia, con un coeficiente de correlación intraclass de 0.963 (intervalo de confianza al 95%: 0.895-0.987; $p < 0.001$), y en cuanto al acuerdo absoluto, que fue de 0.960 (intervalo de confianza al 95%: 0.882-0.986; $p < 0.001$).

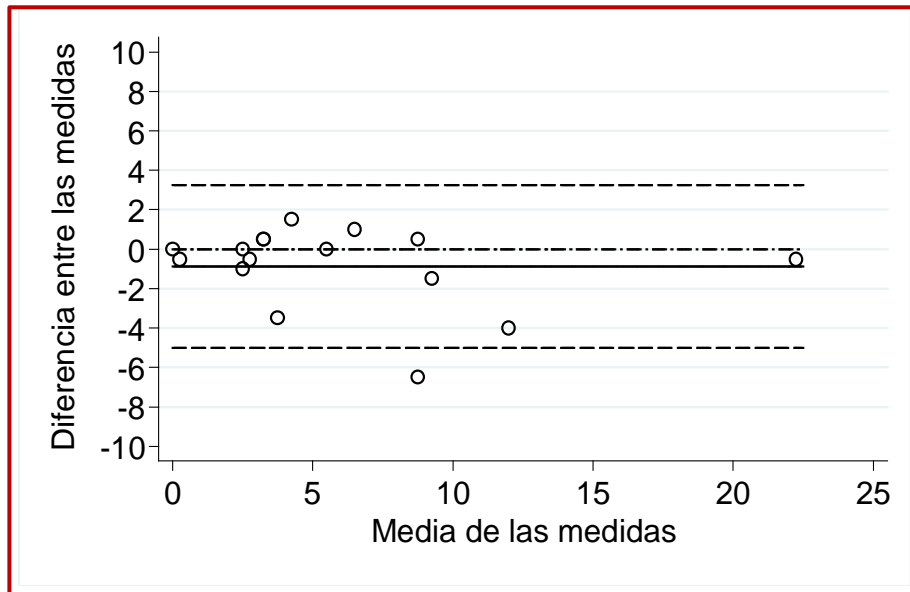
La **figura 22** presenta la línea de regresión de Passing Bablok, siendo en este caso el coeficiente A de 0,06 (IC 95%: -0.917 a 1.04) y el B = 0.95 (IC 95%: 0.71 a 1.17). Como anteriormente, dado que el intervalo de confianza de A contiene el 0 y el intervalo de confianza de B contiene el 1, podemos decir que las diferencias de tipo constante y de tipo proporcional respectivamente no fueron relevantes.

Figura 22: Regresión de Passing Bablok para ilustrar la variabilidad intraobservador



De la misma manera, para ilustrar la reproducibilidad intraobservador del método, se presenta el gráfico de Bland y Altman (**figura 23**). Como se puede comprobar, tan solo hay un caso que no se encuentra dentro de los límites de acuerdo.

Figura 23: Gráfico de reproducibilidad de Bland y Altman

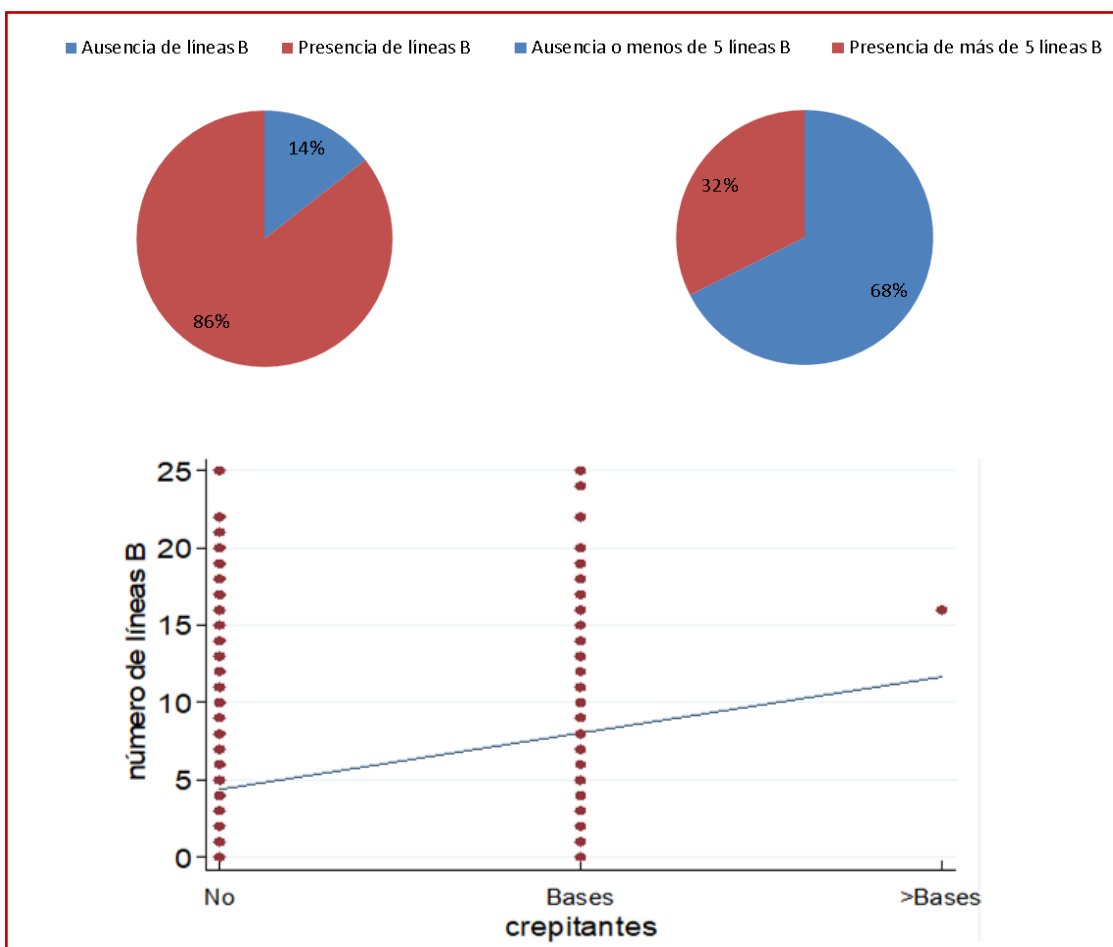


3.4. Relación entre el número de líneas B y otros parámetros de congestión

3.4.1. Exploración física

A lo largo del estudio se realizaron un total de 575 visitas, con una exploración física centrada en los signos congestivos y un examen con el ecógrafo pulmonar (4.7 visitas/paciente). De forma interesante, en 422 visitas (73%), no se detectó ningún crepitante a la auscultación. Sin embargo, en estas visitas sin crepitantes sí se evidenció alguna línea B en 361 casos (86%), y en 137 (32%) se encontraron incluso más de 5 líneas B. Si estudiamos la correlación que existe entre el número de líneas B y la presencia de crepitantes (ausencia, presencia en bases, y más que en bases), observamos que es débil, aunque significativa (rho de Spearman 0.355, $p < 0.001$).

Figura 24: Porcentaje de visitas con presencia de líneas B sin crepitantes en la exploración física y correlación entre el número de líneas B y crepitantes

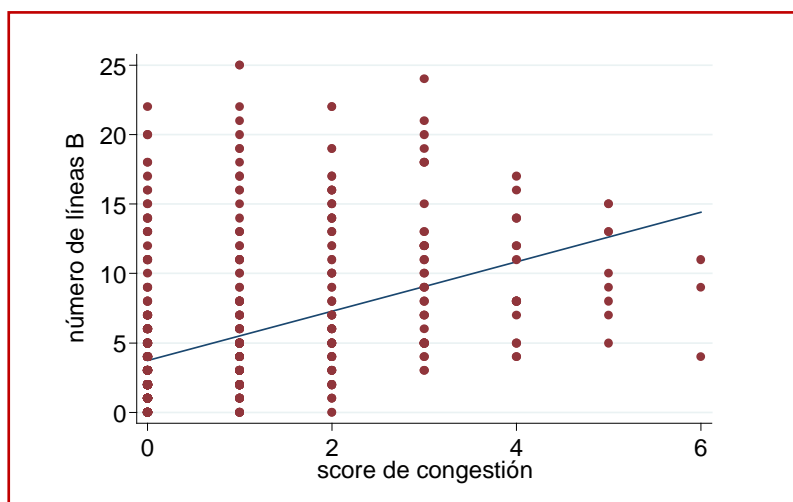


A partir de la información recogida en la exploración física de cada visita se elaboró una puntuación de congestión –score de congestión LUS-HF- que se resume en la **tabla 19**. La puntuación media fue de 0.94 puntos (DE 1.26), la mediana de 0 puntos (RI 0-2) y la máxima puntuación recogida fue de 6. La correlación entre el score y el número de líneas B fue mayor que con los crepitantes, con una rho de Spearman 0.500, $p < 0.001$.

Tabla 19: Score de congestión LUS-HF

	Gradación	Puntuación
Crepitantes	Ausencia	0
	Bases	1
	Hasta campos medios	2
	Más de campos medios	3
Edemas	Ausencia	0
	Maleolares	1
	Hasta rodillas	2
	Más allá de las rodillas	3
Hepatomegalia	Ausencia	0
	De 1 a 2 traveses	1
	Más de 2 traveses	2
Ingurgitación yugular	Ausencia	0
	Presencia	1+
Reflujo hepatoyugular	Ausencia	0
	Presencia	1
Tercer ruido	Ausencia	0
	Presencia	1
Máximo: 11 puntos		

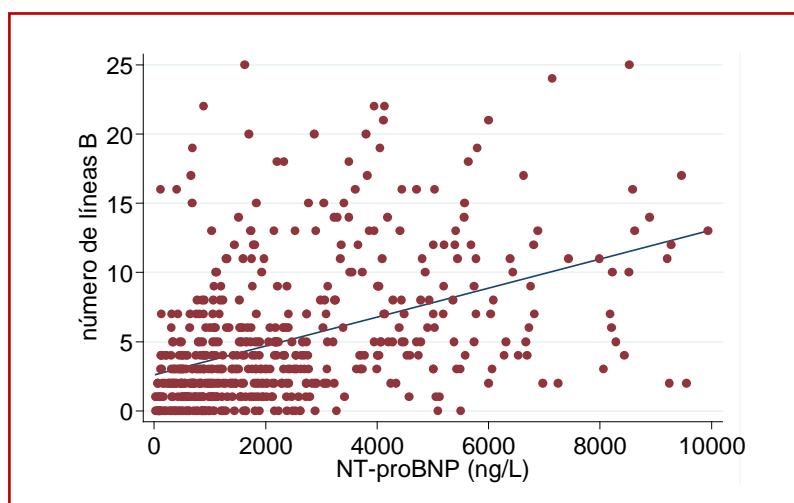
Figura 25: Correlación entre el nº de líneas B y el score LUS-HF



3.4.2. Péptidos natriuréticos

La mediana de NT-proBNP fue de 1829 ng/L (RI 860-4009). Se obtuvo una correlación significativa entre el número de líneas B y los valores de NT-proBNP, con una rho de Spearman 0.500 ($p < 0.001$) (figura 26).

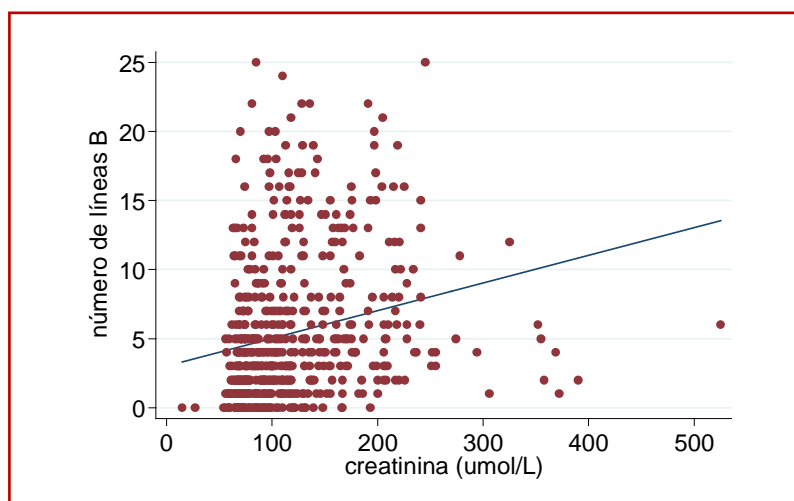
Figura 26: Correlación entre el nº de líneas B y el NT-proBNP



3.4.3. Función renal

El valor medio de la creatinina fue de 118 $\mu\text{mol/L}$ (DE 58). La correlación entre la creatinina y el número de líneas B fue débil (rho de Spearman de 0.323, $p < 0.001$). En el caso del filtrado glomerular la relación fue negativa, pero de magnitud similar (rho -0.337, $p < 0.001$).

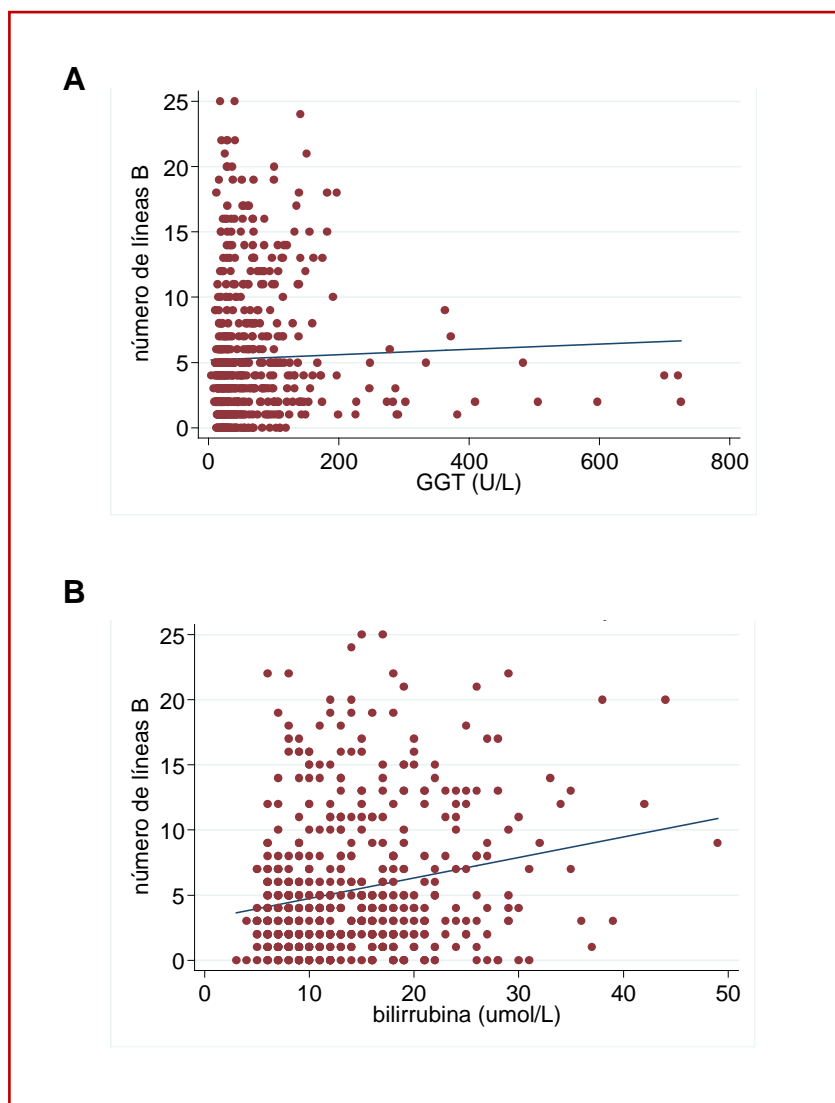
Figura 27: Correlación entre el nº de líneas B y la creatinina



3.4.4. Función hepática

La correlación entre la función hepática y el número de líneas B fue débil, ya fuera estimada mediante el valor medio de la GGT (**figura 28**, panel A: rho de Spearman 0.174; $p < 0.001$) o de la bilirrubina (panel B: rho de Spearman 0.163, $p < 0.001$).

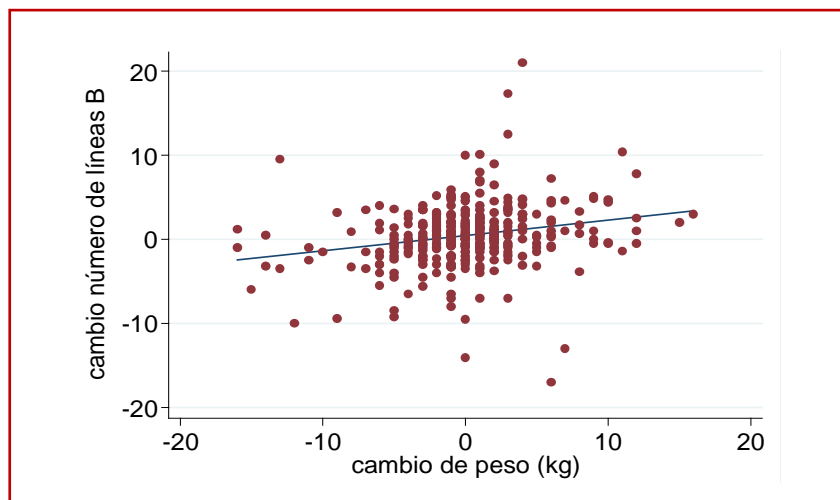
Figura 28: Correlación entre el nº de líneas B y la función hepática



3.4.5. Cambio de peso

Los cambios de peso a lo largo del seguimiento y el cambio en el número de líneas B obtuvo una correlación positiva débil (rho de Spearman 0.237, $p < 0.001$).

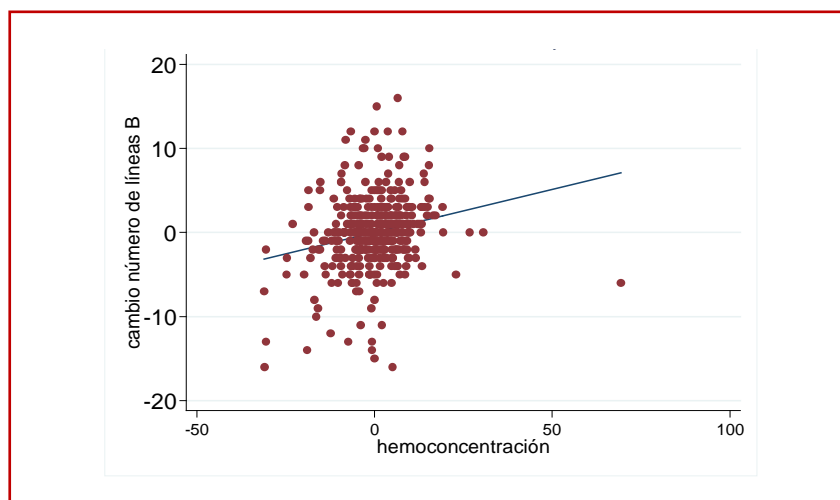
Figura 29: Correlación entre cambio en el nº de líneas B y el peso



3.4.6. Hemoconcentración

La hemoconcentración, expresada como el porcentaje de cambio en la hemoglobina de una visita a la siguiente, mostró igualmente una correlación positiva débil (rho de Spearman 0.225, $p < 0.001$).

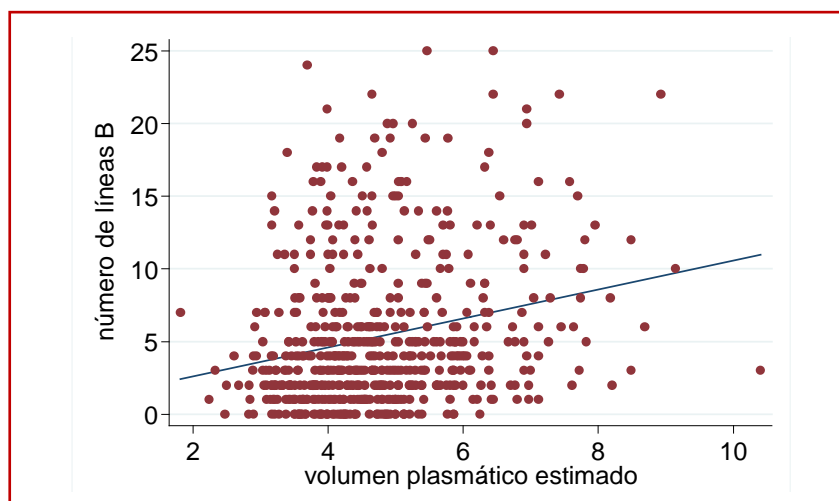
Figura 30: Correlación entre cambio en el nº de líneas B y la hemoconcentración



3.4.7. Volumen plasmático

El volumen plasmático estimado, calculado mediante la fórmula modificada de Strauss (123), mostró una correlación positiva débil con el número de líneas B (rho de Spearman 0.237, $p < 0.001$).

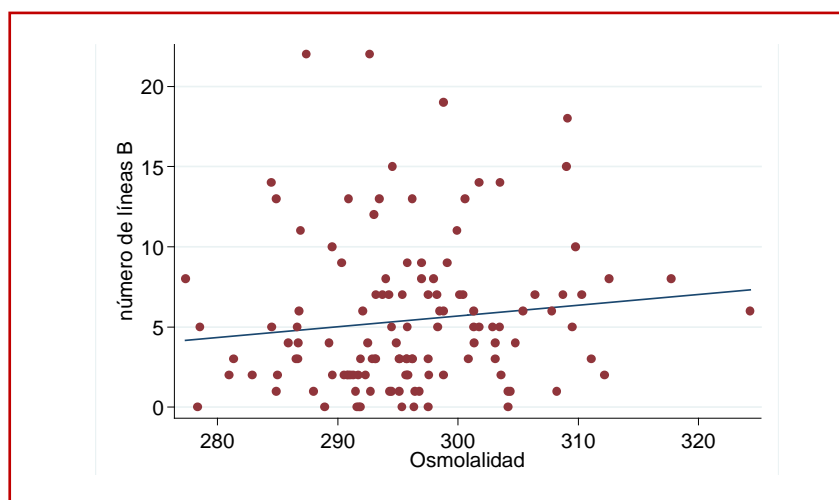
Figura 31: Correlación entre el nº de líneas B y el volumen plasmático estimado



3.4.8. Osmolalidad

La osmolalidad estimada de los pacientes al alta fue de 295.7 mOsm/kg (RI 291-317). Solo 3 pacientes (2,4%) tuvieron una osmolalidad baja (< 280 mOsm/kg) y 67 (54%) tuvieron una osmolalidad alta (> 295 mOsm/kg). Se observó una correlación débil entre el número de líneas B y la osmolalidad (rho de Spearman 0.186, $p = 0.040$),

Figura 32: Correlación entre el número de líneas B y la osmolalidad



3.5. Papel pronóstico del número de líneas B al alta de un ingreso por insuficiencia cardiaca

Para la comprobación de la hipótesis de si el número de líneas B al alta de un episodio de IC era un factor pronóstico independiente se empleó la población del LUS-HF I y se escogió como variable de resultado el evento combinado a 6 meses. Además, se comprobó el valor pronóstico adicional sobre los crepitantes en la exploración física y sobre algunos de los *scores* de riesgo más utilizados hoy en día en la práctica clínica.

3.5.1. Características basales de los pacientes

De los 123 pacientes incluidos en el estudio, 39 presentaron el evento principal (32%), mientras que 84 no sufrieron ningún evento (68%).

El perfil clínico de los pacientes fue significativamente diferente. En resumen, los pacientes que presentaron el evento principal fueron más mayores y presentaron una prevalencia significativamente más alta de hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus. Además, presentaron una proporción significativamente más alta de comorbilidades, especialmente de SAHS, insuficiencia renal y vasculopatía periférica, lo que se tradujo en un índice de Charlson más elevado. Respecto a la historia cardiológica previa, la presencia de insuficiencia cardíaca crónica fue significativamente más alta, de mayor duración y con mayor número medio de hospitalizaciones previas en el año anterior. No hubo diferencias en cuanto a la etiología de la IC ni a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, pero sí presentó el grupo con evento en el seguimiento una mayor proporción de implantación previa de dispositivos como el DAI o la terapia de resincronización cardíaca.

La **tabla 20** muestra las características basales de los pacientes acorde con la evolución en esos 6 meses.

Tabla 20: Características basales de los pacientes según el evento principal

	NO EVENTO (n=84)	EVENTO (n=39)	P valor
Edad (años)	68 (13)	72 (9)	0.104
Varón	61 (73)	28 (72)	0.924
Factores de riesgo cardiovascular			
Hipertensión	56 (67)	33 (85)	0.038
Dislipemia	53 (63)	31 (79)	0.069
Diabetes mellitus	24 (29)	23 (67)	<0.001
IMC	27 (5)	26 (6)	0.455
Obesidad	21 (25)	8 (21)	0.585
Fumador	16 (19)	9 (23)	0.226
Exfumador	33 (39)	20 (51)	
Enolismo	10 (12)	5 (13)	0.594
Otras comorbilidades			
EPOC	18 (21)	13 (33)	0.157
SAHS	4 (5)	9 (23)	0.002
Insuficiencia renal	21 (25)	25 (64)	<0.001
Ictus/AIT	11 (13)	8 (21)	0.289
Vasculopatía	7 (8)	13 (33)	<0.001
Escalas de comorbilidad y dependencia			
Índice Charlson	2.4 (1.5)	3.5 (1.7)	<0.001
Escala Barthel	98 (9)	97 (9)	0.866
Historia de cardiopatía			
IC previa	37 (44)	31 (79)	<0.001
Años desde el diagnóstico	3 (7)	10 (12)	<0.001
Ingresos en el año anterior	0.4 (0.8)	0.8 (1.1)	0.020
Etiología de la IC			0.273
Isquémica	26 (31)	16 (41)	
No isquémica	58 (69)	23 (59)	
Fibrilación auricular	44 (52)	24 (62)	0.342
Sustitución valvular	8 (10)	7 (18)	0.184
Mitraclip	3 (4)	4 (10)	0.136
Marcapasos	10 (12)	6 (15)	0.593
DAI/TRC	10 (12)	13 (33)	0.005
Categorías IC según FEVI			0.297
Reducida	45 (55)	3 (59)	
Intermedia	20 (24)	5 (13)	
Preservada	17 (21)	11 (28)	

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAHS: síndrome de apnea-hipoapnea del sueño; AIT: accidente isquémico transitorio; IC: insuficiencia cardíaca; DAI: desfibrilador automático implantable; TRC: terapia de resincronización; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

3.5.2. Características del ingreso hospitalario índice

No hubo diferencias estadísticas entre ambos grupos ni en la estancia media, el tratamiento inotrópico o la necesidad de ventilación mecánica durante el ingreso hospitalario. En cambio, los pacientes que presentaron el evento en el seguimiento se fueron al alta significativamente más congestivos (edemas, crepitantes, ingurgitación yugular o hepatomegalia) y en una clase funcional de la NYHA más avanzada que los pacientes sin eventos en el seguimiento.

Tabla 21: Características del ingreso según la aparición o no del evento principal

	NO EVENTO (n=84)	EVENTO (n=39)	P valor
Estancia media (días)	13 (8)	11 (7)	0.389
Necesidad de ingreso en UCI	22 (26)	7 (18)	0.316
Shock cardiogénico	8 (10)	2 (5)	0.407
Dobutamina	9 (11)	2 (5)	0.312
Levosimendan	8 (10)	6 (5)	0.341
Noradrenalina	4 (5)	0 (0)	0.166
Ventilación			
no invasiva	4 (5)	2 (5)	0.489
invasiva	3 (4)	0 (0)	
Exploración física al alta			
Tensión arterial sistólica (mmHg)	113 (19)	110 (15)	0.436
Frecuencia cardíaca (lpm)	69 (11)	67 (12)	0.260
Presencia de edemas	9 (11)	12 (31)	0.006
Crepitantes	12 (14)	11 (28)	0.065
Ingurgitación yugular	12 (14)	13 (33)	0.015
Reflujo hepatoyugular	19 (23)	14 (36)	0.122
Hepatomegalia	8 (10)	14 (36)	<0.001
Clase funcional al alta			
Distancia test de la marcha (m)	351 (117)	313 (91)	0.095
Clase NYHA al alta			0.017
I	2 (2)	0 (0)	
II	62 (74)	20 (51)	
III	20 (24)	19 (49)	
Calidad de vida al alta			
Puntuación test Minnesota	52 (22)	57 (21)	0.307
Puntuación test Kansas	45 (22)	44 (21)	0.731

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. NYHA: New York Heart Association.

Respecto a las pruebas complementarias realizadas durante la hospitalización, se registró con mayor frecuencia insuficiencia mitral significativa, derrame pleural y un número medio de líneas B más alto en los pacientes que presentaron algún evento durante el seguimiento. Además, analíticamente presentaron más insuficiencia renal, un péptido natriurético al alta más elevado y una tendencia a más anemia.

Tabla 22: Características del ECG, de la ecografía cardiaca y pulmonar y datos analíticos según la aparición o no del evento principal

	NO EVENTO (n=84)	EVENTO (n=39)	P valor
FA al alta	30 (36)	15 (38)	0.768
Trastorno de la conducción*			
No	30 (43)	12 (40)	0.965
Bloqueo de rama derecha	5 (7)	3 (10)	
Bloqueo de rama izquierda	12 (17)	5 (17)	
Otros	22 (32)	10 (33)	
Datos ecocardiográficos y de eco pulmonar			
FEVI (%)	39 (14)	40 (15)	0.562
SIV (mm)	12 (2)	12 (3)	0.694
Insuficiencia mitral moderada-importante	21 (25)	19 (49)	0.009
Número medio de líneas B	4.3 (3.9)	7.8 (5.4)	<0.001
Derrame pleural	3 (4)	8 (21)	0.002
Analítica al alta			
Anemia	29 (35)	20 (51)	0.077
Ferropenia	25 (30)	17 (44)	0.132
Hiponatremia	8 (10)	2 (5)	0.407
Hiperpotasemia	16 (19)	2 (5)	0.042
Filtrado glomerular (ml/kg/min/1.73m ²)	69 (25)	51 (17)	<0.001
Bilirrubina (µmol/L)	15 (8)	14 (7)	0.409
GGT (UI)	98 (155)	39 (45)	0.205
Colesterol (mg/dL)	159 (43)	147 (46)	0.161
HbA1C (%)	6.3 (1.6)	6.5 (1.1)	0.631
Biomarcadores al alta			
NT-proBNP (ng/L)	1237 (640-3574)	2742 (1286-5415)	0.007
TnT us (ng/L)	30 (19-54)	43 (26-70)	0.052
PCR (mg/L)	8 (3-18)	9 (4-18)	0.587

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SIV: septo interventricular; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; HbA1C: hemoglobina glicosilada; NT-proBNP: fragmento amino terminal del péptido natriurético cerebral; TnTus: troponina T de alta sensibilidad; PCR: proteína C reactiva.

3.5.3. Papel pronóstico del número de líneas B al alta

Después de un ajuste multivariante en el que se incluyeron todas las variables con significación pronóstica en el análisis univariado, el número medio de líneas B al alta fue un factor pronóstico independiente del evento combinado en el seguimiento, con una Odds Ratio de 1.18 (IC al 95% 1.06-1.32, p valor= 0.003). El AUC del modelo con estas 3 variables para la predicción del evento fue de 0.827 (IC 95% 0.742-0.911).

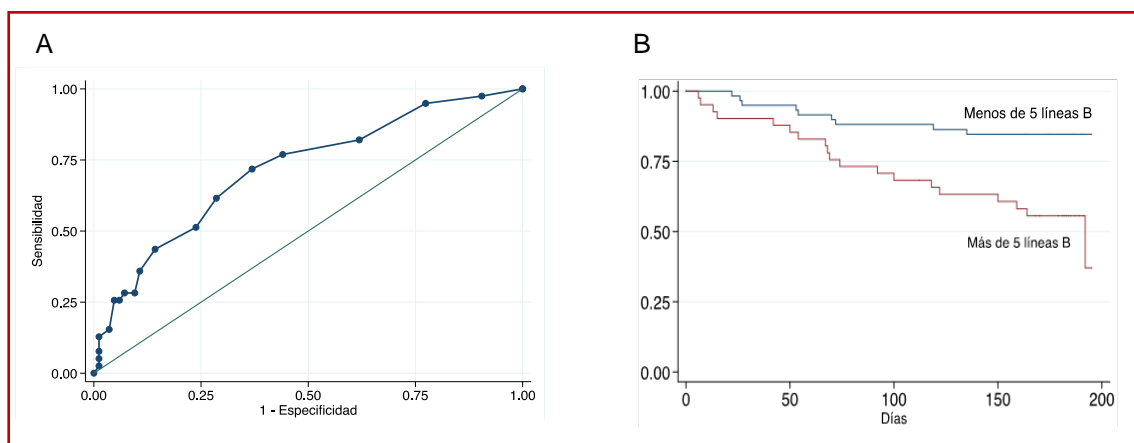
Tabla 23: Predictores independientes para el evento combinado en el LUS-HF I

	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95%	P valor
Líneas B al alta	1.18	1.06-1.32	0.003
Años desde el diagnóstico	1.08	1.03-1.15	0.005
Diabetes Mellitus	8.76	3.00-25.5	<0.001

3.5.4. Valor pronóstico adicional del número de líneas B

El mejor punto de corte en el número de líneas B al alta para predecir el evento combinado en el seguimiento fue de 5 (**figura 33**, panel A). Un total de 100 pacientes (81%) de los 123 no tenían crepitantes en la exploración física al alta, de los cuales 59 presentaron < 5 líneas B (59%) y 41 \geq 5 líneas B (41%) en la ecografía. Tras ajustar por el grupo de intervención, la presencia de \geq 5 líneas B al alta tuvo un Hazard Ratio de 3.5 (IC al 95% 1.6-7.7; p=0.002) para el evento combinado (panel B).

Figura 33: Curva ROC para selección del mejor punto de corte de líneas B y curva de Kaplan-Meier en los sujetos sin crepitantes al alta según el número de líneas B



Además, se valoró la mejoría en la predicción del evento principal al añadir el número de líneas B a diferentes scores de riesgo (**tabla 24**). En todos los casos se obtuvo mejora en los índices de reclasificación neta y de mejora discriminativa.

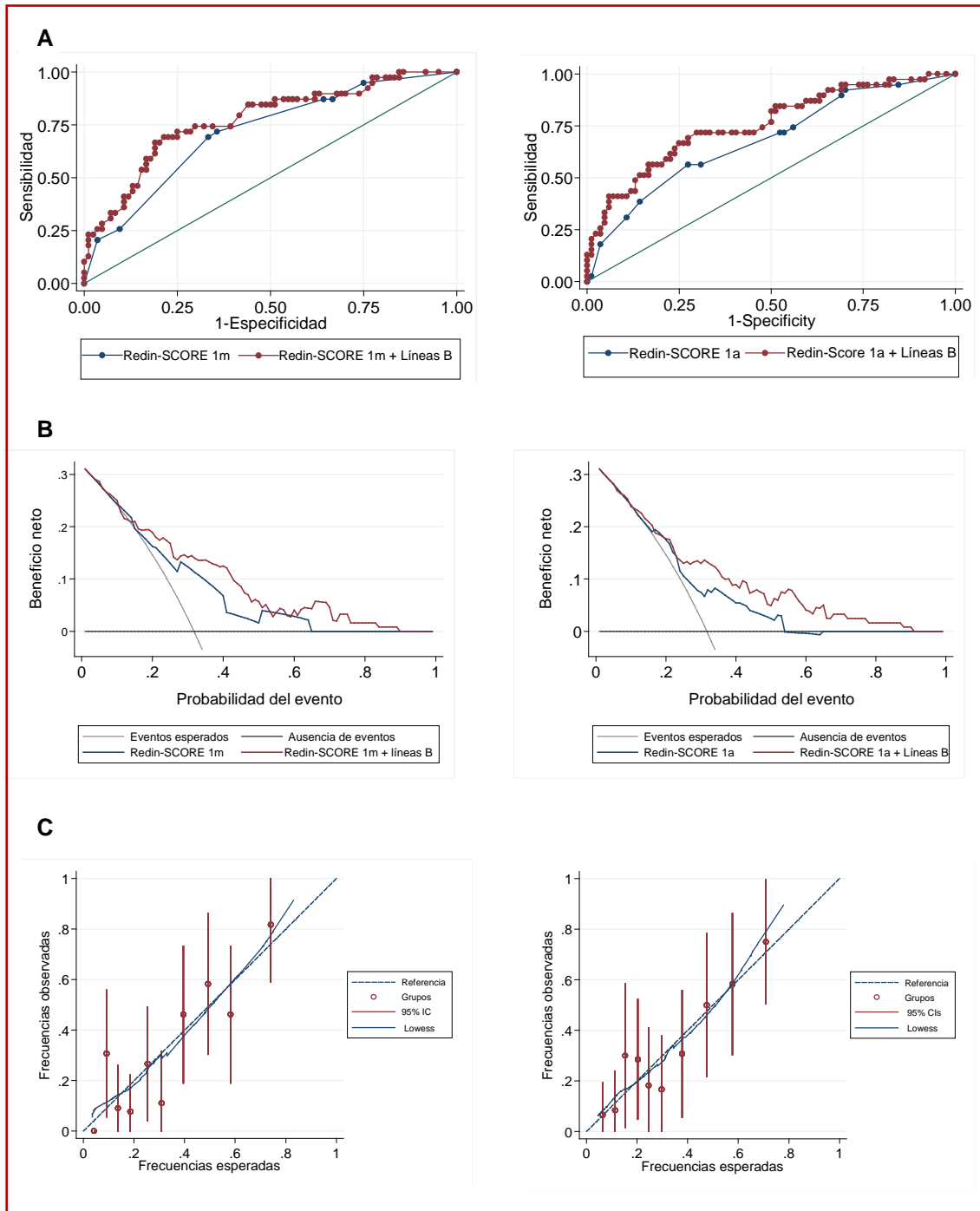
Tabla 24: Valor adicional del número de líneas B al alta sobre los scores de riesgo

	AUC	P valor	AIC	BIC	P valor H-L	IDI	NRI
Redin-SCORE 1 mes	0.714 (0.621-0.808)		141	147	0.3		
+ líneas B	0.773 (0.621-0.864)	0.08	130	135	0.2	0.093 (p=0.003)	0.509 (p=0.009)
Redin-SCORE 1 año	0.681 (0.579-0.783)		146	152	0.6		
+ líneas B	0.757 (0.663-0.851)	0.056	133	137	0.9	0.056 (p=0.004)	0.111 (P<0.001)
MAGGIC score	0.705 (0.614-0.797)		146	152	0.5		
+ líneas B	0.787 (0.706-0.869)	0.045	131	137	0.3	0.119 (P<0.001)	0.608 (P=0.002)
GWTG score	0.682 (0.587-0.778)		148	153	0.3		
+ líneas B	0.789 (0.704-0.783)	0.018	131	136	0.2	0.136 (P<0.0001)	0.608 (P=0.002)
BCN Bio-HF	0.733 (0.639-0.827)		145	150	0.2		
+ líneas B	0.772 (0.685-0.859)	0.340	133	139	0.4	0.092 (P=0.003)	0.363 (P=0.060)

AUC: área bajo la curva, AIC: criterio de información de Akaike, BIC: criterio bayesiano de información H-L: Hosmer-Lemeshow IDI: integrated discrimination improvement index, NRI: net reclassification improvement index

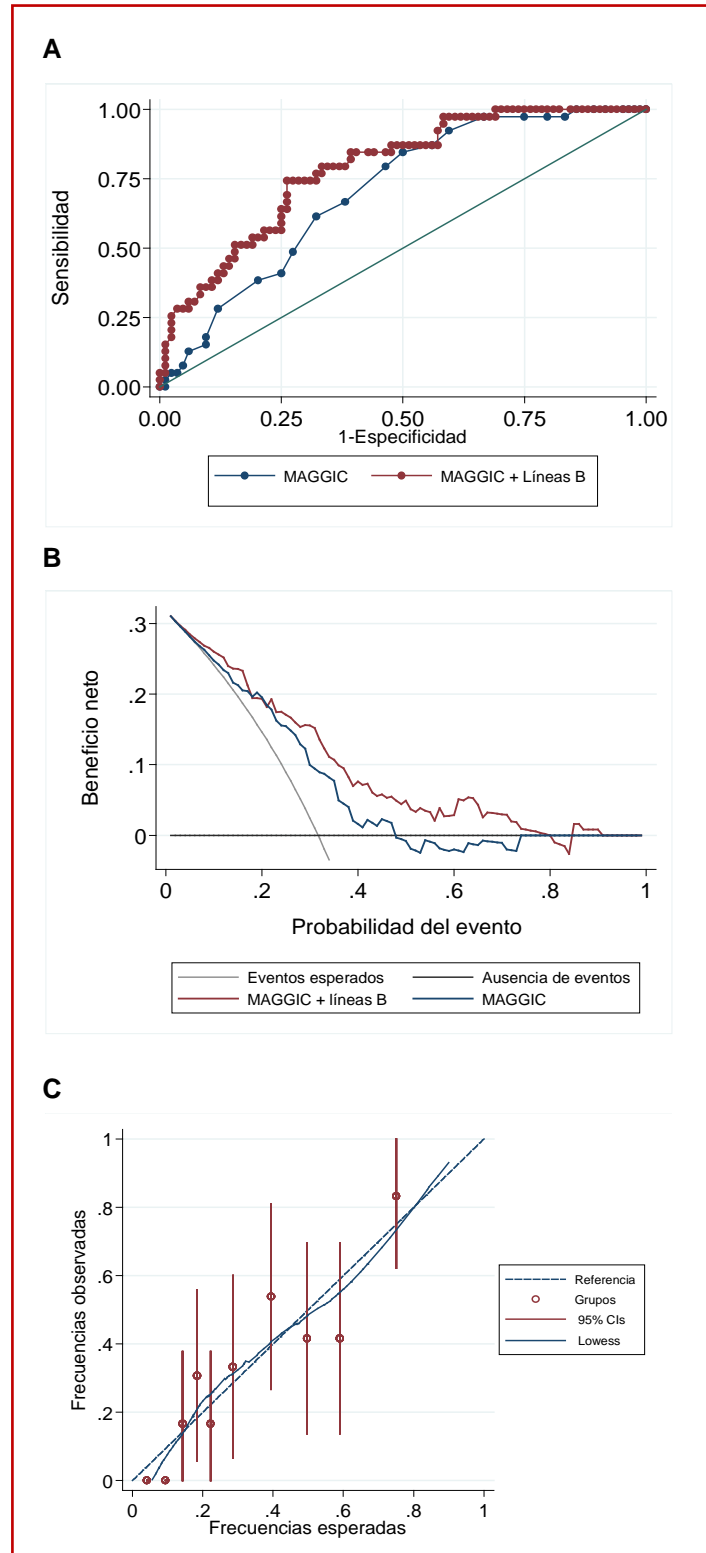
En cuanto al Redin-SCORE 1 mes y 1 año se observó que el añadir las líneas B al alta mejoró el AUC sin alcanzar la significación estadística (figura 34, panel A). Las curvas de decisión mostraron un mayor beneficio neto al añadir este parámetro, sobre todo cuanto mayor fue la probabilidad del evento (panel B). La calibración fue correcta en ambos casos (panel C).

Figura 34: Comparación de las curvas ROC para el Redin-SCORE 1 mes y 1 año (A) con y sin el número de líneas B al alta. Curvas de decisión (B). Calibración (C)



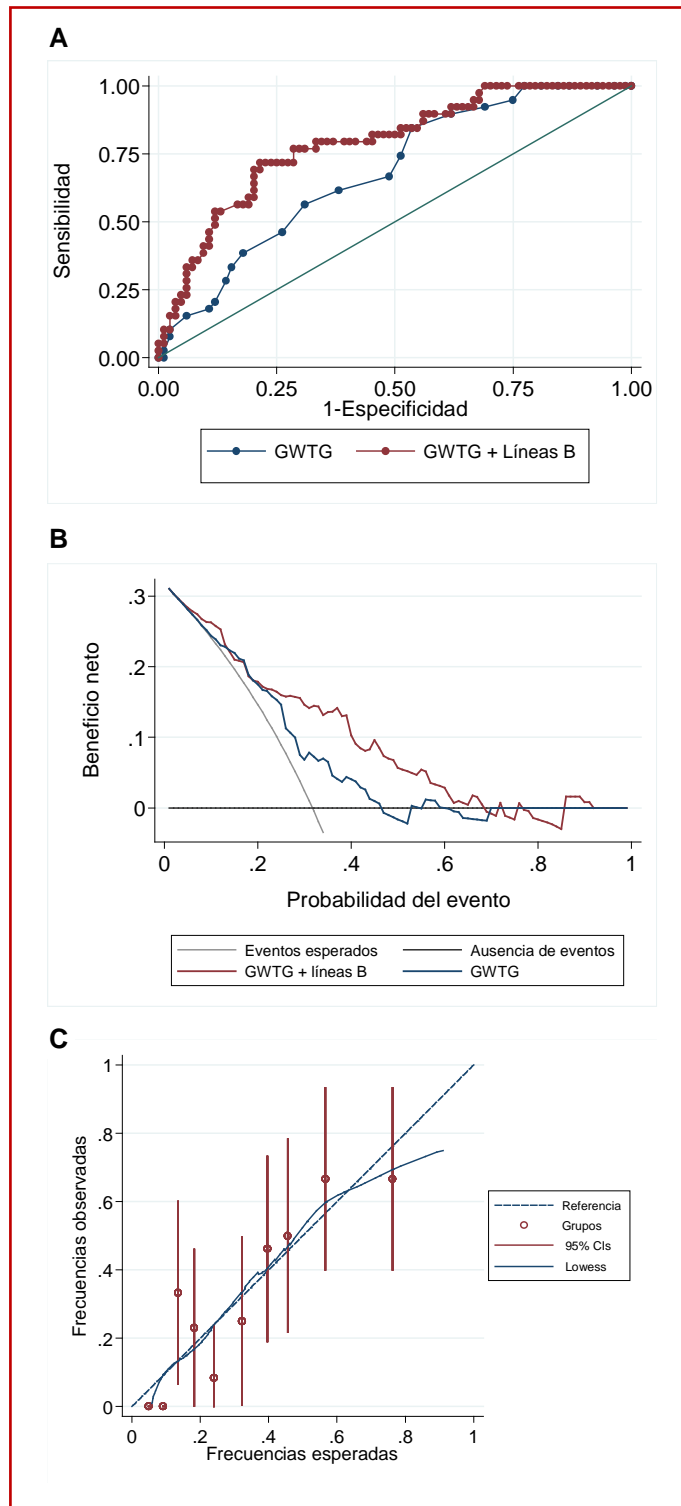
La adición del número de líneas B al score MAGGIC mejoró de forma significativa el AUC (figura 35, panel A), y aumentó el beneficio neto (panel B) y mostró una correcta calibración (panel C).

Figura 35: Comparación de las curvas ROC para el MAGGIC con y sin el número de líneas B al alta (A). Curvas de decisión (B). Calibración (C)



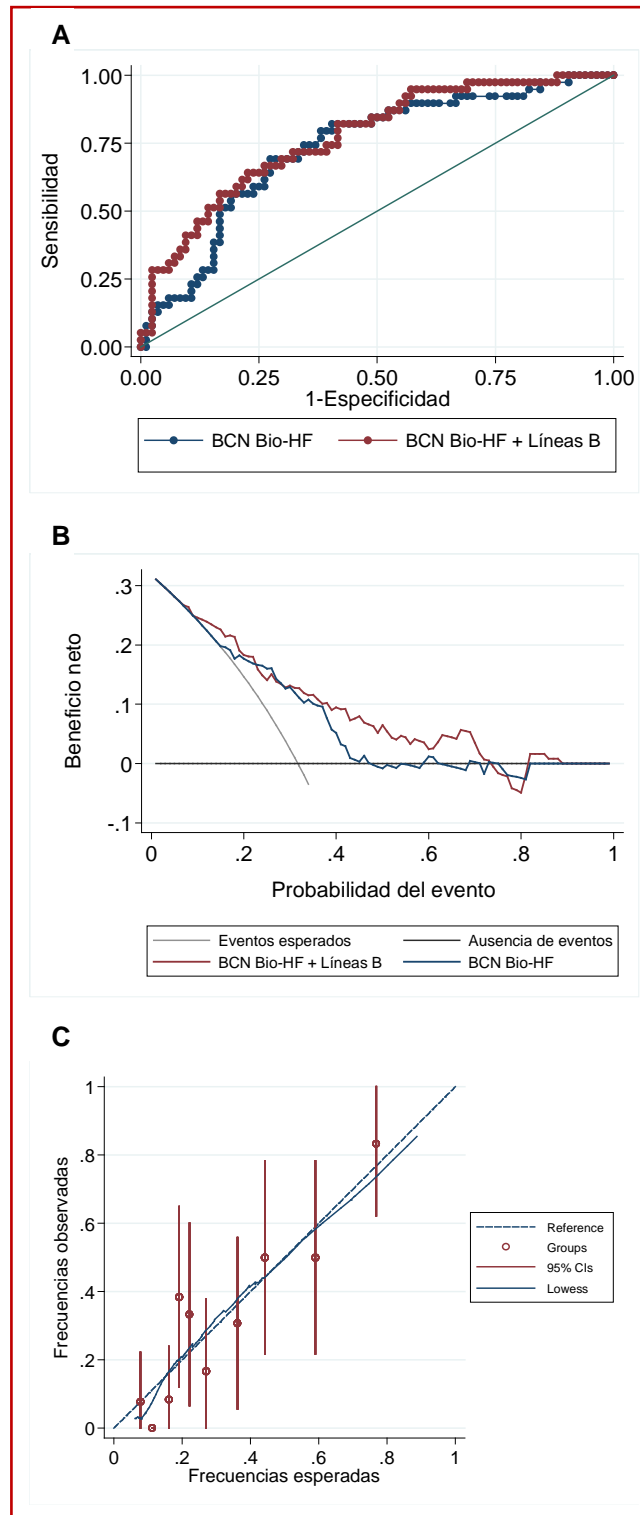
El área bajo la curva del score GWTG también mejoró de forma significativa al añadir el número de líneas B (**figura 36**, panel A). El beneficio neto fue mayor combinando la puntuación y los hallazgos de la ecografía, aunque únicamente para probabilidades del evento inferiores al 70% (panel B).

Figura 36: Comparación de las curvas ROC para el GWTG score con y sin el nº de líneas B al alta (A). Curvas de decisión (B). Calibración (C)



Por último, se obtuvo una discreta mejoría no significativa del AUC al añadir el número de líneas B al score BCN bio-HF (figura 37, panel A), pero sí una mejoría del beneficio neto como muestra el análisis de las curvas de decisión (panel B).

Figura 37: Comparación de las curvas ROC para el BCN bio-HF score con y sin el nº de líneas B al alta (A). Curvas de decisión (B). Calibración (C)



A. Estudio LUS-HF II

1. Características basales de la población de estudio

Desde el 9 de enero de 2017 hasta el 22 de diciembre de 2017 se incluyeron un total de 25 pacientes en el LUS-HF II. La edad media de los pacientes fue de 64 años (DE 10), el 60% varones, y la indicación más frecuente del cateterismo fue como parte de un estudio de sospecha de hipertensión pulmonar. La etiología subyacente más frecuente fue la miocardiopatía dilatada idiopática y la hipertensiva (24% cada una), seguida de la isquémica (20%), hipertrófica (20%), valvular (8%) y, finalmente, no conocida (4%). La FEVI fue de 48% (RI 32-67).

Tabla 25: Características basales de los pacientes del estudio LUS-HF II

Población LUS-HF II (25 pacientes)	
Edad (años)	64 (10)
Sexo masculino	15 (60)
Etiología de la cardiopatía	
Dilatada idiopática	6 (24)
Isquémica	5 (20)
Valvular	2 (8)
Hipertensiva	6 (24)
Hipertrófica	5 (20)
No conocida	1 (4)
Indicación del cateterismo	
Sospecha de hipertensión pulmonar	11 (44)
Estudio pre-trasplante	8 (32)
Disnea de origen desconocido	6 (24)
FEVI	48 (32-67)
Presión arterial sistólica (mmHg)	132 (107-146)
Frecuencia cardíaca (lpm)	70 (62-72)
Presión de arteria pulmonar sistólica (mmHg)	61 (45-74)
Presión de arteria pulmonar diastólica (mmHg)	28 (21-31)
Presión de arteria pulmonar media (mmHg)	40 (27-51)
Presión capilar pulmonar (mmHg)	26 (15-30)
Presión de aurícula derecha (mmHg)	11 (8-16)
Gasto cardíaco (l/min)	4.7 (3.9-5.4)

Los datos se expresan en forma de número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; mmHg: milímetros de mercurio; l: litros; min: minuto.

2. Objetivo principal

La correlación entre el número de líneas B y las presiones endocavitarias se puede ver en la **tabla 26**.

Como puede observarse, existe una correlación positiva y estadísticamente significativa con la presión sistólica, diastólica y media de la arteria pulmonar y con la presión de enclavamiento, siendo la mejor correlación con la presión diastólica de la arteria pulmonar (rho de Spearman 0.596, $p=0.002$).

En el estudio basal, tan solo 5 pacientes tuvieron una PCP normal (inferior a 15 mmHg), siendo la mediana del número de líneas B en este grupo de 4 (RI 4-7). En los 20 pacientes restantes, se registró una PCP elevada y la mediana del número de líneas B fue de 14 (RI 10-27).

El mejor punto de corte de líneas B para identificar una PCP >15 mmHg fue 9.5, con una sensibilidad del 80%, una especificidad del 100% y un área bajo la curva ROC de 0.88 (IC al 95% 0.74-1.0).

Tabla 26: Correlaciones entre el número de líneas B y las presiones endocavitarias

	PAPs	PAPd	PAPm	PCP	AD	GC
Número de líneas B						
Rho de Spearman	0.451	0.596	0.558	0.548	0.287	-0.177
P valor	0.024	0.002	0.005	0.005	0.184	0.399

PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PAPm: presión arterial pulmonar media; PAPd: presión arterial pulmonar diastólica; AD: presión de aurícula derecha; GC: gasto cardíaco.

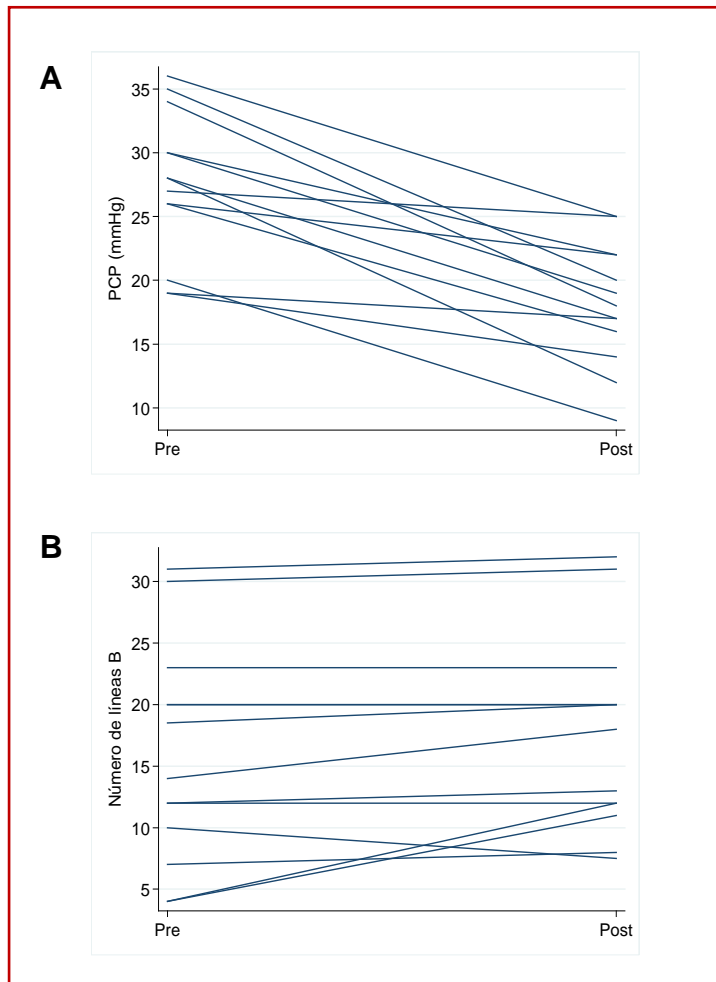
3. Objetivos secundarios

3.1. Cambio de las presiones endocavitarias tras un estudio vasodilatador y el cambio en el número de líneas B

En 13 pacientes en los que se registraron presiones endocavitarias elevadas en reposo se llevó a cabo un estudio vasodilatador con nitroprusiato a dosis crecientes. El test se dio por finalizado cuando las presiones se normalizaron o si el paciente presentó hipotensión arterial (PAS <90mmHg).

La **figura 38** ilustra el cambio en la PCP que pasó de 28 mmHg (DE 6) a 18 mmHg (DE 5) (p valor <0.001) tras el test vasodilatador (panel A). Sin embargo, al final de dicho estudio el número de líneas B pasó de 16 (DE 8) a 18 (DE 8) (p valor=0.061) (panel B).

Figura 38: Cambio en la presión capilar pulmonar y el nº de líneas B con el test vasodilatador



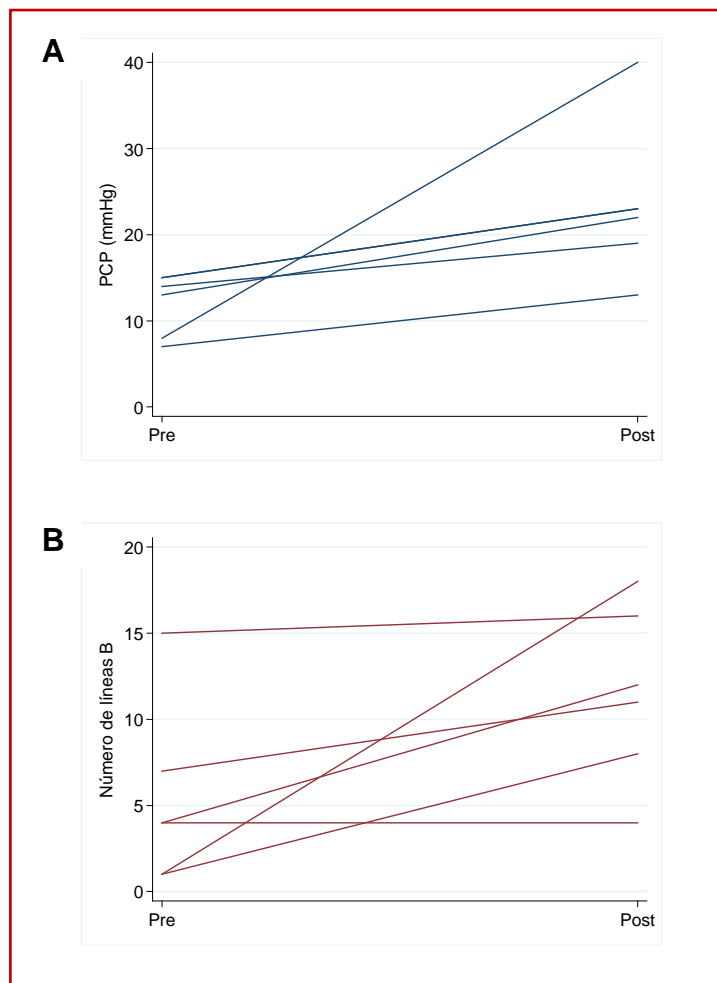
3.2. Cambio de las presiones endocavitarias tras un estudio de reactividad y el cambio en el número de líneas B

En los 6 pacientes en los que se registraron presiones endocavitarias normales se llevó a cabo un estudio con *handgrip* y/o sobrecarga hídrica.

En estos pacientes la PCP media al inicio del estudio fue de 12 mmHg (DE 4) y al final del estudio fue de 23 mmHg (DE 4) (p valor <0.001). El número medio de líneas B al inicio fue de 5 (DE 5) y al final fue de 12 (DE 5) (p valor $=0.070$). La **figura 39** ilustra el cambio en ambos parámetros.

La correlación entre el cambio del número de líneas B y de PCP en estos pacientes fue positiva y muy fuerte (ρ de Spearman $=0.899$; $p=0.015$).

Figura 39: Cambio en la presión capilar pulmonar y el nº de líneas B con el test de provocación



DISCUSIÓN

1. Principales aportaciones del proyecto de tesis

El **estudio LUS-HF I** constituye el primer ensayo clínico hasta la fecha que ha evaluado la eficacia y seguridad de una estrategia de seguimiento guiada por ecografía pulmonar en pacientes después de un ingreso por insuficiencia cardíaca. Los resultados muestran que la incorporación al seguimiento estandarizado actual de la monitorización del número de líneas B en la ecografía pulmonar es una estrategia segura y que mejora el pronóstico de los enfermos por insuficiencia cardíaca en un seguimiento a 6 meses. El LUS-HF I ha sido aceptado recientemente en la revista *European Journal of Heart Failure*.

Además, el **estudio LUS-HF II** ha confirmado que el número de líneas B en la ecografía pulmonar es un parámetro robusto de congestión que se correlaciona adecuadamente con la presión pulmonar y capilar y que, si bien no es sensible a la modificación de las presiones con el test vasodilatador, sí muestra una excelente correlación con los cambios dinámicos de las presiones endocavitarias tras un test de provocación.

2. Estudio LUS-HF I

2.1. Ejecución del ensayo clínico

El estudio LUS-HF I se diseñó en colaboración con el Instituto de Investigación Biomédica de Sant Pau, se registró en clinicaltrials.gov (NCT02959372) y fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del hospital. Después de un análisis intermedio, se amplió el tamaño de muestra del estudio, realizándose una enmienda al protocolo que fue aprobada por dicho comité. Igualmente, fue auditado por la Unidad de Ensayos Clínicos del Instituto periódicamente.

En relación con el diagrama de flujo de la población del LUS-HF I (**figura 17**, página 86), un 38% de los 199 pacientes escrutados para su inclusión en el estudio no

podieron ser seleccionados. De ese grupo de 75 enfermos, casi la mitad declinó voluntariamente participar. La dificultad a la hora de reclutar pacientes para un ensayo clínico es, hoy día, uno de los grandes retos a los que se enfrenta la comunidad científica (124). Sin embargo, la naturaleza no invasiva de la intervención, y que se tratara de un ensayo clínico promovido por el investigador, pueden explicar el éxito en la tasa de reclutamiento del estudio. Por último, es también digno de mención que, de los 124 pacientes finalmente aleatorizados, sólo se registrara una pérdida (0.008%) en el seguimiento. En resumen, la ejecución del estudio LUS-HF I fue, desde el punto de vista metodológico, óptima.

2.2. Perfil clínico de la población de estudio

El estudio LUS-HF I se ha llevado a cabo en pacientes ingresados en el servicio de Cardiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Por tanto, su perfil clínico se corresponde con el de un grupo de pacientes de un hospital de nivel terciario, que cuenta con una Unidad de Insuficiencia Cardíaca avanzada con programa de trasplante cardíaco. Así, podemos decir que la edad media es relativamente joven (69 años), y que, como la mayoría de los ensayos clínicos en IC, el sexo masculino fue el predominante. Aunque la fracción de eyección del ventrículo izquierdo no figurase como criterio de inclusión, algo más de la mitad de la población provino de la categoría de FEVI reducida, la causa más frecuente de IC fue la miocardiopatía dilatada y la isquémica, y la clase funcional de la NYHA basal predominante fue 3. Es destacable que más del 40% de los pacientes fueran ingresados por su primer episodio de IC. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de otras comorbilidades fue alta en general, pero el grado de dependencia de los participantes fue mínimo.

Dado el relativo pequeño tamaño muestral, la aleatorización se estratificó por la edad y la categoría de FEVI, consiguiendo que el grupo experimental y el grupo

control tuvieran unas características basales muy similares en las principales variables pronósticas al alta.

2.3. Eficacia de una estrategia guiada por ecografía pulmonar

El objetivo principal del estudio fue definido como un evento combinado de visita imprevista por síntomas o signos compatibles con un empeoramiento de IC y que requiriera de diurético endovenoso o aumento del tratamiento diurético, reingreso hospitalario por IC o muerte por cualquier causa. La elección de un evento combinado se justifica por dos motivos: 1) alcanzar una potencia estadística adecuada en un estudio unicéntrico con un número relativamente pequeño de pacientes y un seguimiento de 6 meses, y 2) las características logísticas de nuestra Unidad de IC, en la que los pacientes pueden acudir de manera no programada con el fin precisamente de evitar hospitalizaciones o visitas a Urgencias. Además, estudios previos en este campo, como el de Platz y cols evaluando el papel pronóstico del número de líneas B en pacientes ambulatorios con IC, escogieron eventos primarios similares por la misma razón (110).

En el estudio LUS-HF I se observó una reducción relativa muy importante del objetivo combinado de casi el 60%, con un número necesario de pacientes a tratar para evitar la ocurrencia de un evento de tan solo 5 pacientes. Desglosando los componentes de este objetivo principal, se observa que los resultados se deben fundamentalmente a una reducción de las visitas imprevistas por empeoramiento de la IC (3% frente a 11%), siendo la incidencia de mortalidad y de reingresos por IC similar en ambos grupos.

En el diseño del estudio se decidió no establecer un protocolo definido de actuación según los hallazgos de la ecografía pulmonar en el grupo experimental, no obstante, se consideró como congestión pulmonar subclínica la presencia de 3 o más líneas B de acuerdo con el estudio de Platz y cols (110). Fue el médico tratante el que decidió cómo modificar el diurético según su juicio más la información de los ultrasonidos. Los resultados del estudio sugieren que efectivamente una estrategia de

seguimiento guiada por ecografía pulmonar sí influyó en la actitud del facultativo. Así, el número de pacientes tratados con diuréticos de asa fue mayor en los sujetos en los que se apreciaron un mayor número de líneas B y, además, a una dosis significativamente más alta. Sin embargo, el resto del tratamiento farmacológico fue muy similar en ambos grupos, sin que se registraran diferencias relevantes en los fármacos con claro beneficio pronóstico en IC. Tampoco el seguimiento con ecografía pulmonar se acompañó de un mayor número de visitas fuera de protocolo.

Cabe preguntarse si el mejor control de la congestión pulmonar conseguido con la estrategia de seguimiento guiada por la ecografía pudiera traducirse en una disminución de los reingresos por IC con seguimiento a largo plazo o, especialmente, en poblaciones de pacientes sin acceso a Unidades específicas de IC.

Respecto a los objetivos secundarios de eficacia, la estrategia guiada por ecografía pulmonar no demostró diferencias en los niveles medios de péptidos natriuréticos a lo largo del seguimiento. Aunque tampoco la reducción en los niveles de NT-proBNP al final del estudio respecto al valor basal fue estadísticamente significativa (-25% vs -12%, $p=0.607$), a nuestro juicio una disminución ligeramente superior al doble y cercana a los valores que han demostrado en trabajos previos un impacto pronóstico *per se* (125), puede ser considerada clínicamente relevante. Por otro lado, tanto el grupo experimental como el grupo control mostraron puntuaciones significativamente más altas en los cuestionarios de calidad de vida al final del seguimiento, pero sin diferencias entre ambos. En cambio, sí se apreció una mejoría relativa en la distancia recorrida en el test de la marcha significativamente más alta en los pacientes seguidos con ecografía pulmonar. Una posible explicación para estos resultados aparentemente contradictorios sería que el seguimiento estructurado en una Unidad de IC ejerce de por sí un beneficio en la calidad de vida de los enfermos (126), pero que un test más específicamente ligado con consumo miocárdico de oxígeno sería más sensible y adecuado para valorar la repercusión en la condición física de la adecuada descongestión pulmonar.

2.4. Seguridad de una estrategia guiada por ecografía pulmonar

Aunque se trata de un estudio con una intervención no invasiva, uno podría hipotetizar que, como resultado de una estrategia más “agresiva” con los diuréticos, la incidencia de eventos adversos como las diselectrolitemias, la insuficiencia renal o la hipotensión arterial pudiera ser más alta en el grupo con la estrategia guiada por la ecografía pulmonar. Sin embargo, no hubo diferencias en ninguno de los eventos adversos predefinidos para evaluar la seguridad de la intervención.

El hecho de que no hubiera un protocolo específico de modificación del tratamiento en función del número de líneas B pudo derivarse en que los médicos tratantes individualizasen el manejo del paciente según la función renal, otros hallazgos en la exploración física o la dosis previa de diurético en ese momento. Por tanto, a pesar de un aumento en general de diurético y de su dosis en los enfermos del grupo experimental, no se observó ningún incremento de los eventos adversos, indicando que la suma de la ecografía pulmonar al seguimiento habitual de los pacientes con IC podría ayudar a guiar adecuadamente el manejo de estos enfermos.

2.5. Factibilidad del protocolo

El protocolo de ecografía pulmonar fue factible y aplicable a un gran grupo de pacientes ya que sólo dos pacientes fueron excluidos por presentar una neumopatía significativa. Recordamos que en el estudio el 23% de los sujetos estaban diagnosticados de EPOC, el 60% eran fumadores activos o previos, y más de un 20% eran obesos. De hecho, los 575 exámenes realizados fueron interpretables. Otros estudios previos también incluyeron pacientes con EPOC y obesos y tampoco observaron una interacción entre el IMC y el número de líneas B (110). Un paciente durante el estudio fue diagnosticado de una fibrosis intersticial por lo que no puede descartarse que el número de líneas B se viera influido por dicha patología. A pesar de que existen algunos criterios que permiten hacer un diagnóstico diferencial entre las

líneas B causadas por el agua extravascular pulmonar y la fibrosis, aún no están validados y el protocolo de ecografía pulmonar del estudio no estaba diseñado para ello. Por otro lado, el acuerdo inter e intraobservador fueron muy elevados, en la línea con estudios previos (110,127).

2.6. Estrategias de seguimiento guiadas por otros marcadores de congestión

Biomarcadores circulantes

Como se explicó en la **Introducción** (página 38), un marcador biológico o *biomarcador* es, en resumen, cualquier característica medible de forma objetiva y que evalúe un proceso biológico (49). Aunque pueden ser referidos a datos obtenidos con técnicas de imagen, por ejemplo, habitualmente hablamos de biomarcadores cuando nos referimos a los circulantes. Entre ellos, los más estudiados como elementos clave de una estrategia de seguimiento guiada son los péptidos natriuréticos. Específicamente, el NT-proBNP ha sido utilizado en un mayor número de estudios, generalmente en pacientes con IC con FEVI reducida (66–68,70,72,128). Aunque su utilidad en el diagnóstico y estratificación pronóstica es incuestionable, ninguno de estos trabajos en los que el tratamiento se guió por el biomarcador mostró un beneficio significativo en cuanto a su objetivo principal que, en la mayoría de los casos, era un objetivo combinado de mortalidad y reingreso. Entre las razones que pueden explicar estos resultados encontramos causas metodológicas, con objetivos variables de reducción del péptido a un valor concreto. Así, el estudio Christchurch Pilot (128) pretendió un valor de NT-proBNP inferior a 1700 pg/mL, mientras que en el BATTLESCARRED (66) el valor tenía que ser de 1300 pg/mL. En el ensayo PRIMA (67) el objetivo fue definido como el mínimo NT-proBNP alcanzado al alta por IC o a las dos semanas de ésta en cada paciente. Además, muchos de estos estudios no tuvieron un protocolo estricto de seguimiento y en general se instaba a los investigadores a aumentar la terapia modificadora de la enfermedad en FEVI reducida

en función de los niveles de péptido, más que al aumento de los diuréticos. Otra de las posibles causas es la falta de potencia estadística para detectar diferencias entre los grupos. A favor de este argumento está el hecho de que dos metanálisis (72,129) con más de 2000 pacientes sí han mostrado un beneficio neto en cuanto a reducción de mortalidad con la terapia guiada por péptidos natriuréticos. Las principales diferencias entre estos estudios y el LUS-HF I son: 1) la existencia en nuestro caso de un protocolo de seguimiento específico, con un calendario de visitas preestablecido y dentro del marco de una Unidad de IC; y que 2) la ecografía pulmonar pone de manifiesto de forma directa la presencia o no de congestión pulmonar, que en muchos casos era subclínica, y cuya relación con una modificación del tratamiento parece más lógica.

Otro biomarcador que ha sido objeto de estudio para guiar el tratamiento es el CA125, habitual en la monitorización del cáncer de ovario, de bajo coste y que ha demostrado ser un buen predictor pronóstico en IC. En el ensayo clínico CHANCE-HF (74) se aleatorizaron 308 pacientes después de una hospitalización por IC a un seguimiento con CA125 (intención de reducción por debajo de 35 U/ml) frente a un seguimiento convencional, con el objetivo de reducir muerte y/o reingreso por IC. En el protocolo existía un algoritmo de tratamiento definido que incluía, además del aumento en el número de visitas y del diurético, el tratamiento con hierro endovenoso en caso de ferropenia o el inicio y/o aumento del tratamiento con estatinas. Tras un seguimiento de 12 meses, el brazo experimental presentó una reducción significativa de la tasa de reingreso por IC. Dado que el seguimiento de los pacientes guiado por el CA125 resultó en un aumento del número de visitas, tratamiento diurético, estatinas y hierro endovenoso, es complicado saber qué mecanismo pudo contribuir más a la reducción de los eventos. En el caso del LUS-HF I, tanto el número medio de visitas fuera de protocolo como el tratamiento farmacológico no diurético fue similar entre ambos grupos, por lo que atribuimos al mayor uso y mayor dosis de diurético en el

brazo experimental y, sobre todo, a la mejor selección de los pacientes en los que modificar el tratamiento según los hallazgos de la ecografía pulmonar.

Biomarcadores obtenidos por dispositivos

El estudio CHAMPION evaluó la utilidad del seguimiento guiado por las presiones endocavitarias ofrecidas por el dispositivo implantable CardioMEMS™ en 550 pacientes con IC en clase funcional III de la NYHA. Después de un seguimiento medio de 15 meses, se observó un descenso de las hospitalizaciones por IC en el grupo de seguimiento guiado por el dispositivo frente al convencional de casi el 40% (81). Más recientemente, se ha observado incluso una reducción de la mortalidad por cualquier causa en el subgrupo de pacientes con FEVI reducida y al menos un tratamiento médico óptimo (IECA o betabloqueante) (130). Sin embargo, su implementación en la práctica clínica diaria no ha sido tan alta como cabría esperar, posiblemente porque se trata de un dispositivo invasivo que requiere de un cateterismo derecho y a ciertas dudas sobre su coste-efectividad debido al alto precio del implante y del seguimiento asociado (131). En este sentido, la ecografía pulmonar ofrece la ventaja de tratarse de una técnica no invasiva, barata, de fácil aprendizaje y ejecución, y cuyo uso sistemático en el estudio LUS-HF no vino acompañado de un incremento en el número de visitas a los pacientes.

Por último, el estudio IMPEDANCE-HF analizó la estrategia de seguimiento guiada por la impedancia torácica medida en 256 pacientes con IC, FEVI \leq 35% y clase funcional II-IV de la NYHA. Después de un seguimiento de 12 meses, observaron una reducción significativa de las hospitalizaciones por IC en el grupo experimental (67 vs 158, $p < 0.001$) y en la mortalidad (42 vs 59 $p = 0.002$) (83). Por las características de la técnica muy dependiente de las condiciones de medida, los resultados obtenidos podrían no ser extrapolables a otros dispositivos.

2.7. Correlación entre el número de líneas B y otros parámetros de congestión

Aunque el estudio LUS-HF I ha demostrado una correlación positiva y significativa entre el número de líneas B y otros parámetros de congestión como la presencia de crepitantes (rho de Spearman 0.355, $p < 0.001$), un score de congestión (0.500, $p < 0.001$), el peso (0.237, $p < 0.001$), el NT-proBNP (0.500, $p < 0.001$), la creatinina (0.323, $p < 0.001$), el filtrado glomerular (-0.337, $p < 0.001$), la GGT (0.174; $p < 0.001$), la bilirrubina (0.163, $p < 0.001$), la hemoconcentración (0.225, $p < 0.001$), el volumen plasmático (0.237, $p < 0.001$) y la osmolalidad (0.186, $p = 0.040$), es llamativo que ninguno de estos parámetros haya alcanzado lo que se considera como una *correlación fuerte*, con una rho de Spearman ≥ 0.700 .

Especialmente sorprende la débil correlación que existe entre los crepitantes y el número de líneas B. En nuestro estudio más de un tercio de los pacientes que no presentaban crepitantes a la auscultación mostraron un número de líneas B superior o igual a 5. En el estudio previo de Platz y cols., se reportó que más del 80% de los pacientes con 3 o más líneas B en la ecografía pulmonar no presentaban, en cambio, crepitantes en la auscultación (110). Y si sumamos a la auscultación el resto de los signos clásicos de congestión sistémica (ingurgitación yugular, hepatomegalia o edemas), la correlación entre el número de líneas B y este *score* mejora sólo hasta el 0.500. Esto refleja que, más allá del valor indudable de la exploración física, la evaluación de los signos clínicos de congestión es a menudo subjetiva y presenta una alta variabilidad interobservador (44). Por tanto, el estudio LUS-HF I apoya la incorporación de la ecografía pulmonar al seguimiento estructurado del paciente con IC, ayudando a poner de manifiesto la congestión pulmonar subclínica que a menudo puede pasar desapercibida en la exploración física.

2.8. Papel pronóstico y valor adicional del número de líneas B en la estratificación de riesgo del paciente con IC

Son varios los estudios que han evaluado el impacto pronóstico del número de líneas B al alta o durante el seguimiento ambulatorio de pacientes con IC. En todos los casos, se trataba de cohortes pequeñas (con un mínimo de pacientes incluidos de 60 y un máximo de 185) y de forma general se ha evaluado dicho impacto mediante análisis de regresión multivariable con ajustes poco exhaustivos debido a un bajo número de eventos (106,109,110,132–135). De forma consistente, el número de líneas B ha resultado un factor pronóstico importante en cuanto a la tasa de reingresos por IC o del evento combinado de hospitalización por IC y muerte por cualquier causa en el estudio de Platz y colaboradores (110).

En nuestro estudio, el análisis multivariante reveló que el número de líneas B fue un predictor independiente del evento principal con un Odds Ratio de 1.18 (IC al 95% 1.06-1.32, p valor= 0.003). Además, el análisis del área bajo la curva ROC, mostró que 5 era número de líneas B que mejor predecía el evento combinado. La congestión subclínica en forma de 5 o más líneas B en pacientes sin crepitantes al alta, tuvo impacto claro en el pronóstico con un NRI del 75%.

Dado que la predicción del riesgo en pacientes con IC no se basa únicamente en la exploración física sino en un conjunto de variables diversas, para evaluar de forma más robusta el impacto pronóstico del número de líneas B al alta de un ingreso se consideró añadirlo a escalas predictivas reconocidas y validadas en pacientes con IC y ajustarlo por la intervención realizada en el ensayo clínico. De este modo, evaluamos la mejoría de los scores en la discriminación, la reclasificación y mediante el análisis de curvas de decisión obtenidos al añadir el número de líneas B al alta. Utilizamos los scores Redin-SCORE a un mes y un año (119), el MAGGIC score (120), el GWTG (121) y el BCN-Bio HF (122). A pesar de que hay que considerar que fueron derivados en poblaciones diferentes (algunos de ellos en pacientes ambulatorios) y para predecir eventos diferentes al de nuestro estudio, cabe destacar que su

capacidad para la predicción del evento principal en nuestra cohorte fue aceptable (con AUC que iban desde 0.68 del GWTG o del Redin-SCORE 1 año hasta el 0.73 del BCN Bio-HF). El añadir el número de líneas B al alta mejoró el AUC en todos los casos, siendo este aumento estadísticamente significativo para los scores MAGGIC y GWTG. Además, para todos los scores se obtuvo mejoría al analizar las curvas de decisión y mediante el IDI y el NRI con una calibración correcta en todos los casos.

Por lo tanto, consideramos que el análisis mostrado refuerza el mensaje de que la ecografía pulmonar y en concreto el número de líneas B puede ser considerado como un buen biomarcador ya que cumple los criterios propuestos por Morrow y Lemos (50): es medible de forma precisa y reproducible, añade información novedosa a la obtenida mediante la exploración física y otras puntuaciones de riesgo validadas y ayuda en el manejo de los pacientes y en la toma de decisiones.

2.9. Implicaciones clínicas del LUS-HF I

Los resultados del estudio tienen implicaciones clínicas que podrían modificar el seguimiento actual de los pacientes con IC después de un ingreso hospitalario, apoyando la incorporación de la ecografía pulmonar al arsenal clásico del médico a cargo de los enfermos con IC. Además, su amplia implementación en distintos escenarios como centros de atención primaria, consultorios y hospitales, junto con su facilidad de aprendizaje y ejecución (136), hacen que esta técnica no se limite exclusivamente al cardiólogo, sino que pueda ser extensible a especialistas de Medicina Comunitaria, Medicina Interna o Urgencias.

Por otra parte, un gran número de pacientes puede beneficiarse de la ecografía pulmonar, como demuestra que sólo dos fueran excluidos con motivo de una patología pulmonar que impedía la correcta interpretación de sus resultados.

Por lo tanto, creemos que los resultados del LUS-HF I apoyan el uso de la ecografía pulmonar en el seguimiento ambulatorio de los pacientes con IC por su fiabilidad, disponibilidad, rapidez, bajo coste de la técnica, y su impacto en el

pronóstico mediante una mejor caracterización de estado de congestión y ajuste de la medicación diurética.

2.10. Limitaciones del estudio

Este estudio presenta algunas limitaciones que hay que considerar a la hora de interpretar los resultados.

La primera de ellas es que al tratarse de un estudio unicéntrico, realizado en un hospital de tercer nivel, sus resultados podrían no ser aplicables a otros enfermos con características diferentes. En nuestra población, el perfil clínico del paciente era más joven y con una presencia mayor de FEVI reducida que otros perfiles habitualmente atendidos por médicos de Medicina comunitaria o Interna (137). Por tanto, serán necesarios estudios con poblaciones más heterogéneas para comprobar la utilidad de la ecografía pulmonar en otros perfiles de enfermos.

La segunda limitación viene marcada por el tamaño de la muestra, que impidió por un lado realizar análisis por subgrupos de interés clínico, como las categorías de la FEVI, sexo o edad, y por otro carecer de potencia estadística suficiente para detectar diferencias en los eventos por separado del objetivo compuesto. Igualmente, consideramos que es necesario un estudio multicéntrico con una n mayor capaz de analizar si la estrategia de seguimiento guiada por IC tiene impacto en eventos más *duros* como la hospitalización por IC.

Una tercera limitación es la ausencia de un protocolo de tratamiento específico en función del número de líneas B, lo que afecta a la reproducibilidad del estudio por otros grupos. El diseño del LUS-HF I fue deliberadamente realizado en este sentido, atendiendo a dos razones fundamentales: 1) la ausencia de acuerdo sobre el número concreto de líneas B asociado a un mayor riesgo en la evidencia científica disponible, y motivado por la utilización de distintos protocolos en cada estudio o perfiles de pacientes diferentes; y 2) la dificultad en la práctica clínica diaria de dar una pauta fija

para el tratamiento diurético en los pacientes con IC, en los que se requiere de una individualización según las cifras de presión arterial, función renal previa, etc.

Por último, e igualmente por las características inherentes al diseño del estudio, los médicos tratantes no podían ser ciegos a la intervención. Para intentar minimizar los sesgos derivados de ello, se estableció un protocolo de seguimiento idéntico para ambos grupos y un comité evaluador externo, independiente al estudio y que se encargó de adjudicar los eventos de forma ciega al grupo de intervención.

3. Estudio LUS-HF II

3.1. Correlación entre el número de líneas B y las presiones endocavitarias basales y tras un test vasodilatador y de estrés

El estudio LUS-HF II mostró una correlación entre el número de líneas B y las presiones endocavitarias en reposo positiva y estadísticamente significativa, con valores superiores a 0.5 entre la presión arterial pulmonar diastólica, media y capilar. Estos valores son claramente superiores a los mostrados con otros parámetros de congestión de la exploración física o analíticos. Nuestros hallazgos están en la línea de trabajos previos, que observaron resultados muy similares (101,102).

Sin embargo, muy pocos trabajos han evaluado el cambio en el número de líneas B en función de la variación de las presiones endocavitarias. En el subgrupo de pacientes del LUS-HF II que mostraron unas presiones endocavitarias altas, se realizó un test vasodilatador con infusión de nitroprusiato a dosis crecientes. El hallazgo en este caso fue que, aunque las presiones endocavitarias se redujeron de forma significativa, en la mayoría no se apreció ningún cambio relevante en el número de líneas B respecto al estudio basal. Nuestra hipótesis para explicar este comportamiento “estático” de la ecografía pulmonar es que los mecanismos de reabsorción del líquido intersticial pueden ser más lentos y no depender exclusivamente de la presión capilar pulmonar sino probablemente también de otras vías de drenaje como el sistema linfático. En nuestro estudio no realizamos ecografías pulmonares seriadas después del test vasodilatador, por lo que desconocemos cuánto tiempo se deberían mantener las presiones endocavitarias bajas para que se reflejara en el número de líneas B.

Por otro lado, y de forma muy interesante, en aquel subgrupo de pacientes que presentó un estudio de presiones endocavitarias normal en reposo, se realizó un test de provocación o estrés mediante la maniobra de *handgrip* y/o sobrecarga hídrica. A

diferencia de lo que ocurrió con el test vasodilatador, la ecografía pulmonar sí mostró una excelente correlación entre el cambio dinámico de las presiones endocavitarias y el número de líneas B (rho de Spearman=0.899; p=0.015). Estos resultados están en la línea del único estudio previo que analizó invasivamente la relación dinámica entre las presiones endocavitarias y el número de líneas B (138). En él, 25 pacientes con disnea de origen incierto fueron sometidos a un estudio de presiones en reposo y después de una ergometría con bicicleta. Dividieron la muestra en pacientes con “congestión” cuando la presión capilar basal fue superior a 15 mmHg y en “controles” si fue inferior. No se tuvo en cuenta en esta definición la respuesta de las presiones endocavitarias al ejercicio. Sus resultados mostraron un aumento significativo en el número de líneas B con el ejercicio (1.9 vs 7.7) en los pacientes con presión capilar basal >15 mmHg, aplicando un protocolo de evaluación de 2 campos pulmonares. Otros trabajos previos ya habían mostrado un incremento inmediato en el número de líneas B tras una ergometría, pero sin estudio simultáneo de las presiones endocavitarias. Así, Simonovic y cols. compararon las diferencias entre la respuesta ecográfica al ejercicio en parámetros de función diastólica y número de líneas B en pacientes con IC y FEVI preservada (n=31) y controles (n=19). Observaron que en los pacientes con IC se producía un aumento significativamente mayor en el número de líneas B tras la ergometría que en los controles (130). Sin embargo, la ausencia de un cateterismo invasivo impide sacar conclusiones definitivas sobre si los cambios observados traducen efectivamente un aumento patológico de las presiones endocavitarias.

3.2. Implicaciones clínicas del LUS-HF II

En nuestro estudio observamos una elevada correlación entre el aumento de la presión capilar pulmonar tras la prueba de provocación y el aumento del número de líneas B. A pesar de hay que considerar el estudio LUS-HF II como un estudio piloto debido al escaso número pacientes evaluados, supone un campo a explorar para

facilitar el diagnóstico de los pacientes con IC con FEVI preservada. En las fases iniciales de la enfermedad, cuando los síntomas son inespecíficos y los signos de disfunción diastólica por ecocardiografía son poco evidentes, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan un cateterismo derecho de esfuerzo como prueba *gold standard*. Habitualmente son casos en los que se registran unas presiones endocavitarias basales normales, pero ante un estrés puede producirse una respuesta patológica que desenmascara la incipiente disfunción. Sin embargo, en la realidad esta prueba se realiza solo en casos muy concretos porque se trata de un test invasivo (2). Si nuestros resultados se validasen con éxito en una serie más amplia de pacientes, ante la sospecha de IC con FEVI preservada podrían llevarse a cabo una ecografía cardíaca y pulmonar en reposo y con test de provocación para evaluar el número y la dinámica de las líneas B.

CONCLUSIONES

- 1.** Una estrategia de seguimiento con ecografía pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca redujo el número de descompensaciones, mejoró la capacidad funcional en el test de la marcha y fue segura en un seguimiento de 6 meses

- 2.** El protocolo de ecografía pulmonar en el seguimiento fue factible, con un 100% de estudios interpretables y una buena correlación inter e intraobservador

- 3.** El número de líneas B presentó una correlación positiva pero débil con otros parámetros de congestión analíticos y de la exploración física, una correlación moderada con las presiones endocavitarias en reposo, y excelente con las presiones endocavitarias tras un test de provocación

- 4.** El número de líneas B al alta mejoró la predicción de las principales puntuaciones de riesgo utilizadas en insuficiencia cardiaca postulándose como un buen biomarcador pronóstico en insuficiencia cardiaca

LÍNEAS FUTURAS

El **estudio LUS-HF I** constituye una prueba de concepto sobre la utilidad de la ecografía pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca. Los resultados obtenidos invitan a realizar un ensayo clínico multicéntrico con un mayor tamaño de la muestra que permita confirmar estos hallazgos, comprobar el impacto en eventos clínicos más duros como mortalidad y/o reingreso por IC y realizar análisis en diferentes subgrupos de interés clínico.

El **estudio LUS-HF II** invita a analizar el papel alternativo al cateterismo derecho de la ecografía pulmonar en el diagnóstico de los pacientes con disnea de origen desconocido y sospecha de IC con FEVI preservada. A nivel traslacional, sería interesante desarrollar un modelo experimental de edema agudo de pulmón que permita el estudio de aspectos fisiopatológicos de la congestión pulmonar y su relación con los hallazgos de la ecografía pulmonar. Los estudios experimentales previos han utilizado modelos de distrés respiratorio y esto hace que los resultados puedan no ser extrapolables a un modelo de congestión pulmonar de origen cardiogénico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E, Colucci WS, GW. Braunwald. Tratado de Cardiología. Interamericana-McGraw-Hill, Madrid. 1999. 479–506 p.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:2129–200.
3. McMurray JJ. Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2010;362:228–38.
4. Braunwald E. Heart failure. JACC Hear Fail. 2013;1(1):1–20.
5. Roger VL. Heart failure epidemic: It's complicated. Circulation. 2018;138(1):25–8.
6. Braunwald E. Special Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. N Engl J Med 1997;337(19):1360–9.
7. Arend Mosterd AWH. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007;93:1137–46.
8. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, et al. Incidence and mortality of heart failure: A community-based study. Int J Cardiol. 2011;151(1):40–5.
9. Cortina A, Reguero J, Segovia E, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the North of Spain). Am J Cardiol. 2001;87(12):1417–9.
10. González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Bertoméu Martínez V, et al. Heart failure in outpatients: comorbidities and management by different specialists. The EPISERVE Study. Rev Esp Cardiol. 2008;61(6):611–9.
11. Conrad N, Hedgecote D, Mohseni H, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. Lancet. 2017;391(10120):572–80.
12. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? Circulation. 2012;126(4):501–6.
13. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2013 Aug;66(8):649–56.
14. 2016 Estudio de morbilidad hospitalaria. Instituto Nacional de Estadística (INE). Available from:<https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p414/a2016/l0/&file=01001.px&L=0>
15. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009;2(5):407–13.

16. Joynt KE, Jha K. Who Has Higher Readmission Rates for Heart Failure, and Why? Implications for Efforts to Improve Care Using Financial Incentives. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(1):53–9.
17. Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC, et al. Lifetime Analysis of Hospitalizations and Survival of Patients Newly Admitted With Heart Failure. *Circ Hear Fail*. 2012;5(4):414–21.
18. Gheorghide M, Filippatos G, De Luca L, et al. Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. *Am J Med*. 2006;119(12 SUPPL.):3–10.
19. Montes-Santiago J, Arévalo Lorido JC, Cerqueiro González JM. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(SUPPL. 1):3–8.
20. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;133:38–361.
21. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. 2017. Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175
22. Formiga F, Chivite D, Manito N, et al. Predictors of in-hospital mortality present at admission among patients hospitalised because of decompensated heart failure. *Cardiology*. 2007;108(2):73–8.
23. Permanyer Miralda G, Soriano N, Brotons C, et al. Baseline characteristics and determinants of outcome in a patient population admitted for heart failure to a general hospital. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(6):571–8.
24. Kemp CD, Conte J V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(5):365–71.
25. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, et al. Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(8):716–26.
26. Pappas L, Filippatos G. Congestión pulmonar en la insuficiencia cardiaca aguda: de la hemodinámica a la lesión pulmonar y la disfunción de la barrera alveolocapilar. *Rev Española Cardiol*. 2011;64(9):735–8.
27. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol*. 1894;19(4):312–26.
28. Fein A, Grossman RF, Jones JG, et al. The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *Am J Med*. 1979;67(1):32–8.
29. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic

- dysfunction: Results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004;110(17):2618–26.
30. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17.
 31. Consensus trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1987. 1987;316:1429–35.
 32. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition Versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004.
 33. Colombo PC, Doran A, Onat D, et al. Venous Congestion, Endothelial and Neurohormonal Activation in Acute Decompensated Heart Failure: Cause or Effect? *Curr Hear Fail Rep Author*. 2015;12(3):215–22.
 34. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323(22):1517–22.
 35. Orús J, Roig E, Perez-Villa F, et al. Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J Hear Lung Transplant*. 2000;19(5):419–25.
 36. Burgoyne JR, Mongue-Din H, Eaton P, et al. Redox signaling in cardiac physiology and pathology. *Circ Res*. 2012;111(8):1091–106.
 37. De Keulenaer GW, Lim SL, Lam CSP, Segers VFM, et al. Cardiac endothelium–myocyte interaction: clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(31):2050–60.
 38. Feldman AM. Precision Medicine for Heart Failure: Back to the Future. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(10):1185–8.
 39. Sánchez-Marteles M, Rubio Gracia J, Giménez López I. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda: un mundo por conocer. *Rev Clínica Española*. 2015;216(1):38–46.
 40. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1797–804.
 41. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725–36.
 42. Formiga F, Chivite D, Manito N, et al. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):237–41.
 43. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, et al. Value of Clinician Assessment of Hemodynamics in Advanced Heart Failure: The ESCAPE Trial. *Circ Hear Fail*.

- 2008;1:170–7.
44. Chaudhry A, Singer AJ, Chohan J, et al. Interrater reliability of hemodynamic profiling of patients with heart failure in the ED. *Am J Emerg Med.* 2008;26(2):196–201.
 45. Drazner M, Rame J, Stevenson LW, et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(8):574–81.
 46. Stevenson LW, Perloff JK. The Limited Reliability of Physical Signs for Estimating Hemodynamics in Chronic Heart Failure. *JAMA J Am Med Assoc.* 1989;261(6):884–8.
 47. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: Findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2013;34(11):835–43.
 48. Girerd N, Seronde M-F, Coiro S, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Hear Fail.* 2017.
 49. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89–95.
 50. Morrow DA, De Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation.* 2007;115(8):949–52.
 51. Steyerberg EW, Van Calster B, Pencina MJ. Medidas del rendimiento de modelos de predicción y marcadores pronósticos: evaluación de las predicciones y clasificaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(9):788–94.
 52. Braunwald E. Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2013;1(1):1–20.
 53. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet.* 1997;350(9088):1349–53.
 54. Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: An international pooled analysis of 1256 patients: The international collaborative of NT-proBNP study. *Eur Heart J.* 2006;27(3):330–7.
 55. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005;95(8):948–54.
 56. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with

- suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(4):537–41.
57. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, et al. Abnormal Liver Function in Relation to Hemodynamic Profile in Heart Failure Patients. *J Card Fail.* 2010;16(1):84–90.
 58. Oh J, Kang SM, Hong N, et al. Hemoconcentration is a good prognostic predictor for clinical outcomes in acute heart failure: Data from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):4739–43.
 59. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):589–96.
 60. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, et al. Decongestion in Acute Heart Failure. *Eur J Hear Fail.* 2014;16(5):471–82.
 61. Núñez J, Núñez E, Sanchis J, et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2012;159(1):21–8.
 62. Januzzi JL, Pascual-Figal D, Daniels LB. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: The international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol.* 2015;115(7):70B-75B.
 63. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(19):2309–20.
 64. Arrigo M, Truong QA, Onat D, et al. Soluble CD146 is a novel marker of systemic congestion in heart failure patients: An experimental mechanistic and transcatheter clinical study. *Clin Chem.* 2017;63(1):386–93.
 65. Gayat E, Caillard A, Laribi S, et al. Soluble CD146, a new endothelial biomarker of acutely decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2015;199(2015):241–7.
 66. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided Treatment for Chronic Heart Failure. Results From the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;55(1):53–60.
 67. Eurlings LWM, Van Poel PEJ, Kok WE, et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal ProB-type natriuretic peptide targets: Results of the PRIMA (Can P-Brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure Improve heart failure morbidity and mortality?) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25):2090–100.
 68. Persson H, Erntell H, Eriksson B, et al. Improved pharmacological therapy of

- chronic heart failure in primary care: A randomized Study of NT-proBNP guided management of heart failure - SIGNAL-HF (Swedish intervention study - Guidelines and NT-proBNP analysis in heart failure). *Eur J Heart Fail.* 2010;12(12):1300–8.
69. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of natriuretic peptide–guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(8):713–20.
 70. Stienen S, Salah K, Moons AH, et al. NT-proBNP-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: The PRIMA II Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2018;(137):1671–83.
 71. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al. BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy. The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. *JAMA.* 2009;301(4):383–92.
 72. Bajaj NS, Patel N, Prabhu SD, et al Effect of NT-proBNP–Guided Therapy on All-Cause Mortality in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(8):951–2.
 73. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, et al. B-Type Natriuretic Peptide–Guided Heart Failure Therapy. *Arch Intern Med.* 2010;170(6):507.
 74. Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, et al. Carbohydrate Antigen-125–Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study. *JACC Hear Fail.* 2016;4(11):833–43.
 75. Pivetta E, Goffi A, Nazerian P, et al. Lung ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensated heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;
 76. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, et al. Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med.* 2006;47(1):13–8.
 77. Thavendiranathan P, Yingchoncharoen T, Grant A, et al. Prediction of 30-day heart failure-specific readmission risk by echocardiographic parameters. *Am J Cardiol.* 2014;113(2):335–41.
 78. Hyun S, Johnson SB, Bakken S. Hemodynamic Predictors of Heart Failure Morbidity and Mortality: Fluid or Flow? *J Card Fail.* 2016;22(3):182–9.
 79. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization The ESCAPE Trial. *JAMA.* 2005 Oct 5;294(13):1625–33.

80. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658–66.
81. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail*. 2014;7(6):935–44.
82. Packer M, Abraham WT, Mehra MR, et al. Utility of Impedance Cardiography for the Identification of Short-Term Risk of Clinical Decompensation in Stable Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2245–52.
83. Shochat MK, Shotan A, Blondheim DS, et al. Non-Invasive Lung IMPEDANCE-Guided Preemptive Treatment in Chronic Heart Failure Patients: A Randomized Controlled Trial (IMPEDANCE-HF Trial). *J Card Fail*. 2016;22(9):713–22.
84. Wernecke K, Galanski M, Peters PE HJ. Pneumothorax: evaluation by ultrasound--preliminary results. *J Thorac Imaging*. 1987;2(2):76–8.
85. Ziskin MC, Thickman DI, Goldenberg NJ, et al. The comet tail artifact. *J Ultrasound Med*. 1982;1(1):1–7.
86. Blüthgen C, Sanabria S, Frauenfelder T, et al. Economical Sponge Phantom for Teaching, Understanding, and Researching A- and B-Line Reverberation Artifacts in Lung Ultrasound. *J Ultrasound Med*. 2017;36(10):2133–42.
87. Volpicelli G, Lichtenstein DA, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38:577–91.
88. Platz E, Jhund PS, Girerd N, , et al. Expert consensus document: Reporting checklist for quantification of pulmonary congestion by lung ultrasound in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;844–51.
89. Soon AW, Toney AG, Stidham T, et al. Teaching Point-of-Care Lung Ultrasound to Novice Pediatric Learners. *Pediatr Emerg Care*. 2018;00(00):1.
90. Rouby J, Arbelot C, Gao Y, et al. Training for Lung Ultrasound Score Measurement in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018.
91. Sanchez-de-Toledo J, Renter-Valdovinos L, Esteves M, et al. Teaching Chest Ultrasound in an Experimental Porcine Model. *Pediatr Emerg Care*. 2015;00(00):1–5.
92. Oveland NP, Lossius HM, Aagaard R, et al.. Animal laboratory training improves lung ultrasound proficiency and speed. *J Emerg Med*. 2013;45(3):e71–8.
93. Alrajab S, Youssef AM, Akkus NI, et al. Pleural Ultrasonography versus Chest Radiography for the Diagnosis of Pneumothorax. *Crit Care*. 2013;1–9.
94. Kocijančič I, Kocijančič K, Čufer T. Imaging of pleural fluid in healthy individuals.

- Clin Radiol. 2004;59(9):826–9.
95. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2097–104.
 96. Gargani L, Lionetti V, Di Cristofano C, et al. Early detection of acute lung injury uncoupled to hypoxemia in pigs using ultrasound lung comets. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2769–74.
 97. Jambrik Z, Gargani L, Adamicza A, et al. B-lines quantify the lung water content: A lung ultrasound versus lung gravimetry study in acute lung injury. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(12):2004–10.
 98. Ma H, Huang D, Zhang M, et al. Lung ultrasound is a reliable method for evaluating extravascular lung water volume in rodents. *BMC Anesthesiol*. 2015;15(1):162.
 99. Agricola E, Bove T, Oppizzi M. “ Ultrasound Comet-Tail Images ”: A Marker Of Pulmonary Edema A Comparative Study With Wedge Pressure And Extravascular Lung Water. *Chest*. 2005;127:1690–5.
 100. Volpicelli G, Skurzak S, Boero E, et al. Lung Ultrasound Predicts Well Extravascular Lung Water but Is of Limited Usefulness in the Prediction of Wedge Pressure. *Anesthesiology*. 2014;121(August):320–7.
 101. Platz E, Lattanzi A, Agbo C, et al. Utility of lung ultrasound in predicting pulmonary and cardiac pressures. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:1276–84.
 102. Hubert A, Girerd N, Le Breton H, et al. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for identification of elevated left ventricular filling pressure. *Int J Cardiol*. 2019 Apr 15;281:62-68.
 103. Gargani L, Frassi F, Soldati G, et al. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: A comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(1):70–7.
 104. Prosen G, Klemen P, Strnad M, et al. Combination of lung ultrasound (a comet-tail sign) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in differentiating acute heart failure from chronic obstructive pulmonary disease and asthma as cause of acute dyspnea in prehospital emergency setting. *Crit Care*. 2011;15:R114.
 105. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, et al. Lung Ultrasound-Implemented Diagnosis of Acute Decompensated Heart Failure in the ED. *Chest*. 2015;148(1):202–10.
 106. Gargani L, Pang PS, Frassi F, et al. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure : a lung ultrasound study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;1–9.
 107. Coiro S, Porot G, Rossignol P, et al. Prognostic value of pulmonary congestion assessed by lung ultrasound imaging during heart failure hospitalisation: A two-

- centre cohort study. *Sci Rep.* 2016;6:39426.
108. Mozzini C, Di Dio Perna M, Pesce G, et al. Lung ultrasound in internal medicine efficiently drives the management of patients with heart failure and speeds up the discharge time. *Intern Emerg Med.* 2018 Jan;13(1):27-33
 109. Miglioranza MH, Gargani L, Tofani Sant'Anna R, et al. Lung Ultrasound for the Evaluation of Pulmonary Congestion in Outpatients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1141–51.
 110. Platz E, Lewis EF, Uno H, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J.* 2016;1–8.
 111. Beaubien-Souligny W, Rhéaume M, Blondin M-C, et al. A Simplified Approach to Extravascular Lung Water Assessment Using Point-of-Care Ultrasound in Patients with End-Stage Chronic Renal Failure Undergoing Hemodialysis. *Blood Purif.* 2018;79–87.
 112. Silva S, Ait Aissa D, Cocquet P, et al. Combined Thoracic Ultrasound Assessment during a Successful Weaning Trial Predicts Postextubation Distress. *Anesthesiology.* 2017 Oct;127(4):666-674.
 113. Scali MC, Zagatina A, Ciampi Q, et al. The Functional Meaning of B-profile During Stress Lung Ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 May;12(5):928-930.
 114. Scali MC, Cortigiani L, Simionuc A, et al. Exercise-induced B-lines identify worse functional and prognostic stage in heart failure patients with depressed left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1468–78.
 115. Frassi F, Pingitore A, Cialoni D, et al. Chest Sonography Detects Lung Water Accumulation in Healthy Elite Apnea Divers. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(10):1150–5.
 116. Yang W, Wang Y, Qiu Z, et al. Lung Ultrasound Is Accurate for the Diagnosis of High-Altitude Pulmonary Edema: A Prospective Study. *Can Respir J.* 2018;2018:1–9.
 117. Ferrero-Gregori A, Álvarez-García J, Solé González E, et al. Prospective Validation of the Redin-SCORE to Predict the Risk of Rehospitalization for Heart Failure in a Contemporary Cohort of Outpatients. *Rev Española Cardiol.* 2016;69(12):1224–5.
 118. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2012;10(1):28–55.
 119. Álvarez-García J, Ferrero-Gregori A, Puig T, et al. A simple validated method for

- predicting the risk of hospitalization for worsening of heart failure in ambulatory patients: The Redin-SCORE. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(8):818–27.
120. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al. Predicting survival in heart failure: A risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404–13.
 121. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, et al. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American heart association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(1):25–32.
 122. Lupón J, De Antonio M, Vila J, et al. Development of a novel heart failure risk tool: The Barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). *PLoS One.* 2014;9(1).
 123. Pitt B, Rossignol P, Zannad F, et al. Prognostic Value of Estimated Plasma Volume in Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2015;3(11):886–93.
 124. Fletcher B, Gheorghe A, Moore D, et al. Improving the recruitment activity of clinicians in randomised controlled trials: A systematic review. *BMJ Open.* 2012;2(1):1–14.
 125. Bayés-Genís A, Lopez L, Zapico E, et al. NT-ProBNP reduction percentage during admission for acutely decompensated heart failure predicts long-term cardiovascular mortality. *J Card Fail.* 2005;11(5 Suppl).
 126. Pacho C, Domingo M, Núñez R, et al. Una consulta específica al alta (STOP-HF-Clinic) reduce los reingresos a 30 días de los pacientes ancianos y frágiles con insuficiencia cardiaca. *Rev Española Cardiol.* 2017;70(8):631–8.
 127. Chiem AT, Chan CH, Ander DS, et al. Comparison of Expert and Novice Sonographers' Performance in Focused Lung Ultrasonography in Dyspnea (FLUID) to Diagnose Patients With Acute Heart Failure Syndrome. *Acad Emerg Med.* 2015;22(5):564–73.
 128. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000;355(9210):1126–30.
 129. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: An individual patient meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(23):1559–67.
 130. Givertz MM, Stevenson LW, Costanzo MR, et al. Pulmonary Artery Pressure-Guided Management of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(15):1875–86.
 131. Dhruva SS, Krumholz HM. Championing Effectiveness Before Cost-

- Effectiveness. *JACC Hear Fail.* 2016;4(5):376–9.
132. Frassi F, Gargani L, Tesorio P, et al. Prognostic Value of Extravascular Lung Water Assessed With Ultrasound Lung Comets by Chest Sonography in Patients With Dyspnea and/or Chest Pain. *J Card Fail.* 2007;13(10):830–5.
 133. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(11):1172–81.
 134. Agricola E, Marini C. Lung ultrasound predicts decompensation in heart failure outpatients: Another piece to the puzzle but still an incomplete picture. *Int J Cardiol.* 2017;240:324–5.
 135. Miglioranza MH, Picano E, Badano LP, et al. Pulmonary congestion evaluated by lung ultrasound predicts decompensation in heart failure outpatients. *Int J Cardiol.* 2017;240:271–8.
 136. Pietersen PI, Madsen KR, Graumann O, et al. Lung ultrasound training: a systematic review of published literature in clinical lung ultrasound training. *Crit Ultrasound J.* 2018;10(1):23.
 137. Álvarez-García J, Salamanca-Bautista P, Ferrero-Gregori A , et al. Prognostic Impact of Physician Specialty on the Prognosis of Outpatients With Heart Failure: Propensity Matched Analysis of the REDINSCOR and RICA Registries. *Rev Española Cardiol.* 2017;70(5):347–54.
 138. Platz E, Merz A, Silverman M, et al. Association between lung ultrasound findings and invasive exercise haemodynamics in patients with undifferentiated dyspnoea. *ESC Heart Fail.* 2019 Feb;6(1):202-207

ANEXOS

Anexo I. Hoja de información al paciente y consentimiento informado de los estudios LUS-HF I y LUS-HF II

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE / POSIBLE PARTICIPANTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Eficacia de una estrategia de tratamiento guiada por ecografía pulmonar con respecto a la práctica clínica habitual en pacientes con insuficiencia cardiaca

CÓDIGO DEL ESTUDIO: IIBSP-ECO-2016-55

PROMOTOR: Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Eulàlia Roig Minguell. Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Miocardiopatías y Trasplante Cardíaco - Servicio de Cardiología. Tel: 935565958

CENTRO: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Los pacientes ingresados por un episodio de insuficiencia cardiaca tienen un elevado riesgo de reingreso a pesar de los avances que se han hecho en los últimos años en su tratamiento. Por este motivo, encontrar herramientas que ayuden a ajustar mejor el tratamiento y prevenir nuevos ingresos es una prioridad. La ecografía pulmonar es una técnica inocua, indolora y rápida que utiliza ultrasonidos para poner de manifiesto la cantidad de líquido extravascular que queda en los pulmones.

El Servicio de Cardiología ha puesto en marcha un estudio clínico que pretende saber si incorporar la ecografía pulmonar a la práctica clínica puede mejorar el pronóstico de los

pacientes y reducir los reingresos. Se incluirán en este estudio un total de 124 pacientes que serán asignados al azar a un grupo en el que se utilizarán los datos de la ecografía pulmonar y un grupo en el que se seguirá el procedimiento habitual.

Si usted acepta participar en este estudio, podría formar parte del grupo en el que se incorpora la ecografía pulmonar o podría formar parte del grupo en el que se hará un manejo habitual sin utilizar los datos obtenidos con esta herramienta, pero usted no sabrá en ningún momento a qué grupo pertenece.

El estudio consiste en la realización, en todos los participantes del estudio independientemente del grupo asignado, de unas visitas en el momento del alta y visitas de seguimiento a los 15 días, al mes, tres y seis meses tras el alta. En dichas visitas se hará un reconocimiento general, una analítica y en algunas de ellas se rellenará un cuestionario de calidad de vida y se realizará un test de la marcha (que consiste en caminar durante 6 minutos la distancia máxima posible). Se hará en cada visita una ecografía pulmonar además de lo antes mencionado (se trata de una exploración rápida de unos 5 minutos), pero sólo si forma parte del grupo de seguimiento con ecografía pulmonar la información será transmitida al médico que le trate y podrá ajustar el tratamiento en función de los hallazgos en esta prueba.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El estudio no comporta ningún riesgo vital para su salud dado que las pruebas que se realizarán por participar en el estudio (ecografía pulmonar, test de la marcha y cuestionarios) son inocuas. Además el tratamiento que recibirá será el mismo que si no participara en el estudio, sólo es posible que en el grupo de pacientes en los que se utilicen los datos de la ecografía se realice un ajuste de las dosis de los medicamentos en función de los resultados de la prueba sin que ello comporte riesgos asociados.

Tampoco se garantiza que pueda recibir algún beneficio directo por su participación; no obstante, esta investigación permitirá conocer mejor y avanzar en el manejo de una de las enfermedades más frecuentes como es la insuficiencia cardíaca.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto, ni compensación económica. Usted no tendrá que pagar por los procedimientos del estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Además, si nos da su consentimiento específico (documento aparte), se guardará y dispondrá del material biológico sobrante que se le extraiga durante el proceso asistencial (muestras de sangre) para realizar estudios de investigación biomédica dentro del proyecto de investigación, sin que este hecho le cause molestias adicionales. La donación de muestras excedentes de este proceso asistencial no impedirá que usted o su familia puedan usarlas, cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles. Las muestras y la información asociada a las mismas se custodiarán y/o guardarán en el Biobanco del Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau, en las condiciones y garantías de calidad y seguridad que exige la legislación vigente de acuerdo a la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, de 3 de julio, y al Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Si tiene alguna duda o desea mayor información puede contactar con el investigador principal del estudio.

Muchas gracias por su colaboración.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Eficacia de una estrategia de tratamiento guiada por ecografía pulmonar con respecto a la práctica clínica habitual en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Yo (nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

.....

Firma del paciente

Fecha:

.....

Firma del investigador

Fecha:

De conformidad con lo dispuesto en el art. 5.1 LO 15/1999, de 13 de diciembre, la Fundació de Gestió Sanitaria de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en cotitularidad con el Institut de Recerca pone en su conocimiento que dispone de un fichero con datos de carácter personal denominado "Investigació i Recerca".

La finalidad de su creación es la realización de estudios de investigación y ensayos clínicos. Los destinatarios de la información son todos los profesionales intervinientes en los estudios de investigación y ensayos clínicos del hospital.

En cualquier caso, puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición mediante comunicación escrita, adjuntando una fotocopia del DNI del participante, a la dirección del responsable del fichero: c/Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona, indicando como referencia "ensayo clínico".

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Código del estudio: IIBSP-ECO-2016-55

Versión: 1. Fecha: 17/06/2016

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE / POSIBLE PARTICIPANTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Correlación entre la congestión pulmonar evidenciada con ecografía pulmonar y las presiones endocavitarias medidas mediante cateterismo derecho.

CÓDIGO DEL ESTUDIO: IIBSP-LUS-2016-101

PROMOTOR: Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Eulàlia Roig Minguell. Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Miocardiopatías y Trasplante Cardíaco - Servicio de Cardiología. Tel: 935565958

CENTRO: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Su médico tratante le ha solicitado un cateterismo derecho. Se trata de una prueba en la que a través de una punción venosa central (yugular o femoral, generalmente), se introduce un catéter capaz de medir las presiones dentro del corazón y de la arteria pulmonar.

La ecografía pulmonar es una técnica inocua, indolora y rápida que utiliza ultrasonidos para poner de manifiesto la cantidad de líquido extravascular que hay en los pulmones.

El Servicio de Cardiología ha puesto en marcha un estudio clínico que pretende saber si la medición de estas presiones dentro del corazón se correlacionan con los hallazgos de la ecografía pulmonar y con un parámetro analítico.

El estudio consiste en la realización de una ecografía pulmonar (se trata de una exploración rápida de unos 5 minutos), antes y después del cateterismo derecho al que usted se va a someter. Se tomarán además dos muestras de sangre antes y después del cateterismo que se extraerán del acceso venoso necesario para llevar a cabo el cateterismo derecho (es decir que no recibirá más punciones de las propias del cateterismo).

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El estudio no comporta ningún riesgo vital para su salud dado que las pruebas que se realizarán por participar en el estudio (ecografía pulmonar, analítica) son inocuas.

No se garantiza que pueda recibir algún beneficio directo por su participación; no obstante, esta investigación permitirá conocer mejor y avanzar en el manejo de una de las enfermedades más frecuentes como es la insuficiencia cardiaca y tratar de encontrar una alternativa no invasiva al cateterismo derecho.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto, ni compensación económica. Usted no tendrá que pagar por los procedimientos del estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Si tiene alguna duda o desea mayor información puede contactar con el investigador principal del estudio.

Muchas gracias por su colaboración.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Correlación entre la variación de la presión capilar pulmonar y los cambios en el patrón ecográfico pulmonar.

Yo (nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

.....

Firma del paciente

Fecha:

.....

Firma del investigador

Fecha:

De conformidad con lo dispuesto en el art. 5.1 LO 15/1999, de 13 de diciembre, la Fundació de Gestió Sanitaria de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en cotitularidad con el Institut de Recerca pone en su conocimiento que dispone de un fichero con datos de carácter personal denominado "Investigació i Recerca".

La finalidad de su creación es la realización de estudios de investigación y ensayos clínicos. Los destinatarios de la información son todos los profesionales intervinientes en los estudios de investigación y ensayos clínicos del hospital.

En cualquier caso, puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición mediante comunicación escrita, adjuntando una fotocopia del DNI del participante, a la dirección del responsable del fichero: c/Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona, indicando como referencia "ensayo clínico".

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente.

Código del estudio: IIBSP-LUS-2016-101

Versión: 1. Fecha: 24/11/2016

Anexo II. Aprobación del CEIC de ambos estudios



Sant Antoni Ma Claret, 167 · 08025 Barcelona
Tel. 93 291 90 00 · Fax 93 291 94 27
e-mail: santpau@santpau.cat
www.santpau.cat

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Milagros Alonso Martínez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació de Gestió Sanitària del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio:

TÍTULO: Eficacia de una estrategia de tratamiento guiada por ecografía pulmonar con respecto a la práctica clínica habitual en pacientes con insuficiencia cardiaca.			
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP			
CÓDIGO	Nº EudraCT	VERSIÓN	Ref. HSCSP
IIBSP-ECO-2016-55	NO PROCEDE	v. 1 de fecha 17/06/2016	16/172 (OTROS)
Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, versión 1 de fecha 17/06/2016			

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- La capacidad de los investigadores y las instalaciones y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como el plan de reclutamiento de los sujetos, así como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en el **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)** por la investigadora principal E. Roig.

Lo que firmo en Barcelona, a 14 de septiembre de 2016


Dra. Milagros Alonso Martínez

FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Doña Milagros Alonso Martínez, Secretaria del Comité Ético de Investigación con Medicamentos de la Fundació de Gestió Sanitària del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la **modificación** propuesta por el promotor, al estudio abajo referenciado:

TÍTULO: Eficacia de una estrategia de tratamiento guiada por ecografía pulmonar con respecto a la práctica clínica habitual en pacientes con insuficiencia cardiaca.			
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP			
CÓDIGO	Nº EudraCT	VERSIÓN	Ref. HSCSP
IIBSP-ECO-2016-55	NO PROCEDE	v. 1 de fecha 17/06/2016	16/172 (OTROS)

Consistente en:

Modificación relevante Nº 1

Protocolo Versión: 2. Fecha: 11 de junio de 2018.

Hoja de información / formulario de consentimiento: Versión 2, Fecha: 11 de junio 2016.

Y emite: **INFORME FAVORABLE**

Lo que firmo en Barcelona, a 11 de julio de 2018.


 FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
COMITÉ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
Dra. Milagros Alonso Martínez

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Milagros Alonso Martínez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació de Gestió Sanitària del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio:

TÍTULO: Correlación entre la variación de la presión capilar pulmonar y los cambios en el patrón ecográfico pulmonar.			
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP			
CÓDIGO	Nº EudraCT	VERSIÓN	Ref. HSCSP
IIBSP-LUS-2016-101	NO PROCEDE	v. 1 de fecha 2411/2016	17/002 (OTROS)
-Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, versión 1 de fecha 2411/2016.			

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- La capacidad de los investigadores y las instalaciones y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como el plan de reclutamiento de los sujetos, así como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en el **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)** por la investigadora principal E. Roig.

Lo que firmo en Barcelona, a 18 de enero de 2017



FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
COMITÉ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Dra. Milagros Alonso Martínez

Anexo III. Fuentes de financiación

Para llevar a cabo este proyecto, la doctoranda recibió en 2016 la beca convocada por el Instituto de Investigación y de la Fundación Privada del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau para residentes que finalizaban ese mismo año.

Desde enero de 2018 se encuentra con un Contrato Rio Hortega del Instituto de Salud Carlos III para formación en insuficiencia cardiaca (CM17/00028).

