



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**EFICACIA DE UN PROTOCOLO DE TERAPIA GUIADA POR ULTRASONIDO
PULMONAR EN LA PREVENCIÓN DE RE-HOSPITALIZACIONES EN
INSUFICIENCIA CARDIACA**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

P R E S E N T A:
DR. DIEGO ARAIZA GARAYGORDOBIL

TUTOR:
DR. MARCO ANTONIO MARTÍNEZ RÍOS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I.	Introducción.....	3
II.	Marco teórico.....	4
	II.I Antecedentes.....	4
	II.II Metodología de ultrasonido pulmonar.....	4
	II.III Ultrasonido pulmonar en insuficiencia cardiaca: evidencia.....	5
III.	Planteamiento del problema y justificación	7
IV.	Objetivos.....	8
V.	Hipótesis.....	9
VI.	Material y métodos.....	9
	VI.I Diseño de investigación.....	9
	VI.II Población y muestra.....	10
	VI.III Criterios de inclusión.....	10
	VI.IV Cálculo del tamaño muestral.....	13
	VI.V Procedimientos.....	14
VII.	Análisis estadístico.....	17
VIII.	Resultados.....	19
IX.	Discusión.....	26
X.	Conclusiones.....	27
XI.	Referencias.....	28
XII.	Agradecimientos.....	30

I. Introducción.

La insuficiencia cardíaca es un grave problema de salud pública en México y el mundo: se estima una prevalencia de 1% en la población general adulta, y este número aumenta al 10% en los adultos mayores de 70 años. Además de la alta mortalidad a 5 años (alrededor del 75%¹), las hospitalizaciones urgentes son un problema grave en los pacientes con insuficiencia cardíaca. En Estados Unidos constituyen la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años, con un costo anual que supera los 17 billones de dolares².

Hasta el 24% de los pacientes que egresan del hospital con diagnóstico de descompensación de insuficiencia cardíaca son re-hospitalizados en los primeros 30 días, con una mortalidad subsecuente del 11.1%. Esta proporción de pacientes asciende hasta el 51% a los seis meses después del alta³. Asimismo, se ha demostrado que la mortalidad incrementa con cada re-hospitalización⁴. Es por esto que la identificación de los pacientes que padecen un riesgo incrementado de re-hospitalizaciones podría ser de utilidad al planificar la terapia y definir un pronóstico.

El ultrasonido pulmonar (USP) ha surgido como una nueva herramienta para el abordaje del paciente con insuficiencia cardíaca, mostrando mayor sensibilidad que el examen físico y la radiografía de tórax para la detección de congestión pulmonar (96 vs 43%)⁵. Las guías europeas de insuficiencia cardíaca incluyen al USP como herramienta para confirmar la presencia de congestión pulmonar y de derrame pleural en insuficiencia cardíaca aguda, con un nivel de evidencia IIbC⁶.

La “congestión pulmonar residual”, o persistencia de líneas B (artefactos producidos por la presencia de líquido en la interface alveolo intersticial) al alta hospitalaria y durante el seguimiento ambulatorio se ha asociado con incremento en la probabilidad de re-hospitalizaciones y/o mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca en múltiples trabajos⁷⁻⁸. Sin embargo, se desconoce si la adición de información derivada del USP podría llevar a modificar la intensidad de la terapia y/o prevenir re-hospitalizaciones.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la eficacia de un protocolo de terapia guiada por USP en la reducción de re-hospitalizaciones y mortalidad en un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en seguimiento ambulatorio.

II. Marco teórico.

II.I Antecedentes

El USP es una técnica enfocada, rápida e inocua para el paciente y de fácil reproducción para el operador, que ha comenzado a formar parte de las herramientas del cardiólogo desde hace aproximadamente una década. A pesar de esto, aún dista de aplicarse de forma sistemática en todos los escenarios de la medicina cardiovascular, en particular debido a barreras ideológicas como lo fueron las establecidas en textos clásicos de medicina interna de finales del siglo XX⁹, en los cuales se aseguraba que el pulmón es un obstáculo para la imagen torácica. Empero, los trabajos de varios autores, en especial Lichtenstein, mostraron la utilidad de la ecografía pulmonar como herramienta en el tratamiento del paciente con condiciones críticas¹⁰ y con posterioridad se establecieron las bases para su uso en el paciente cardiovascular estable y descompensado, a tal grado que guías como las de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso del USP en la insuficiencia cardíaca aguda con un grado de evidencia IIB¹¹.

El USP se basa en la observación de una serie de artefactos producidos por la interacción entre el ultrasonido y las interfaces pleural y alveolar y el aire de los alvéolos. Existen varias condiciones que pueden alterar esta interacción y producir efectos patológicos, entre ellos presencia de líquido, aire (neumotórax), edema alveolar, consolidación, mismos que pueden identificarse como una serie de hallazgos ecográficos que proyectan al menos 10 signos ultrasonográficos que permiten el estudio del pulmón. En promedio, una revisión con USP puede realizarse en un minuto o menos, y la información obtenida puede orientar para descartar la presencia de derrame pleural o edema pulmonar o sugerir otras afecciones como neumotórax, neumonía o consolidación, o EPOC, entre otras. La técnica de adquisición e interpretación puede estandarizarse en sesiones de un día o con enseñanza mediante módulos digitales disponibles en línea¹².

II.II Metodología del ultrasonido pulmonar

Cabe recalcar que el transductor debe colocarse de manera perpendicular a la pared torácica siguiendo la dirección de las costillas de manera oblicua. Los transductores de 3.5-5 MHz permiten una adecuada visualización de las estructuras subpleurales y cabe señalar que los transductores lineales detallan de mejor manera la pleura, mientras que los transductores cardíacos hacen posible visualizar mejor en términos de profundidad y alteraciones pulmonares¹²⁻¹⁴.



Figura 2. Adquisición de ultrasonido pulmonar. Se muestran 2 líneas B (artefactos verticales) señalados con líneas A.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, el número de líneas B evaluadas mediante USP se ha correlacionado con otros marcadores de congestión hemodinámica, incluyendo niveles elevados de péptidos natriuréticos, estimados ecocardiográficos de elevación en las presiones de llenado¹⁵ y con mediciones invasivas de las presiones de llenado (Figura 3)¹⁶.

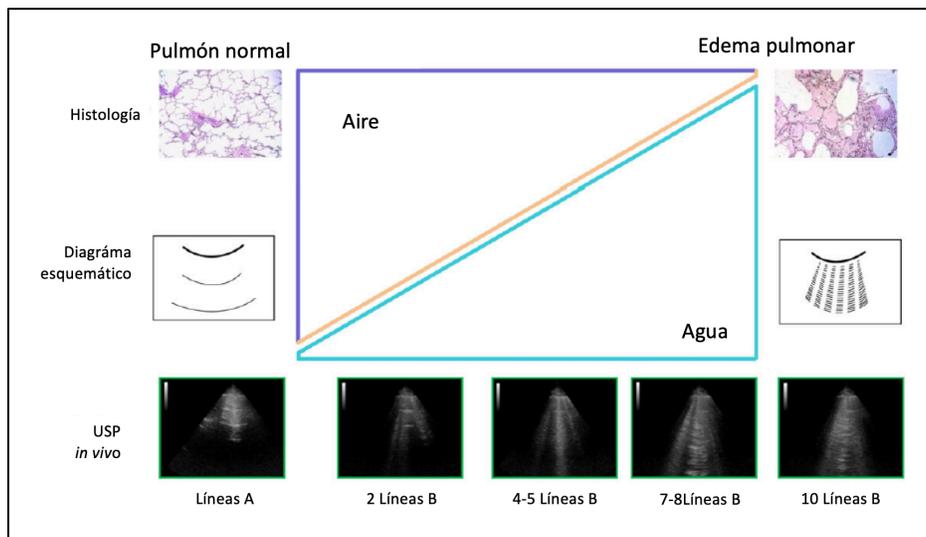


Figura 3. Relación entre ultrasonido pulmonar, proporción de aire y agua y diferentes grados de congestión pulmonar.

Además de la correlación con las presiones de llenado, el incremento en el número de líneas B a la admisión y al alta hospitalaria ha demostrado estar asociado con eventos adversos en insuficiencia cardiaca. En un trabajo prospectivo y multicéntrico que incluyó a 349 pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca descompensada, el riesgo de eventos adversos dentro del hospital incrementó conforme a mayor número de líneas B durante el ingreso hospitalario (razón de momios por cada tercil incremental: 1.82 (IC-95%: 1.14 a 2.88; $p = 0.011$). A su vez, en un subgrupo de pacientes ($n = 132$) donde se realizó USP al alta, el incremento de líneas B se asoció con una mayor mortalidad o probabilidad de re-hospitalización¹⁷.

III.I Planteamiento del problema y justificación

Derivado de las mediciones de monitores implantables, se sabe que las hospitalizaciones en insuficiencia cardiaca están precedidas por un incremento gradual en las presiones de llenado en los días previos al evento, incluso antes de la aparición de los síntomas y el deterioro clínico (Figura 4)¹⁸. Se ha hipotetizado que la detección oportuna de esta fase denominada “congestión hemodinámica subclínica” podría permitir un cambio en el tratamiento (por ejemplo, un incremento en la dosificación del diurético de asa) y con esto prevenir una hospitalización por insuficiencia cardiaca.

El USP, herramienta diagnóstica libre de riesgos, de fácil aplicación y bajo costo, que ofrece una mejor sensibilidad que el examen físico para detectar congestión pulmonar (sintomática o no), podría servir como una herramienta rutinaria en el seguimiento del paciente con insuficiencia cardiaca, detectar congestión en fases preclínicas y con esto llevar a intervenciones precoces para prevenir un evento de hospitalización en insuficiencia cardiaca (Fig 4).

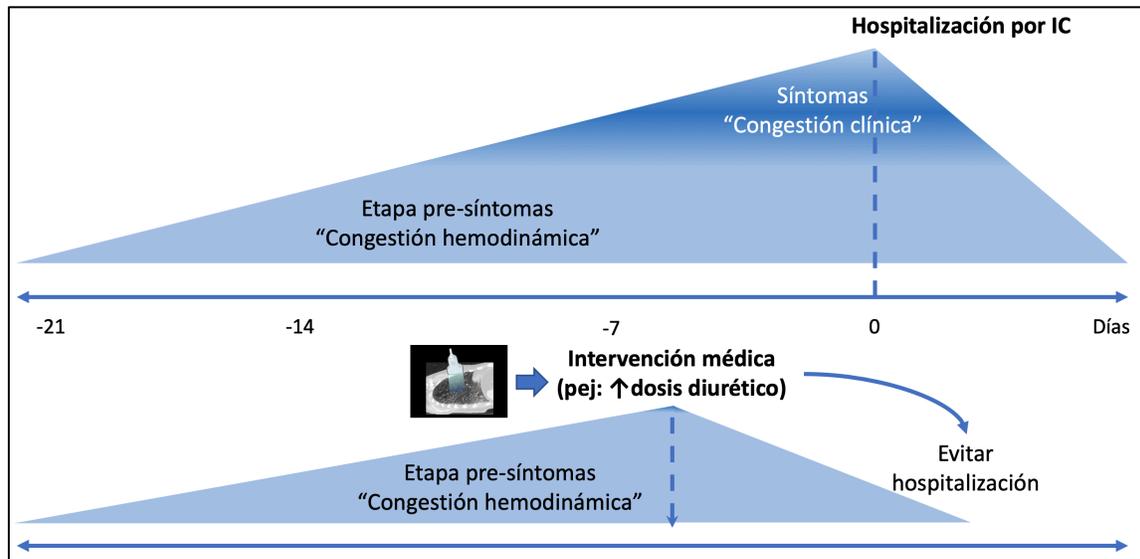


Figura 4. Diagrama esquemático sobre la etapa previa a la hospitalización por insuficiencia cardiaca; la parte inferior de la figura demuestra la teoría de que la identificación de esta fase puede llevar a una intervención titulada que prevenga un evento de hospitalización.

IV. Objetivos

IV.I Objetivo general:

El objetivo general de el presente trabajo es evaluar la eficacia y seguridad de un protocolo de tratamiento guiado por ultrasonido pulmonar (brazo USP) en la prevención de eventos cardiovasculares mayores (re-hospitalizaciones y mortalidad cardiovascular) en un grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca seguidos de forma ambulatoria, en comparación con el tratamiento habitual (brazo control).

IV.II Objetivos específicos:

- Objetivo primario:
 - o Comparar el tiempo al primer evento del desenlace combinado (muerte cardiovascular y/o re-hospitalizaciones por IC) durante un seguimiento de 6 meses, entre el brazo USP vs. grupo control.

- Objetivos secundarios:
 - o Comparar el tiempo al primer evento proporción del desenlace combinado extendido (muerte cardiovascular, visita no planeada a urgencias y/o re-hospitalizaciones por IC) durante un seguimiento de 6 meses, entre el brazo USP vs brazo control.
 - o Comparar la proporción de pacientes que desarrollen un evento de seguridad (lesión renal asociada a uso de diuréticos o hipokalemia) durante un seguimiento de 6 meses, entre el brazo USP vs brazo control.
 - o Comparar la proporción de pacientes que desarrollen cada uno de los eventos del desenlace combinado extendido (muerte cardiovascular, visita no planeada a urgencias y/o re-hospitalizaciones por IC) durante un seguimiento de 6 meses, entre el brazo USP vs brazo control.
 - o Comparar las concentraciones de NTproBNP al final del seguimiento de 6 meses, entre el brazo USP vs brazo control.
 - o Comparar la calidad de vida medida a través de Kansas City Cardiomyopathie Questionnaire (KCCQ) al final del seguimiento de 6 meses, entre el brazo USP vs brazo control.

V. Hipótesis

La hipótesis nula (H_0) es que no se encontrarán diferencias en el tiempo al primer evento del desenlace combinado (muerte cardiovascular y/o re-hospitalizaciones por IC) durante un seguimiento de 6 meses entre el brazo USP vs brazo control.

La hipótesis alterna (H_1) es que el grupo intervención (USP) tendrá mayor tiempo a primer evento del desenlace combinado (muerte cardiovascular y/o re-hospitalizaciones por IC) durante un seguimiento de 6 meses entre el brazo USP vs brazo control.

VI. Material y métodos.

VI.I Diseño de investigación

El diseño del estudio es concurrente, longitudinal, prolectivo, experimental, controlado y ciego simple (ensayo clínico aleatorizado ciego simple). El protocolo fue aprobado por los comités de ética e investigación (registro PT-18-078) y está registrado en la plataforma ClinicalTrials.org (NCT 03613779). La figura 5 muestra el diseño esquemático del estudio.

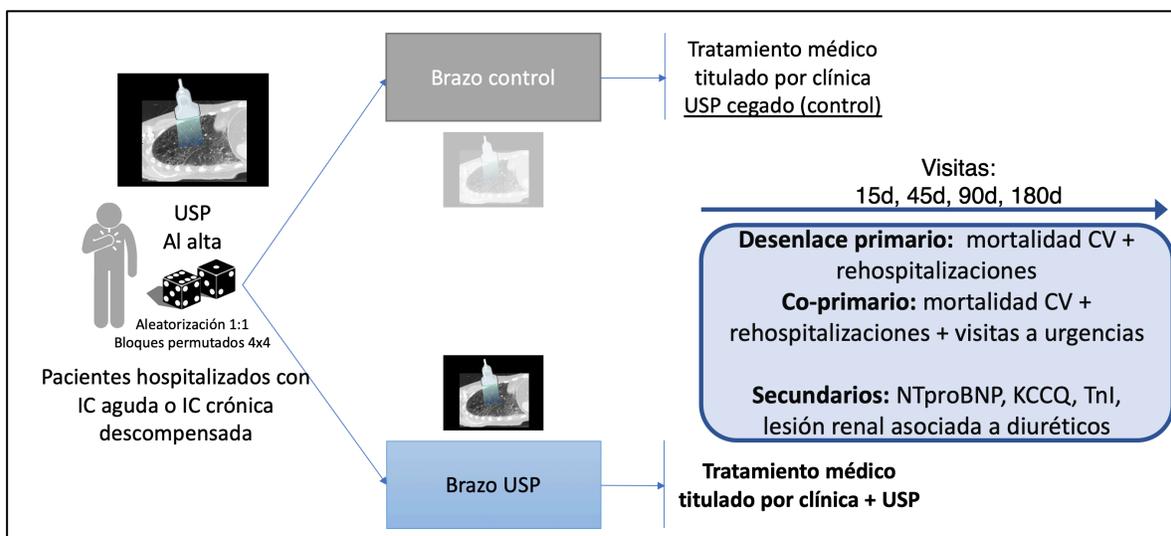


Figura 5. Diagrama esquemático sobre la el diseño del estudio.

VI.II Poblacion y muestra

- El universo esta constituido por pacientes adultos con insuficiencia cardiaca.
- La población está constituida por pacientes consecutivos hospitalizados en el centro de estudio (Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”) con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda o crónica descompensada.
- La muestra está constituida por los pacientes consecutivos hospitalizados en el centro de estudio (Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”), que sean dados de alta hospitalaria con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda o crónica descompensada, quienes provean consentimiento para participar en el estudio y que cumplan con los criterios de selección del estudio.

VI.III Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión: Pacientes de ambos sexos, 18-99 años en evento de hospitalización por síndrome de insuficiencia cardiaca aguda definido como:

- Definición conceptual: presentación no planeada al hospital por signos y/o síntomas nuevos de insuficiencia cardíaca (o empeoramiento de signos y/o síntomas crónicos), acompañado por mediciones objetivas de deterioro en la función cardíaca y que requiere observación hospitalaria por más de 24h.
- Definición operacional: un evento que cumple TODOS los siguientes cuatro criterios:
 1. El paciente es ingresado al hospital con el diagnóstico primario o secundario de insuficiencia cardíaca
 2. La estancia intrahospitalaria se extiende por al menos 24 horas.
 3. El paciente muestra síntomas nuevos (o empeoramiento de síntomas conocidos) debidos a la presentación de insuficiencia cardíaca, incluyendo al menos uno de los siguientes:
 - Disnea (disnea en reposo, al esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna)
 - Disminución de la capacidad de ejercicio
 - Fatiga
 - Otros síntomas de hipoperfusión de órgano diana o sobrecarga de volumen.
 4. El paciente tiene al menos DOS hallazgos al examen físico; o al menos UN hallazgo al examen físico y al menos UN criterio de gabinete, incluyendo:
 - Hallazgos de examen físico que se consideran debidos a insuficiencia cardíaca:
 - Edema periférico
 - Incremento en el perímetro abdominal o ascitis (en ausencia de enfermedad hepática primaria)
 - Signos de congestión pulmonar: estertores subcrepitantes, crepitantes o disminución en el murmullo vesicular
 - Incremento en la presión venosa yugular y/o reflujo hepatoyugular
 - Galope por tercer ruido (S3)

- Ganancia de peso rápida, clínicamente significativa, atribuida a retención hídrica.
- Hallazgos de gabinete que se consideran debidos a insuficiencia cardiaca:
 - Incremento en niveles de N-terminal-pro-BNP (NT-proBNP) compatibles con descompensación de insuficiencia cardiaca (> 2,000 pg/mL). En pacientes con incremento crónico en niveles de NT-proBNP, se considerará un incremento significativo (25% o más) sobre la línea de base.
 - Evidencia radiográfica de congestión pulmonar
 - Evidencia invasiva o no invasiva de incremento significativo en las presiones de ventriculares de llenado o de gasto cardiaco disminuido. Incluye:
 - Por ecocardiografía: Relación E/e' > 15; patrón dominante diastólico en el flujo de entrada de las venas pulmonares; vena cava inferior mayor de 21mm o colapso mínimo a la inspiración; decremento en el integral tiempo velocidad (ITV) del tracto de salida del ventrículo izquierdo a menos de 12.
 - Por cateterismo derecho (Swan Ganz): presión en cuña de la pulmonar mayor de 18mmhg, presión venosa central mayor de 12mmHg, o índice cardiaco menor de < 2.2 L/min/m².
- Criterios de exclusión: anomalías torácicas o sistémicas concomitantes que compliquen el examen con USP (ver adelante); incapacidad o falta de deseo de proveer consentimiento informado o de participar en el estudio.
 1. Las anomalías torácicas o sistémicas que complican el USP son las siguientes:
 - Presencia de drenaje pleural (tubo de tórax / neumokit) o neumotórax
 - Trauma de la pared torácica reciente
 - Neumonía concurrente
 - Cáncer pulmonar o que afecte la pleura
 - Paciente con enfermedad renal crónica en terapia de sustitución renal.

- Criterios de eliminación: pacientes quienes no hayan cumplido al menos el 50% de las visitas y en quienes no se tenga constancia de seguimiento (estado clínico) a los 6 meses del alta hospitalaria.

VI.IV Cálculo de muestra:

Considerando un nivel de poder (1-beta) de 80%, un nivel de alfa de 0.05, con una diferencia mínima clínicamente significativa de 25% para el desenlace primario compuesto (basándose en reportes previos), y una tasa de eventos estimada en 58% en un seguimiento a 6 meses, se calcula una muestra total de 57 pacientes por brazo. Asumiendo pérdidas al seguimiento de 10%, se calcula una muestra final de 125 pacientes (62 pacientes por brazo) para la prueba de hipótesis del objetivo primario.

VI.IV Procedimientos

La figura 6 resume de forma gráfica la evolución del paciente después de su ingreso al protocolo del estudio. Al momento del ingreso hospitalario, y tras obtener el consentimiento informado, un investigador no involucrado en la atención clínica del paciente realizará el primer USP (en las primeras 24 horas desde el ingreso). Los residentes y cardiólogos adjuntos a cargo del tratamiento del paciente, así como el resto del equipo de investigadores, se mantendrán cegados a los hallazgos del USP durante la evolución hospitalaria del paciente.

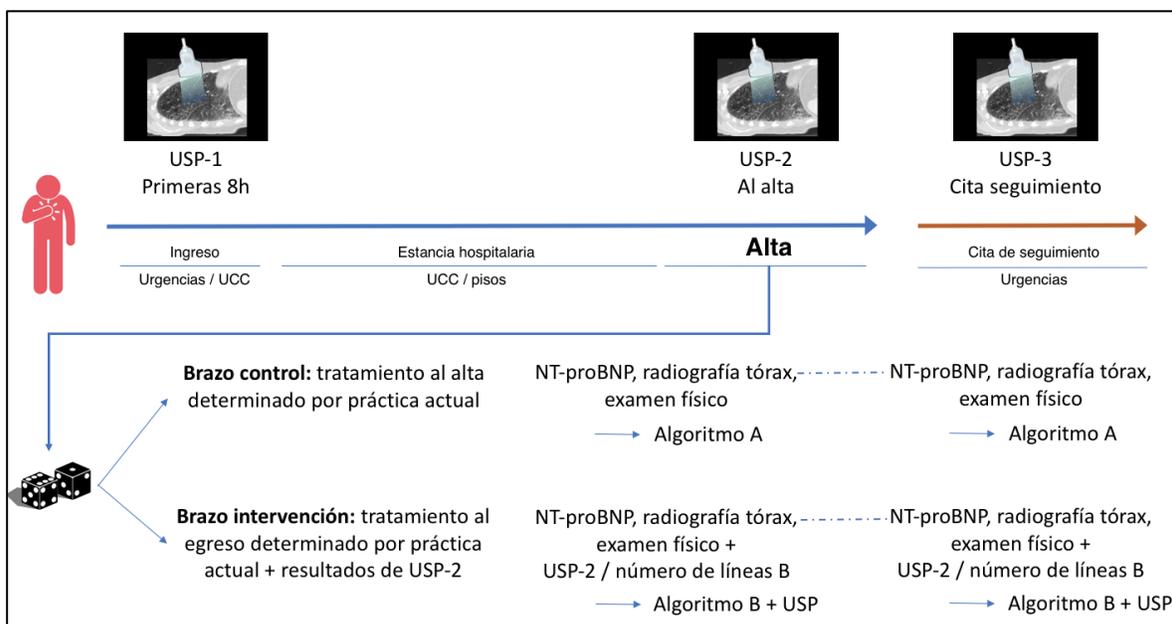
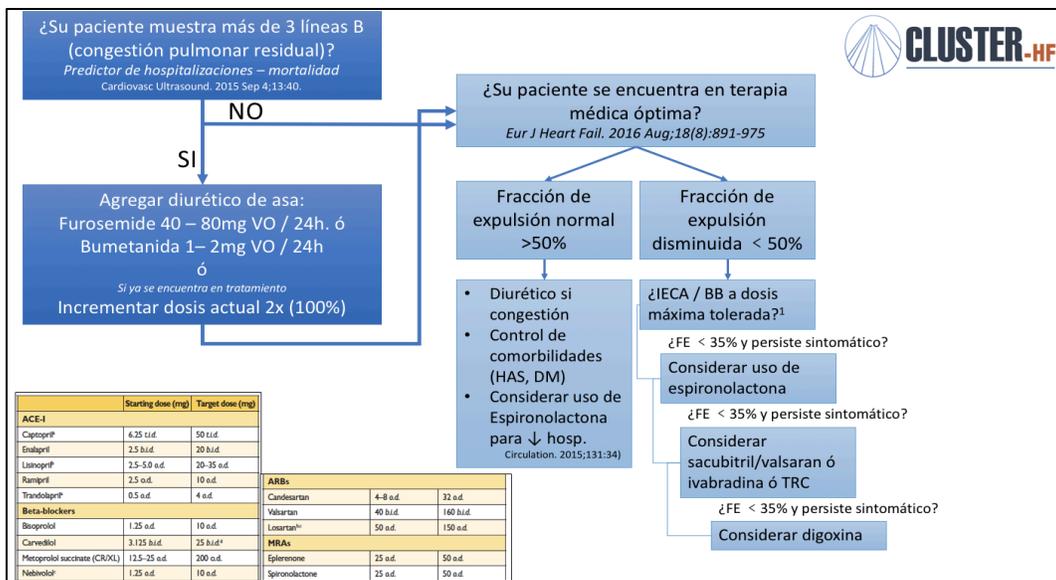
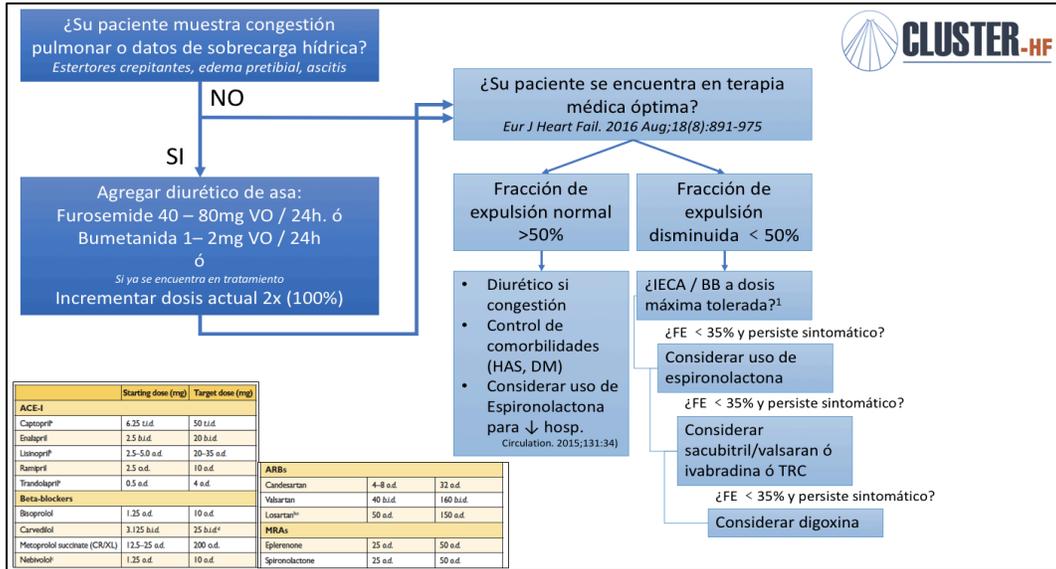


Figura 6. Diagrama esquemático sobre los pasos del paciente durante el estudio.

El equipo de investigación dará seguimiento estrecho a la evolución intrahospitalaria sin intervenir en la atención del paciente. El día que se determine el alta, se realizará un segundo estudio de USP. Después de la adquisición, se asignará al paciente al brazo control o al brazo USP mediante aleatorización por bloques (dos grupos aleatorizados, 140 sujetos en 35 bloques de 4 combinaciones; seed = 13379 <http://www.randomization.com/>). Un investigador diferente al encargado del sorteo interpretará las imágenes y generará el reporte de forma ciega.

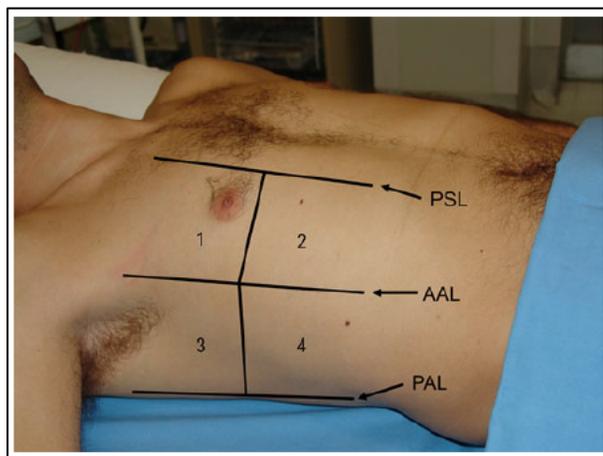
En el brazo control, los resultados del USP se mantendrán cegados a los médicos a cargo de su manejo clínico y de la prescripción al alta. En el brazo USP, los resultados del USP serán presentados al médico tratante en un formato similar a la figura 2; aunado a esto se entregará un algoritmo (algoritmo B) de tratamiento con la sugerencia de iniciar diurético de asa o en su defecto, incrementar la dosis si ya estaba prescrito, además de realizar una doble revisión sobre los grupos de terapia médica óptima (IECA/ARA, BB, AA y otros) que el paciente debería recibir según su perfil clínico. Con la intención de evitar sesgo de tratamiento, el grupo control recibirá un algoritmo similar (algoritmo A) con la única diferencia de la adición de los resultados (y significado) del USP. Se generará una cita de seguimiento en un lapso de 10 a 15 días hábiles después del egreso.



Figuras 7 y 8. Algoritmos de tratamiento sugerido para los brazos control y USP. La decisión del tratamiento depende de la opinión final del médico tratante.

Si bien se sugerirá al médico a cargo seguir la pauta de tratamiento adjunta en el presente algoritmo (Figuras 7 y 8), la decisión final sobre la prescripción de tratamiento, tanto de drogas modificadoras de insuficiencia cardiaca (IECA/ARA/ARNI, BB, ARA, etc) como la dosis de diuréticos serán prescritas por el médico a cargo del paciente.

Los exámenes de USP se realizarán por tres investigadores capacitados, utilizando un protocolo de adquisición estandarizado en 8 puntos del hemitórax anterior, con un dispositivo de ultrasonido de bolsillo (Vscan Dual Probe, General Electric) con un transductor matricial en fase, a una profundidad de 18cm y el paciente en posición sentada o semi-sentada (45 grados). Este protocolo ha sido previamente descrito y publicado por Platz y cols¹⁶. Se grabarán clips de video de 3 segundos en cada una de las ocho zonas pre-establecidas para la adquisición del USP (cuatro en cada hemitórax) (Figura 9), siguiendo las pautas recomendadas en una guía internacional y en estudios previos.



Figuras 9. Algoritmos de tratamiento sugerido para los brazos control y USP. La decisión del tratamiento depende de la opinión final del médico tratante.

Las imágenes serán analizadas “offline” por dos investigadores diferentes y de forma ciega, para validar la variabilidad interobservador. Al momento del análisis, el 20% de las imágenes serán repetidas sin informar al investigador, con la intención de validar la variabilidad intraobservador. El número de líneas B (líneas verticales surgiendo de la línea pleural) en cada zona será registrado, y en el grupo de USP, determinará la presencia de congestión o no, así como los cambios asociados a tratamiento médico en cada paciente. Se determinará como aceptable un nivel de kappa de cohen mayor a 0.85 para variabilidad interobservador e intraobservador.

VII. Análisis estadístico.

La tabla 1 enlista las variables principales del estudio, su definición conceptual, naturaleza y medición.

Variable independiente:			
Nombre de la variable	Definición conceptual	Naturaleza	Medición
Grupo de tratamiento	Grupo a donde se asignó el paciente tras la aleatorización	Dicotómica	0: Grupo control. 1: Grupo USP.
Variable dependiente:			
Tiempo a ocurrencia del primer evento del desenlace combinado	Tiempo promedio durante el seguimiento hasta el primer evento de muerte CV o rehospitalización.	Dimensional, de razón	Medición: Número de días desde el alta hospitalaria hasta el primer evento del combinado.
Variables dependientes (secundarias):			
Tiempo a ocurrencia del primer evento del desenlace combinado extendido	Tiempo promedio durante el seguimiento hasta el primer evento de muerte CV, visita no planeada a urgencias o rehospitalización.	Dimensional, de razón	Medición: Número de días desde el alta hospitalaria hasta el primer evento del combinado extendido
Tiempo a ocurrencia del primer evento de muerte CV	Tiempo promedio durante el seguimiento hasta el primer evento de muerte CV	Dimensional, de razón	Medición: Número de días desde el alta hospitalaria hasta el primer evento de muerte CV
Tiempo a ocurrencia del primer evento de rehospitalización	Tiempo promedio durante el seguimiento hasta el primer evento de rehospitalización	Dimensional, de razón	Medición: Número de días desde el alta hospitalaria hasta el primer evento de rehospitalización
Tiempo a ocurrencia del primer evento de visita no planeada a urgencias	Tiempo promedio durante el seguimiento hasta el primer evento de visita no planeada a urgencias	Dimensional, de razón	Medición: Número de días desde el alta hospitalaria hasta el primer evento de visita no planeada a urgencias.

Lesión renal aguda asociada a diuréticos	Lesión renal aguda asociada al uso de diuréticos, sin otra causa evidente.	Dicotómica	Medición: 0: no LRA-d 1: LRA-d
NTproBNP	Concentraciones de NTproBNP a los 6 meses de seguimiento.	Dimensional, de razón, continua.	Medición en ng/mL.
Calidad de vida por KCCQ	Medición del cuestionario de calidad de vida de Kansas (KCCQ) a los 6 meses de seguimiento).	Dimensional, discreta.	Resultados del KCCQ a los 6 meses de evolución.
Covariables (lista resumida):			
Edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular (HAS, DM2, Dislipidemia, tabaquismo); comorbilidades (enfermedad renal crónica DOQI II-III, EPOC, anemia), historia cardiovascular previa (diagnóstico previo de IC, hospitalización por IC en 12 meses recientes, causa isquémica de IC, fibrilación auricular, FEVI); características a la aleatorización (TAs, TAd, FC, FR, SpO2, concentraciones de NTproBNP, troponina I-hs, edema periférico, estertores pulmonares, número de líneas B al alta); tratamiento médico a la aleatorización (dosis promedio de diurético de asa, diuréticos tiazídicos, IECA/ARA/ARNI, antagonista de mineralocorticoides, beta-bloqueadores, anticoagulación oral, uso de DAI/resincronizador).			

Tabla 1. Variables y covariables principales del estudio.

Para el análisis descriptivo las variables binarias se describirán como frecuencias y proporciones y se analizarán con la prueba de independencia de Pearson (χ^2) o la prueba exacta de Fisher, según el número de individuos. Las variables cuantitativas se analizarán primero con la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk's y se describieron como paramétricas (media, desviación estándar, mínimo-máximo) o no paramétricas (mediana, rango intercuartil, mínimo-máximo) en consecuencia. Se utilizarán tablas y gráficas para la descripción de datos.

Se utilizarán las pruebas de Mann-Whitney, t de student, y chi cuadrada para hacer comparaciones no ajustadas de variables continuas y categóricas, respectivamente. Para la estadística paramétrica se utilizará el análisis de supervivencia mediante la prueba de Log rank y los resultados se expresarán mediante curvas de Kaplan-Meier. Se realizará un análisis multivariado y un modelo ajustado de regresión incluyendo las covariables que hayan arrojado resultados estadísticamente significativos en el análisis univariado de co-variables.

VIII. Resultados.

VIII.I Características basales.

Durante el periodo abril del 2018 hasta junio del 2019 se hizo el escrutinio de un total de 202 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. De estos, se excluyeron a 74 pacientes pues cumplieron con uno o más de los criterios de inclusión. Se aleatorizaron un total de 128 pacientes, 65 al grupo control y 63 al grupo USP. De ellos, el 98.4% (n = 126) completaron el seguimiento a 6 meses y constituyen la muestra final del estudio. La figura 10 muestra la distribución de los pacientes en el estudio.

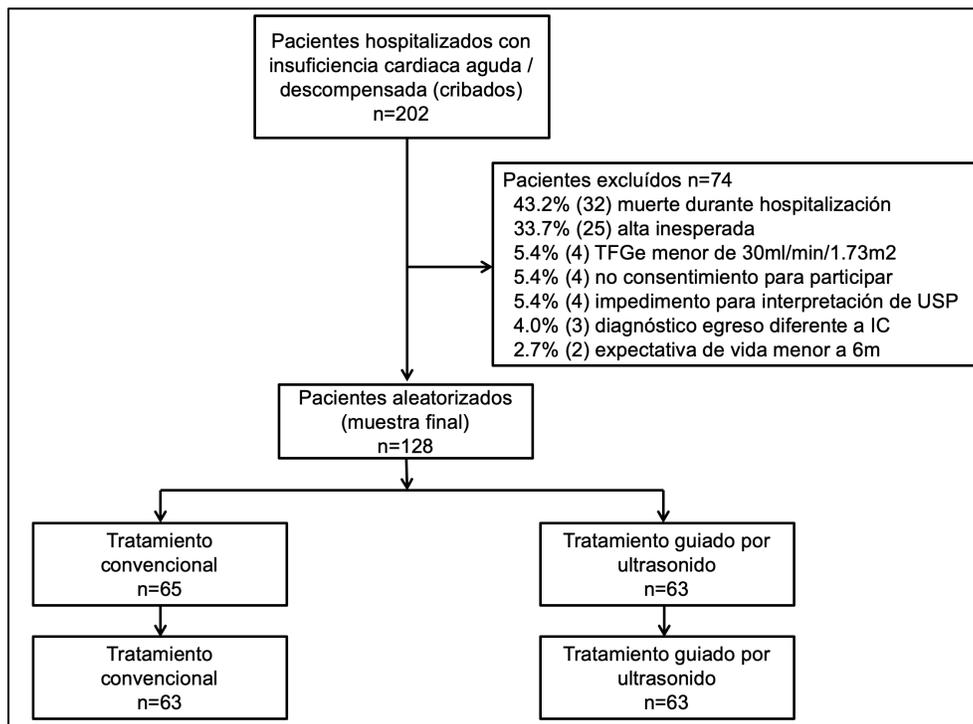


Figura 10. Diagrama de flujo del estudio.

La muestra final del estudio estuvo constituida por 126 pacientes. Los pacientes incluidos en el estudio fueron mayoritariamente hombres (69.5%), la mediana de edad fue 62.5 años (52-72). El antecedente de hipertensión (55.4%) o diabetes (38.2%) fue común. Entre las comorbilidades más frecuentes se encontraron anemia (28.1%), enfermedad renal crónica DOQI I-II (11.7%) y EPOC

GOLD I-II (30%). Entre los antecedentes cardiovasculares más importantes: 14.0% de fibrilación auricular, 10.9% de intervención coronaria previa, 25% de infarto al miocardio, 3.12% de evento vascular cerebral, 2.3% de cáncer y 14.8% de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca previas al evento índice. La FEVI (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo) mediana fue de 31% (24-45); el 62.2% tuvieron FEVI reducida (<40%).

La tabla 2 muestra las características basales según el grupo de tratamiento. Se encontró una menor proporción de mujeres en el grupo USP (19.0 vs. 27%, $p = 0.006$); no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las características basales. La mediana de seguimiento fue de 180.5 (165-190) días a partir de la aleatorización, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

	Grupo control (n = 65)	Grupo USP (n = 63)	Valor de p
Edad, años (RIC)	63 (51-73)	62 (52-71)	0.71
Mujeres, n (%)	27 (41.5)	12 (19.0)	0.006
Factores de riesgo cardiovascular			
Hipertensión arterial	31 (47.6)	40 (63.4)	0.07
Dislipidemia	24 (38.1)	27 (42.8)	0.85
Diabetes Mellitus	25 (38.4)	24 (38.1)	0.96
Tabaquismo	25 (38.4)	24 (38.1)	0.96
Co-morbilidades			
Enfermedad renal crónica DOQI II-III	15 (23.0)	17 (26.9)	0.81
Anemia	23 (35.3)	13 (20.6)	0.06
EPOC (GOLD <II)	17 (26.1)	21 (33.3)	0.52
Historia cardiovascular previa			
Diagnóstico previo de IC	30 (46.1)	32 (50.7)	0.59
Hospitalización por IC (<12m)	10 (15.3)	9 (14.2)	0.86
Etiología isquémica	37 (56.9)	39 (61.9)	0.16
Fibrilación auricular	8 (12.3)	10 (15.8)	0.56

FEVI, promedio (%)	34.9 (14.0)	30 (15.2)	0.55
ICFEp (>50%)	37 (60.6)	42 (70.0)	
ICFEr (40-49%)	12 (19.6)	7 (11.6)	
ICFEr (<40%)	12 (19.6)	11 (18.3)	
Características al alta (aleatorización)			
Presión arterial sistólica, mmHg	112 (100-123)	108 (97-115)	0.06
Presión arterial diastólica, mmHg	68 (60-74)	70 (60-76)	0.57
Frecuencia cardiaca, lpm	72 (65-84)	71.5 (60-78)	0.28
Saturación de oxígeno, (%)	94 (92-95)	94 (92-96)	0.86
NTproBNP, ng/L	5183 (2444-7650)	4067 (2098-7296)	0.23
Troponina I alta sensibilidad, pg/mL	95 (30-213)	120 (30-263)	0.61
Edema periférico	11 (18.3)	6 (9.8)	0.17
Esteriores pulmonares	16 (26.2)	9 (14.5)	0.10
Número de líneas B	1.5 (0-3)	1 (0-3)	0.62
Proporción de pacientes con >3 líneas B al alta (%)	36.6	30.4	0.42
Tratamiento al alta (aleatorización)			
Diuréticos de asa	48 (73.8)	54 (85.7)	0.09
Dosis promedio de diurético (24h), mg furosemide (equivalente)	52.8mg	47.4mg	0.82
Diuréticos tiazídicos	3 (46.1)	3 (47.6)	0.86
IECA/ARA	46 (70.7)	47 (74.6)	0.62
Sacubitril/Valsartan	4 (6.1)	2 (3.1)	0.84
Beta-bloqueadores	47 (72.3)	50 (79.3)	0.35
Antagonistas de receptor de mineralocorticoides	36 (55.3)	39 (61.9)	0.45
Anticoagulación oral	7 (10.7)	8 (12.6)	0.38
Implante de DAI / resincronizador	2 (3.0)	2 (3.1)	0.92

Tabla 2. Características basales según el grupo de estudio.

VIII.II Desenlaces clínicos.

El desenlace combinado de muerte y re-hospitalización ocurrió en 12 (19.0%) de los pacientes en el grupo control y en 12 (19.0%) de los pacientes en el grupo de tratamiento guiado por USP ($p = 1.0$) (Figura 11). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar los componentes del desenlace combinado (tabla 3).

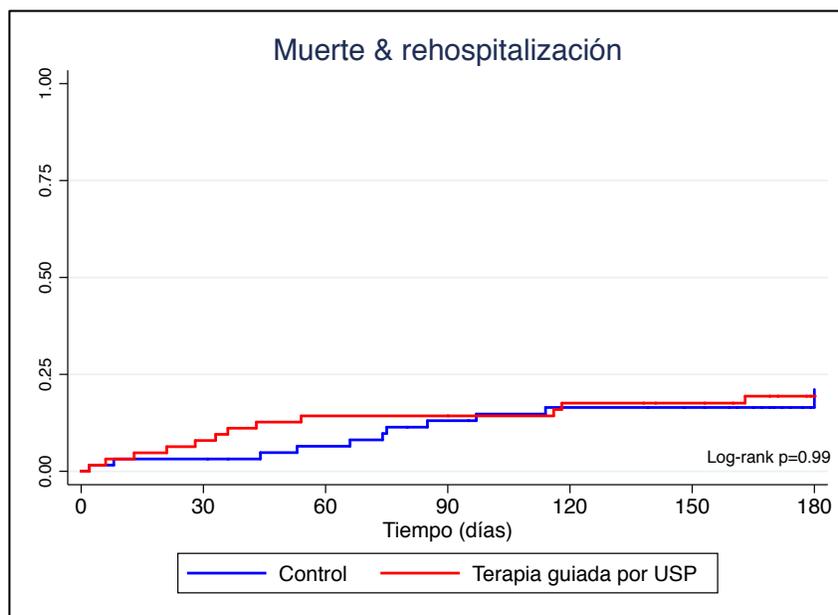


Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier del desenlace compuesto muerte y rehospitalización.

	Control N = 63	USP N = 63	Valor de p ¹	HR (IC 95%) (no ajustado)	Valor de p ²
Eficacia, desenlace primario					
Desenlace compuesto	12 (19.0)	12 (19.0)	1.0		
Eficacia, desenlaces secundarios					
Desenlace compuesto extendido	30 (47.6)	20 (31.7)	0.041	0.55 (0.31- 0.98)	0.044
Muerte	6 (9.5)	9 (14.2)	0.44	1.48 (0.52-4.1)	0.45
Rehospitalización	8 (12.7)	4 (6.3)	0.22	0.50 (0.15-1.6)	0.26
Visita no planeada a urgencias	25 (39.6)	9 (14.2)	0.001	0.28 (0.13-0.62)	0.001
Seguridad					
Lesión renal asociada a diuréticos	3 (4.7)	5 (7.9)	0.46		
Hipokalemia durante el seguimiento	5 (7.9)	6 (9.5)	0.51		

Tabla 3. Resultados del análisis primario. El valor de p^1 representa los resultados de la prueba de Log-rank. El valor de p^2 para el valor de regresión de cox, no ajustado.

Al analizar el desenlace combinado extendido (muerte, re-hospitalización y visita no planeada al servicio de urgencias), el grupo USP mostró una reducción del riesgo de 45% (HR 0.55, IC 95% = 0.31 – 0.98, $p = 0.04$) en comparación con el grupo control (Figura 12). Esta diferencia se derivó principalmente de una reducción en las visitas no planeadas al servicio de urgencias (HR 0.28, IC 95% = 0.13 – 0.62, $p = 0.001$). La asociación se mantuvo estadísticamente significativa en un modelo de regresión multivariado ajustado por edad y sexo (RR 0.55, IC 95% .30-.99, $p = 0.049$) (Tabla 4).

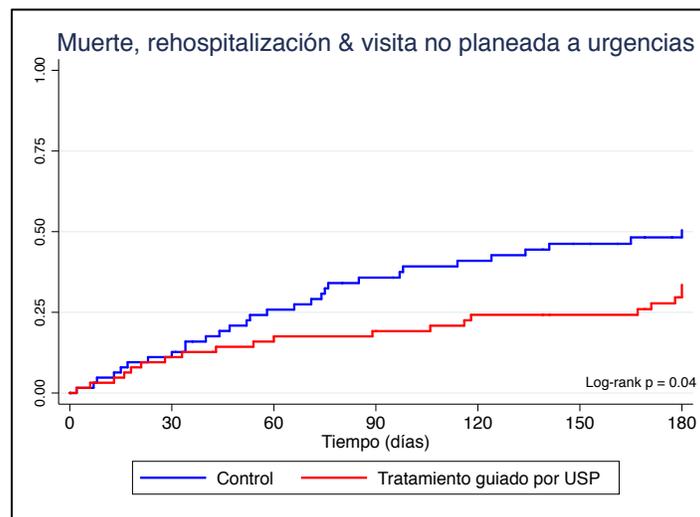


Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier del desenlace compuesto muerte, rehospitalización y visita a urgencias.

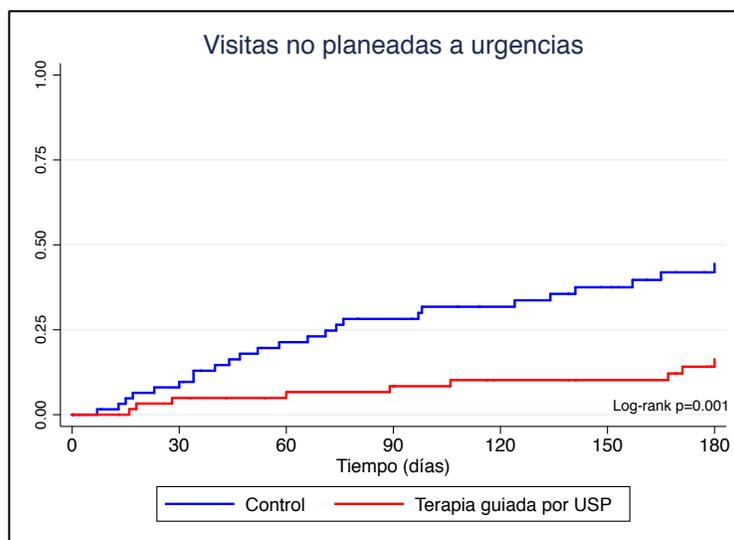


Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier del desenlace visita no planeada al servicio de urgencias.

	HR	IC 95%	Valor P
Desenlace compuesto (muerte & rehospitalización)			
Sexo	1.34	0.54 - 3.34	0.52
Edad	1.04	1.01 -1.08	0.009
Grupo de tratamiento	0.99	0.43 - 2.2	0.99
NTproBNP >2,322pg/mL	5.2	0.70 - 39.5	0.19
Desenlace compuesto extendido (muerte & rehospitalización)			
Sexo	1.12	0.60 – 2.1	0.70
Edad	1.03	1.00 – 1.05	0.004
Grupo de tratamiento	0.55	0.30 – 0.99	0.049
NTproBNP >2,322pg/mL	1.53	0.68 – 3.42	0.29
Visita no planeada a urgencias			
Sexo	0.85	0.41 – 1.75	0.67
Edad	1.02	1.00 – 1.05	0.03
Grupo de tratamiento	0.30	0.13 – 0.66	0.003

NTproBNP >2,322pg/mL	1.06	0.43 – 2.57	0.89
-------------------------	------	-------------	------

Tabla 4. Modelos de regresión de Cox para el desenlace compuesto, desenlace compuesto extendido y visita no programada al servicio de urgencias, ajustados por sexo, edad y valores de NTproBNP superiores al primer cuartil (>2,322pg/mL) al momento de la aleatorización.

Finalmente, en cuanto a los desenlaces de seguridad, no se encontraron diferencias en la aparición de lesión renal asociada al uso de diuréticos (4.7% vs. 7.9%, $p = 0.46$) o de hipokalemia durante el seguimiento (7.9 vs. 9.5%, $p = 0.51$) (Tabla 2).

VIII.III Intervenciones durante el estudio

La tabla 5 muestra la mediana y el rango intercuartil de la dosis diaria de diurético (en mg/d, ajustado a equivalentes de furosemide). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la dosis de la visita 2 (día 45), siendo mayor en el grupo USP (mediana: 60 [20-80], promedio: 60.2mg/d) que en el grupo control (40 [20-60], promedio: 41.3mg/d) ($P = 0.01$). El resto de las dosis de diuréticos, así como la proporción de pacientes recibiendo terapias para insuficiencia cardiaca (IECA/ARA/ARNI, BB o ARM) fueron similares durante el seguimiento en todas las visitas.

		Control	USP	Valor p
Diurético asa (mg/d, equivalente furosemide)	1 (15d)	40 [40-80]	70 [20-120]	0.13
	2 (45d)	40 [20-60]	60 [40-80]	0.01
	3 (90d)	40 [20-60]	40 [20-40]	0.31
	4 (180d)	40 [20-80]	40 [20-60]	0.61
ARNI / IECA / ARA (%)	1 (15d)	81.2	82.3	0.88
	2 (45d)	79.1	81.8	0.74

	3 (90d)	82.2	81.0	0.89
	4 (180d)	84.8	88.9	0.64
Beta bloqueador (%)	1 (15d)	79.1	80.7	0.84
	2 (45d)	81.2	79.5	0.83
	3 (90d)	82.6	83.7	0.88
	4 (180d)	81.2	76.9	0.68
Antagonista receptor mineralocorticoides (%)	1 (15d)	66.6	64.7	0.54
	2 (45d)	68.7	63.6	0.51
	3 (90d)	64.4	64.8	0.52
	4 (180d)	68.7	59.2	0.44

Tabla 5. Se muestran las dosis de diurético y la proporción de pacientes en tratamiento con medicamentos para insuficiencia cardíaca. ARA: antagonista receptor de angiotensina. ARNI: antagonista de receptor de angiotensina e inhibidor de neprilisina. IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina.

IX. Discusión

Los resultados de el presente ensayo clínico muestran que la incorporación rutinaria del USP en el manejo ambulatorio de pacientes con insuficiencia cardíaca y alto riesgo de hospitalizaciones no se asoció a una disminución de los desenlaces clínicos duros (mortalidad y rehospitalización) y que podría estar asociada a una disminución de visitas no planeadas al servicio de urgencias durante un seguimiento a 6 meses.

Estos resultados coinciden con lo reportado recientemente por Rivas-Lasarte y cols¹⁹ en el estudio LUS-HF, el cual reclutó a un total de 123 pacientes que fueron aleatorizados 1:1 a un seguimiento convencional (n=62) o a un seguimiento guiado por USP (n=61). Los resultados de este ensayo clínico mostraron una reducción de riesgo de 49% (HR 0.51, IC95% 0.26-0.99, P = 0.049) del compuesto extendido de muerte, rehospitalizaciones y visitas urgentes. De forma similar a los resultados de el presente trabajo, la reducción del evento compuesto fue a expensas principalmente de una disminución en el número de visitas urgentes por insuficiencia cardíaca (HR 0.20, IC 0.06 – 0.73, P = 0.015).

La aplicación del USP en el seguimiento clínico de los pacientes con IC podría detectar “congestión subclínica”, fenómeno que traduce incremento en las presiones de llenado y que puede anteceder

un evento clínico de hospitalización, visita a urgencias o muerte por falla de bomba. Detectar esta “congestión subclínica” podría permitir al clínico incrementar la dosis de terapias de-congestivas (diuréticos, principalmente) y prevenir un evento de hospitalización. Destaca que, durante el seguimiento de nuestros pacientes, se evidenció un incremento en la dosis de diurético durante la segunda visita (45 días), lo cual coincide con la separación de las curvas en la figura 12. De igual forma, el ensayo LUS-HF reportó una mayor proporción de pacientes utilizando diuréticos de asa en el grupo USP en comparación con el grupo control (91 vs 75%, $P = 0.023$).

La falta de diferencias significativas en el desenlace primario de este estudio puede deberse a una baja tasa de eventos de muerte y rehospitalización (19.05%) durante el seguimiento. De igual forma, las prácticas en cuanto a la admisión hospitalaria del paciente con insuficiencia cardiaca descompensada pueden variar de centro a centro, pues nuestro estudio demostró una mayor tasa del desenlace compuesto extendido en el grupo control en comparación con el grupo control del ensayo LUS-HF (52% vs 40%); sin embargo, la tasa de rehospitalización fue mucho menor (12.7 vs. 21%) y se observó una mortalidad mayor (9.5 vs. 3%). Estos datos en conjunto sugieren que la decisión de admitir a un paciente a hospital pudo haber variado en ambos centros.

Nuestro estudio presenta claras limitaciones: el tamaño de muestra limitado podría corresponder a la falta de diferencias significativas en el desenlace primario. El diseño del estudio fue ciego simple (paciente ciego) y con interpretación cegada de los desenlaces del estudio; sin embargo, existe la posibilidad de un sesgo de interpretación para el beneficio del grupo intervención. El estudio se realizó en un único centro de alta especialidad que, si bien es representativo de las diferentes etiologías y orígenes de pacientes, podría no representar las pautas de tratamiento en otros centros. Finalmente, la mayoría de los pacientes del estudio se encontraron en rango de ICFEr (62% de la población), por lo que los resultados podrían no ser extrapolables a pacientes con ICFEr/ICFEp. Finalmente, una menor proporción de

X. Conclusiones.

La incorporación rutinaria del USP como adyuvante en el seguimiento de pacientes con insuficiencia cardiaca no se asoció a una disminución de mortalidad cardiovascular o rehospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, y podría estar asociado a una disminución de visitas a urgencias. Estos resultados deben ser validados en futuros estudios.

XI. Referencias.

1. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, Devore AD, Yancy CW, Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 14;70(20):2476-2486
1. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation*. 2012 Jul 24;126(4):501-6.
2. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):391-403.
3. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*. 2007 Aug;154(2):260-6
4. Ang S-H, Andrus P. Lung Ultrasound in the Management of Acute Decompensated Heart Failure. *Current Cardiology Reviews*. 2012;8(2):123-136.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975.
6. Öhman J, Harjola VP, Karjalainen P, Lassus J. Assessment of early treatment response by rapid cardiothoracic ultrasound in acute heart failure: Cardiac filling pressures, pulmonary congestion and mortality. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017
7. Gargani L, Pang PS, Frassi F, Miglioranza MH, Dini FL, Landi P, Picano E. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015 Sep 4;13:40.
8. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, Tritto I, Zannad F, Girerd N. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015 Nov;17(11):1172-81.
9. Longo D, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SK, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2011. Part 11, section 1, chapter 253
10. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1640–6.
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al, ESC Scientific Document Group, 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) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal* 2016;37:2129–2200,
12. Picano E, Scali MC, Ciampi Q, Lichtenstein D. Lung ultrasound for the cardiologist. *J Am Coll Cardio Imaging*. 2018;11:1692-705
 13. Lichtenstein D. The probe. In: *Lung Ultrasound in the Critically Ill – The BLUE-Protocol*. Heidelberg, Germany: Springer, 2016; p 23-35.
 14. Lichtenstein D, Lascols N, Mézière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004; 30:276-81.
 15. Miglioranza MH, Gargani L, Sant’Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(11):1141-51.
 16. Platz E, Lattanzi A, Agbo C, Takeuchi M, Resnic FS, Solomon SD, et al. Utility of lung ultrasound in predicting pulmonary and cardiac pressures. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:1276–84.
 17. Platz E, Campbell RT, Claggett B, et al. Lung Ultrasound in Acute Heart Failure: Prevalence of Pulmonary Congestion and Short- and Long-Term Outcomes. *JACC Heart Fail*. 2019;7(10):849–858
 18. Abraham WT. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 18;70(3):389-398
 19. Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, et al. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *Eur J Heart Fail*. 2019. Epub.

XII. Agradecimientos

- A Barbara, por siempre ser mi lugar seguro
- A mis padres, Juan Carlos y Griselda, por enseñarnos la compasión por los demás y el respeto a cada persona
- A mis mentores, especialmente la Dra. Alexandra Arias y el Dr. Martínez Ríos, por darme lo más importante para un estudiante: retos y herramientas.
- A los pasantes de investigación de la unidad coronaria, especialmente Gabriela Alanis y Abraham Luna, así como a varios residentes de cardiología, especialmente Jesus Martínez, Mario Luna, Juan Carlos de la Fuente y Alejandro Barrero. Sin su ayuda incondicional este trabajo hubiera sido imposible de realizar.