



TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA ECOGRAFÍA PULMONAR EN EL
SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA**

Autora:

María del Carmen Tojo Villanueva

Director:

Jesús Canora Lebrato

Tutor: **Jesús María San Román Montero**

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Escuela Internacional de Doctorado

Año de defensa 2016

A Etienne, ovviamente.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi amiga María Fernández López, que además de haber hecho muchas de las ecografías de este trabajo, me enseñó a descubrir en ellas algo más que manchas grises.

A mi director de tesis y tutor de residencia, Jesús Canora Lebrato, gracias al cual esas manchas grises cobraron sentido. Gracias por animarme en todo momento a hacer esta tesis, por su sinceridad y por su visión práctica de las cosas.

Gracias a los integrantes de la UMIPIIC, Sonia Gonzalo, Jorge Marrero, José Ángel Satué y Juan Carlos Belinchón, por su apoyo y su paciencia cada vez que les ocupaba la consulta. Y a Alberto San Martín, por llamarme siempre que había alguna ecografía por hacer.

Gracias a los médicos del Hospital de Fuenlabrada, escuela en la que aprendí esta profesión. Y a Antonio Zapatero, por su ayuda en todo lo que necesité.

A mis compañeros de residencia, gracias a todos, especialmente a Luis Horrillo y a Iván Navas, por la compañía en las tardes de trabajo.

Gracias a mis padres, porque de no haberme educado en una casa llena de libros, yo no estaría hoy aquí. Y a mis hermanas y amigos, por aguantarme.

Gracias a Etienne, por todo.

ABREVIATURAS

ADE: Ancho de Distribución Eritrocitaria.

Ahorrador de potasio: diurético ahorrador de potasio.

ANP: péptido natriurético atrial.

AP: Atención Primaria.

ARA2: Antagonista del Receptor de la Angiotensina 2.

BNP: péptido natriurético cerebral.

C.isquémica: cardiopatía isquémica crónica.

DM: Diabetes Mellitus.

E: Especificidad.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Exp.B: Exponente Beta.

FA: Fibrilación Auricular.

FE: Fracción de Eyección.

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

FG: Filtrado Glomerular.

FN: Falso Negativo.

FP: Falso Positivo.

gr/dL: gramos por decilitro.

HTA: Hipertensión Arterial.

IC: Insuficiencia Cardiaca.

IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%.

IECA: Inhibidor del Enzima Conversor de la Angiotensina.

IMC: Índice de Masa Corporal.

mEq/L: miliequivalentes por litro.

mg/dL: miligramos por decilitro.

MHz: megahercio.

MI: Medicina Interna.

mmHg: milímetros de mercurio.

mmol/dL: milimoles por decilitro.

n: tamaño muestral.

ND: dato No Disponible.

NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-Terminal.

NT-proBNP >10%: aumento de la cifra de NT-proBNP superior al 10% con respecto a la cifra de los 3 meses previos.

NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.

PAD: Presión Arterial Diastólica.

PAS: Presión Arterial Sistólica.

pg/mL: picogramos por mililitro.

Protocolo BLUE: Bedside Lung Ultrasound in Emergency.

Protocolo FALLS: Fluid Administration Limited by Lung Sonography.

RICA: Registro de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna.

RR: Riesgo Relativo.

S: Sensibilidad.

SAHS: Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño.

SIE: Síndrome Intersticial Ecográfico.

Sig: significación estadística.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

UMIPIC: Unidad de Manejo Integral del Paciente con Insuficiencia Cardíaca

VN: Verdadero Negativo.

VP: Verdadero Positivo.

VPN: Valor Predictivo Negativo.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

ÍNDICE

RESUMEN.	15
INTRODUCCIÓN.	19
<i>La insuficiencia cardiaca:</i>	
Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España	20
La congestión pulmonar en la insuficiencia cardiaca.	25
El síndrome intersticial.	28
Diagnóstico de insuficiencia cardiaca y de congestión pulmonar	30
<i>La ecografía pulmonar:</i>	
Principios básicos.	36
Conceptos de cola de cometa, líneas B y lung rocket.	38
¿Cómo realizar la ecografía pulmonar?	41
Criterios ecográficos definitorios de síndrome intersticial.	42
Primeros usos de la ecografía pulmonar.	44
Comparación de la utilidad de la ecografía en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca frente a otras técnicas de imagen.	53
Detección precoz de la congestión pulmonar.	54
OBJETIVOS.	61
MATERIAL Y MÉTODO.	63
Selección de pacientes, criterios de inclusión y de exclusión.	64
Realización de la ecografía: dispositivo y procedimiento.	65
Sistema de contaje y puntuación de las ecografías.	67

VARIABLES RECOGIDAS.	69
Distribución de los pacientes en dos cohortes según el número de líneas B.	73
Análisis estadístico.	74
RESULTADOS.	77
<i>Características de las dos cohortes a estudio.</i>	79
<i>Análisis descriptivo de los antecedentes personales, de la exploración física, de los resultados analíticos y del tiempo de seguimiento.</i>	82
<i>Descripción de los resultados</i>	100
Distribución de las líneas B en los diferentes campos pulmonares.	100
Elección del punto de corte para definir Síndrome Intersticial Ecográfico.	101
Ecografía de las cavidades pleurales	107
<i>Resultados relativos a los Objetivos Principales del estudio:</i>	
Comparación del número de reingresos entre los pacientes con y sin SIE.	108
Comparación del número de reingresos o visitas a urgencias o fallecimientos en ambas cohortes.	109
Comparación del pronóstico entre los pacientes con y sin líneas B.	111
<i>Resultados relativos a los Objetivos Secundarios del estudio.</i>	
Comparación del diagnóstico clínico tradicional y el diagnóstico ecográfico.	113
Comparación de la utilidad pronóstica de la ecografía con la del NT-proBNP.	114
Estudio de las diferencias en las características de los pacientes con y sin síndrome intersticial ecográfico.	116
<i>Análisis multivariable.</i>	117

DISCUSIÓN.

Generalidades.	123
Discusión de las características basales de los pacientes.	125
Discusión de los resultados de los objetivos principales.	133
Discusión de los resultados de los objetivos secundarios.	140
Limitaciones.	146
Fortalezas y aportaciones del estudio.	154
Aplicación práctica y estudios futuros.	156

CONCLUSIONES.

159

BIBLIOGRAFÍA.

161

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Criterios de Framingham.....	31
Figura 2. Fenómeno de reverberación. Figura 3. Fenómeno de reverberación.....	37
Figura 4. Ecografía con líneas A	39
Figura 5. Ecografía con líneas B	39
Figura 6. Mecanismo de formación de las líneas B. (Esquema extraído del artículo <i>Role and importance of ultrasound lung comets in acute cardiac care</i>).....	40
Figura 7. Mecanismo de formación de las líneas B. (Esquema extraído de <i>Ultrasound lung comets: A clinically useful sign of extravascular lung water</i>).	40
Figura 8. The FALLS protocol.....	47
Figura 9. Derrame pleural en paciente con IC.....	49
Figura 10. Empiema con ecos internos.....	50
Figura 11. Derrame pleural paraneumónico con septos fibrinosos	50
Figura 12. Ecografía de la vena cava inferior.....	51
Figura 13. Ejemplos de ecografías pulmonares y su puntuación.	68
Figura 14. Ejemplos de presencia y ausencia de síndrome intersticial ecográfico.....	73
Figura 15. Características de los pacientes.....	79
Figura 16. Características de los pacientes (continuación).....	80
Figura 17. The New York Heart Association classification system.....	84

Figura 18. Clase funcional NYHA en los pacientes con y sin síndrome intersticial ecográfico.	85
Figura 19. Índice de Barthel.	86
Figura 20. Puntuaciones obtenidas por los pacientes en el índice de Barthel.	89
Figura 21. Frecuencia de los ingresos por IC en la cohorte sin SIE.	91
Figura 22. Frecuencia de ingresos por IC en la cohorte con síndrome intersticial.	91
Figura 23. Frecuencia del SIE según el sexo y el hábito tabáquico.	93
Figura 24. Cambios en el peso corporal en los pacientes con y sin SIE.	96
Figura 25. Relación entre el diagnóstico clínico de IC y la presencia o ausencia de SIE.	97
Figura 26. Función renal según la presencia o ausencia de síndrome intersticial.	99
Figura 27. Porcentaje de líneas B en cada campo pulmonar.	100
Figura 28. Representación de los VP, VN, FP y FN obtenidos clasificando a los pacientes con diferentes sistemas de puntuación.	102
Figura 29. Estudio de la S, E, VPP y VPN de las diferentes puntuaciones de SIE para el riesgo de reingreso durante el periodo de seguimiento	103
Figura 30. Estudio de la S, E, VPP y VPN de las diferentes puntuaciones de SIE para el riesgo presentar un evento de mal pronóstico.	104
Figura 31. Curva ROC con la puntuación de la ecografía para detectar riesgo de reingreso.	105
Figura 32. Coordenadas de la curva ROC del riesgo de reingreso.	105
Figura 33. Curva ROC para la variable conjunta evento de mal pronóstico.	106
Figura 34. Coordenadas de la curva ROC de la variable conjunta de mal pronóstico.	106
Figura 35. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para el reingreso por IC.	109

Figura 36. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de mal pronóstico.	110
Figura 37. Comparación entre el diagnóstico clínico y ecográfico.	114
Figura 38. Comparación entre el diagnóstico ecográfico y analítico (péptido natriurético).	115
Figura 39. Modelo de regresión logística con las variables sexo, tabaquismo, ADE, diurético ahorrador de potasio y SIE, y su influencia en el riesgo de reingreso.	117
Figura 40. Modelo de regresión logística con las variables sexo, tabaquismo, ADE, diurético ahorrador de potasio y SIE, y su influencia en el riesgo de desarrollar un evento de mal pronóstico.	118
Figura 41. Modelo de regresión logística con las variables, tabaquismo, ADE, diurético ahorrador de potasio y SIE, y su influencia en el riesgo de reingreso.	118
Figura 42. Modelo de regresión logística con las variables, tabaquismo, ADE, diurético ahorrador de potasio y SIE, y su influencia en el riesgo de desarrollar un evento de mal pronóstico.	119
Figura 43. Modelo de regresión logística con las variables: tabaquismo, ADE, diurético ahorrador de potasio, aumento del NT-proBNP y SIE, y su influencia en el riesgo de reingreso.	119
Figura 44. Modelo de regresión logística con las variables: tabaquismo, ADE, diurético ahorrador de potasio, aumento del NT-proBNP y SIE, y su influencia en el riesgo de desarrollar un evento de mal pronóstico.	120
Figura 45. Modelo de regresión logística con las variables ADE, diurético ahorrador de	121
Figura 46. Modelo de regresión logística con las variables ADE, diurético ahorrador de potasio y SIE, y su influencia en el riesgo de desarrollar un evento de mal pronóstico.	121
Figura 47. Características de los pacientes con insuficiencia cardiaca en España	126

Figura 48. Características de los pacientes integrados en las UMIPIC de España.....	127
Figura 49. Estudios sobre el valor pronóstico de la ecografía pulmonar en el seguimiento ambulatorio de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.	134
Figura 50. Sistema de contaje de las líneas B y punto de corte para SIE.....	135
Figura 51. Variabilidad interobservador de diferentes pruebas en el diagnóstico de descompensación de insuficiencia cardiaca.	147
Figura 52. Esquema representativo de los criterios de definición de SIE por Pivetta y colaboradores.....	149

UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA ECOGRAFÍA PULMONAR EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

RESUMEN

La ecografía pulmonar comenzó a utilizarse como herramienta de apoyo en el diagnóstico diferencial de la disnea aguda en urgencias. En este contexto, se observó que la presencia de un patrón ecográfico consistente en un predominio bilateral de las llamadas líneas B era altamente sugestivo de descompensación de insuficiencia cardiaca.

Así como el valor diagnóstico de la ecografía en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda está ampliamente refrendado por múltiples estudios, su valor pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca estable apenas se ha empezado a explorar.

El objetivo de esta tesis doctoral es valorar la utilidad pronóstica de la ecografía pulmonar realizada en el ámbito de consultas, a pacientes asintomáticos, en seguimiento por insuficiencia cardiaca crónica.

Se diseñó un estudio observacional de cohortes prospectivo, en el que se realizó una ecografía pulmonar a 54 pacientes el día en que acudían a consulta programada de seguimiento de insuficiencia cardiaca. La ecografía se clasificó como positiva o negativa para síndrome intersticial ecográfico en función del número de líneas B observadas. Se constituyeron así dos cohortes a estudio: la de los pacientes con y sin síndrome intersticial. Se realizó un seguimiento de todos los pacientes durante un periodo mínimo de seis meses y máximo de un año, recogiendo como eventos indicativos de mal pronóstico las visitas a urgencias, reingresos y fallecimientos debidos a descompensación de insuficiencia cardiaca.

Se incluyeron 29 hombres y 25 mujeres. El 53,7% (29) presentaban síndrome intersticial ecográfico. De los enfermos con síndrome intersticial ecográfico, el 48,3% (14) reingresaron durante el periodo de seguimiento, frente al 16% (4), de los que no tenían dicho síndrome ($p= 0.012$). Considerando como variable de resultado final, la necesidad o no de reingresos, las visitas a urgencias y los fallecimientos, en el grupo de pacientes con síndrome intersticial ecográfico, el 55,2% (16), presentaron al menos una de estas complicaciones, frente al 20% (5) de los participantes sin el síndrome ($p= 0.008$).

Se efectuó a continuación un análisis multivariable, en el que la presencia de síndrome intersticial y el aumento progresivo en sucesivas consultas de la cifra de péptido natriurético, fueron los únicos dos parámetros con influencia significativa en el pronóstico final del paciente.

En nuestro estudio, la ecografía pulmonar realizada a pacientes asintomáticos con antecedentes conocidos de insuficiencia cardiaca crónica, proporciona información útil sobre el pronóstico de dicha enfermedad a medio plazo, observándose un riesgo aumentado de descompensación entre los pacientes afectados de síndrome intersticial.

Implementar el uso de la ecografía pulmonar de forma rutinaria en las consultas, como un complemento de la exploración física habitual, podría ayudar a identificar a los pacientes con más riesgo de descompensación, facilitando de este modo la toma de decisiones terapéuticas adecuadas.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de esta tesis doctoral es evaluar una nueva estrategia para mejorar el seguimiento ambulatorio de las personas con insuficiencia cardiaca crónica. La hipótesis planteada es que realizando una ecografía pulmonar a estos pacientes es posible detectar de forma precoz signos de congestión pulmonar subclínica, y que esto puede ser útil para predecir el riesgo de descompensación de insuficiencia cardiaca a medio plazo. Se trata, por tanto, de valorar si la ecografía pulmonar realizada en el ámbito ambulatorio, a pacientes estables, aporta o no información pronóstica.

Para ello, se expone en primer lugar información relevante sobre la situación actual de la insuficiencia cardiaca en España, así como algunos datos sobre la congestión pulmonar y los principios básicos de la ecografía torácica.

LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico en el que existe una alteración cardiaca, ya sea estructural o funcional, que tiene como consecuencia una incapacidad del corazón para bombear eficazmente la sangre al resto del organismo (insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida) o bien, una alteración de la relajación del miocardio con presiones diastólicas elevadas (insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada) ¹. En ambos casos, pueden aparecer síntomas respiratorios como la disnea y la ortopnea, e incluso insuficiencia respiratoria debido a un edema agudo de pulmón. Estas manifestaciones clínicas son debidas a la congestión pulmonar, que es precisamente lo que la ecografía torácica nos permite detectar.

Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España:

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca crónica en nuestro país varía ligeramente de unos estudios a otros en función de la metodología empleada para medirla, siendo en torno al 6,8%. Dicha prevalencia es similar en varones y mujeres. Según los datos extraídos del estudio PRICE de 2008 (Prevalencia de Insuficiencia Cardiaca en España en pacientes mayores de 45 años), este porcentaje es menor entre los jóvenes (1,3% entre los 45 y 54 años) y va aumentando progresivamente con la edad, alcanzando un 8% entre los 65 y 74 años y duplicándose a un 16,1% entre los mayores de 75 años.

En cuanto a la incidencia de la insuficiencia cardiaca, ésta también aumenta con la edad, siendo mayor de 17 casos por cada 1000 personas/año en mayores de 75 años, lo que coincide con los hallazgos de otros países europeos.

Desde el punto de vista epidemiológico, se distinguen dos perfiles clínicos diferentes. Por una parte, existe un grupo de pacientes más jóvenes, habitualmente con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida, originada a raíz de una cardiopatía isquémica, que suelen ser atendidos en consultas de Cardiología. Por otro lado, se distingue un grupo de pacientes ancianos, con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada derivada de una cardiopatía hipertensiva, en los que se suelen asociar varios factores de riesgo cardiovascular y con frecuencia alguna comorbilidad como insuficiencia renal, fibrilación auricular o diabetes mellitus. Este segundo grupo de pacientes es atendido habitualmente en Atención Primaria o en consultas de Medicina Interna general o específicas.

La evolución natural de la insuficiencia cardíaca cursa con episodios de descompensaciones que, a veces, requieren ingreso hospitalario. El número de ingresos por insuficiencia cardíaca sigue un patrón bimodal, de forma que son más frecuentes al diagnóstico (30% de los ingresos), pasando luego por un periodo de relativa estabilización sin demasiados ingresos, para aumentar éstos de nuevo en la fase terminal de la enfermedad (50% de los ingresos). De esta forma, en España, la insuficiencia cardíaca es la primera causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años. Más del 70% del coste económico de la insuficiencia cardíaca es debido a los ingresos hospitalarios ².

Si además se tiene en cuenta el envejecimiento poblacional, cabe esperar en los próximos años, un aumento del gasto en relación con esta enfermedad. El porcentaje de personas mayores de 65 años era de un 18,2% en 2014, proporción que, según las proyecciones del Instituto Nacional de Estadística, pasará a un 24,9% en 2029 y a un 38,7% en 2064. Se estima que la esperanza de vida al nacimiento alcance los 84 años en

los varones y los 88,7 en las mujeres en 2029. En otras palabras, se espera que dentro de 15 años residan en España 11,3 millones de personas mayores de 65 años ³.

Como se ha mencionado anteriormente, la insuficiencia cardiaca es la primera causa de ingreso en pacientes mayores de 65 años. Este hecho, junto con los datos demográficos actuales, explica la necesidad de investigación de nuevas estrategias para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de estos enfermos, así como para reducir el número y gravedad de los episodios de descompensación de insuficiencia cardiaca y, de este modo, la cantidad de ingresos hospitalarios.

En los últimos años se han puesto en marcha en España varias Unidades de Manejo Integral del Paciente con Insuficiencia Cardiaca (UMIPIC) gestionadas por los servicios de Medicina Interna. Este programa asistencial está destinado a aquellos pacientes ancianos con importante comorbilidad y riesgo de ingresos ^{4,5}. Los criterios de inclusión en el programa son los mismos que los del registro RICA (Registro Nacional de Insuficiencia Cardiaca). Estos son: edad mayor de 50 años, tener un diagnóstico certero de insuficiencia cardiaca, (definido como la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca y un ecocardiograma con fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida o alteración de la relajación o alteración estructural cardiaca relevante), presentar un nivel de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) mayor de 300 picogramos por mililitro y haber tenido al menos un ingreso por insuficiencia cardiaca descompensada.

Además, cabe destacar que los criterios de inclusión admiten la pluripatología, siempre y cuando la insuficiencia cardiaca sea el problema de salud principal. Se prefiere integrar a pacientes con varias hospitalizaciones previas, puesto que se ha demostrado

que la eficacia del seguimiento en las UMIPIC frente al sistema tradicional, es más notoria a partir del segundo y tercer reingreso ⁶.

Los criterios de exclusión que impiden la incorporación en el programa asistencial UMIPIC son: la necesidad de seguimiento por Cardiología (por precisar implantación de dispositivos, o ser subsidiarios de prótesis valvulares, o estar en espera de trasplante cardiaco) y/o carecer de una situación funcional y cognitiva suficiente para acudir a las consultas hospitalarias, salvo que exista un apoyo sociofamiliar adecuado.

El seguimiento se realiza a través de consultas externas, que están formadas por un equipo multidisciplinar que consta de personal de enfermería y de un médico internista. Se realizan también consultas telefónicas periódicas. Se proporciona formación al enfermo y a sus familiares para identificar precozmente posibles signos de descompensación. La implementación de este programa asistencial, que se puso en marcha en 2011 en varios hospitales de España, ya ha demostrado ser útil para disminuir las visitas a urgencias y los ingresos por insuficiencia cardiaca ⁴.

A nivel internacional, tanto la American Heart Association en sus guías clínicas del año 2013 como la European Society of Cardiology desde el año 2012, recomiendan la inclusión de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica en programas de seguimiento específicos; con un grado de evidencia I B y I A respectivamente ^{7,8}.

La Sociedad Española de Cardiología también indica que los pacientes de alto riesgo se benefician de estos programas de seguimiento continuado y atención multidisciplinar, y por ello, ha impulsado el desarrollo del proyecto SEC Excelente ⁹.

El tiempo transcurrido entre el alta hospitalaria y la primera consulta ambulatoria es clave. En el esquema de seguimiento tradicional existe, de media, un lapso de 3 meses entre el alta y la primera consulta. Esto deja desatendidos a los pacientes justamente durante las primeras semanas post-alta, momento en el que son más vulnerables a desarrollar complicaciones y a reingresar ¹⁰. Los programas de seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca, incluido el proyecto UMIPIC, se ponen en marcha cuando el paciente está todavía hospitalizado, y ofrecen consultas telefónicas y/o presenciales a partir de 48 horas – 7 días tras el alta ¹⁰. A este seguimiento precoz se le llama también “de transición” entre el ámbito hospitalario y ambulatorio. Un metanálisis del año 2015 concluyó que una estrategia que incluya: a) educación sanitaria del paciente previa al alta, b) un plan de cuidados personalizado y acordado con el médico especialista en insuficiencia cardiaca, el paciente y el médico de atención primaria, y c) un seguimiento estructurado con consultas telefónicas y presenciales; reduce el riesgo de reingresos y de visitas a urgencias ¹¹.

Con el objetivo de optimizar el seguimiento de los enfermos con insuficiencia cardiaca crónica en el marco de la UMIPIC, en el presente trabajo se planteó la realización, además del protocolo habitual de atención de los pacientes, de ecografías pulmonares para evaluar el grado de congestión pulmonar y disponer así de una herramienta pronóstica más, como se explicará más adelante.

La congestión pulmonar en la Insuficiencia Cardiaca:

La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada se caracteriza por la presencia de disfunción diastólica, condición en la cual, para mantener el gasto cardiaco normal, la presión de llenado del ventrículo izquierdo se encuentra elevada. La hipertensión arterial crónica es la causa más frecuente de disfunción diastólica. La hipertensión arterial estimula la hipertrofia del miocardio aumentando el grosor parietal del mismo. Además, factores humorales como el aumento de la angiotensina II, también se han relacionado con hipertrofia miocárdica y un incremento de fibras colágenas, con la consecuente reducción en la distensibilidad del ventrículo izquierdo ^{12,13}.

Inicialmente, existen mecanismos de compensación para lograr mantener el gasto cardiaco a pesar del aumento de presión de llenado del ventrículo izquierdo. De este modo, aumenta el llenado ventricular a expensas de la contracción auricular (llamado onda A), reduciéndose el llenado ventricular temprano (llamado onda E), resultando así un cociente E/A menor de 1, que en la ecografía cardiaca recibe el nombre de patrón de relajación lenta.

Si la disfunción diastólica progresa y la distensibilidad del ventrículo izquierdo sigue reduciéndose, llega un momento en el que la contractilidad auricular es inefectiva, debido a que parte del volumen de eyección auricular en lugar de ir hacia el ventrículo izquierdo, va en dirección retrógrada hacia las venas pulmonares al tener éstas una presión menor y carecer de válvulas que impidan el flujo retrógrado ¹².

Así, al no vaciarse correctamente el volumen de eyección auricular hacia el ventrículo izquierdo, progresivamente se incrementa la presión en las venas y capilares pulmonares. Cuando la presión capilar pulmonar aumenta hasta 12-18 milímetros de

mercurio, comienza a extravasarse líquido desde la luz capilar hacia el espacio intersticial ¹⁴; y si la presión sigue aumentado, el líquido pasará también desde el espacio intersticial (edema intersticial) hacia el interior del alveolo (edema alveolar), lo que impide una correcta oxigenación de la sangre en los pulmones, con la posterior aparición del cuadro clínico denominado edema pulmonar ¹⁵.

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida suele ser debida a isquemia miocárdica y no a hipertensión arterial. En cualquier caso, las consecuencias hemodinámicas son similares en ambos tipos de insuficiencia, produciéndose también un fracaso en mantener el gasto cardíaco y apareciendo congestión pulmonar.

Cuando disminuye la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, se activa el sistema nervioso simpático para provocar un aumento de la frecuencia cardíaca y de la vasoconstricción. Esto último, deriva a su vez en una disminución de la perfusión renal, lo que activa al sistema renina angiotensina-aldosterona, que estimula la retención de agua y sodio y la vasoconstricción ^{16,17}. Esta respuesta neurohormonal, que puede ser útil en un cuadro agudo de hipotensión arterial; tiene a largo plazo efectos deletéreos sobre la función cardíaca, dado que aumentan los niveles circulantes de catecolaminas, que producen fibrosis de los cardiomiocitos ¹²; y la retención de agua y sodio, con lo que aumenta aún más la congestión pulmonar ¹⁸.

Los péptidos natriuréticos, que se sintetizan en la aurícula y ventrículo en respuesta a la dilatación o aumento de presión en las cámaras cardíacas, provocan vasodilatación y natriuresis, intentando contrarrestar los efectos nocivos del sistema renina angiotensina aldosterona y de las catecolaminas. Sin embargo, este mecanismo no siempre es tan eficaz como debiera, pues los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica presentan una respuesta disminuida a los péptidos natriuréticos, debido a la regulación negativa de

los receptores en el riñón y al aumento de la enzima neprilisina, que es la encargada de inactivar a los péptidos natriuréticos. El fármaco de reciente introducción sacubitril es un inhibidor de la neprilisina que ha demostrado reducir la mortalidad y los ingresos por insuficiencia cardiaca en pacientes con fracción de eyección reducida, y que se está estudiando en aquéllos con fracción de eyección preservada ¹⁹.

Tratar de establecer una frontera entre los mecanismos que llevan a la descompensación en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y disminuida es artificial ²⁰. La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida, presentan además disfunción diastólica; y se detectan alteraciones sutiles de la contractilidad en gran parte de los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.¹

En las últimas guías clínicas del año 2016 de la European Society of Cardiology, se distinguen tres tipos de insuficiencia cardiaca:

- Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida: menor del 40%.
- Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección intermedia: entre el 40 y 49%.
- Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada: mayor o igual al 50%.

Gran parte de los estudios sobre el tratamiento y pronóstico están realizados en pacientes cardiológicos, con cardiopatía isquémica y fracción de eyección intermedia o disminuida, lo que no siempre se corresponde con el perfil más habitual de paciente visto en consultas de Medicina Interna.

La congestión pulmonar puede aparecer en todos los tipos de insuficiencia cardiaca, manifestándose en las pruebas de imagen en forma de síndrome intersticial o alveolo-intersticial. En el presente trabajo se investiga la presencia de congestión pulmonar mediante ecografía, independientemente del tipo de insuficiencia cardiaca.

El síndrome intersticial:

Se denomina síndrome intersticial a la condición patológica en la que el líquido intersticial de los pulmones aumenta de forma difusa, pudiendo también afectar a los alveolos²¹.

El intersticio es un continuo de tejido conectivo en el pulmón, que incluye tres regiones:

- El intersticio axial o broncovascular, que rodea los bronquios, arterias y venas desde el hilio hasta los bronquiolos.
- El intersticio parenquimatoso o acinar, localizado entre los alveolos y los capilares pulmonares.
- El intersticio subpleural, que se continúa con los septos interlobulares.

Los septos interlobulares son las paredes de tejido conectivo que conforman los bordes de los lóbulos pulmonares secundarios. Los septos son perpendiculares a la pleura y tiene un grosor de aproximadamente 0,1 milímetros en individuos sanos, por lo que solo si están engrosados son visibles en algunas pruebas de imagen como la tomografía

computarizada. Los lóbulos pulmonares secundarios miden entre 1 y 2,5 centímetros, están separados entre sí por los septos interlobulares y contienen un número variable de acinos en su interior ²².

La denominación de síndrome intersticial es común sea cual sea el origen del engrosamiento del intersticio. Las causas más frecuentes de afectación intersticial difusa son el edema pulmonar, el síndrome de distress respiratorio agudo del adulto, la fibrosis pulmonar (idiopática o ligada a conectivopatías) ^{23,24} y la linfangitis carcinomatosa.

La patogenia del síndrome intersticial puede ser:

- Hemodinámica o cardiogénica: como ocurre en la insuficiencia cardiaca, en la que la presión en el ventrículo izquierdo aumenta, provocando aumento de la presión capilar pulmonar y por ende extravasación de líquido al intersticio.
- Por hiperpermeabilidad del capilar pulmonar o no cardiogénica: con daño de la membrana alveolo-capilar, como ocurre en el síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto ¹⁵.

En la insuficiencia cardiaca, como se ha mencionado anteriormente, aparece congestión pulmonar, con extravasación de líquido desde la luz del capilar pulmonar hacia el espacio intersticial y en particular hacia los septos interlobulares ²¹, dando lugar al síndrome intersticial. Si la congestión avanza hasta su fase final, se filtra también líquido hacia los alveolos, provocando un síndrome alveolo-intersticial.

No es posible ver directamente el líquido intersticial en las pruebas de imagen, pero sí es posible ver datos, directos o indirectos, de engrosamiento de los septos interlobulares, que a fin de cuentas lo que traduce es la presencia de síndrome intersticial.

Se llama síndrome intersticial ecográfico al patrón típico de artefactos visibles en la ecografía pulmonar cuando existe un síndrome intersticial, sea cual sea el origen del mismo ^{25,26}.

El síndrome intersticial no es diagnóstico ni exclusivo de la insuficiencia cardíaca. Es preciso interpretar la prueba de imagen en un contexto clínico adecuado, ya que una descompensación de insuficiencia cardíaca y una fibrosis pulmonar idiopática pueden presentar una ecografía pulmonar idéntica.

Diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca y de congestión pulmonar.

El diagnóstico clásico de insuficiencia cardíaca está definido por la presencia de los criterios de Framingham, considerando que para diagnosticar a un paciente de insuficiencia cardíaca congestiva, es preciso que presente al menos dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores ²⁷.

Figura 1. Criterios de Framingham.

Mayores	Menores
Disnea paroxística nocturna u ortopnea	Edema maleolar
Ingurgitación yugular	Tos nocturna
Crepitantes	Disnea de esfuerzo
Cardiomegalia	Hepatomegalia
Edema agudo de pulmón	Derrame pleural
Galope con tercer ruido	Disminución de la capacidad vital
Reflujo hepatoyugular	Taquicardia (más de 120 latidos/minuto)
Presión venosa central elevada	
Pérdida de más de 4,5 kg de peso en 5 días tras tratamiento diurético	

(La pérdida de peso funciona como criterio mayor o menor. Se considera presión venosa central elevada si supera los 16 centímetros de agua ²⁸).

Ninguno de los signos mencionados previamente es patognomónico de insuficiencia cardiaca. Con frecuencia, los pacientes con esta enfermedad presentan comorbilidad como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que puede dificultar el diagnóstico diferencial de un cuadro de disnea.

Además, ningún dato de sobrecarga hídrica en la exploración física (como el edema periférico, la ingurgitación yugular o los crepitantes pulmonares) es especialmente sensible; y en todos ellos la variabilidad interobservador es considerable ^{17,29}.

Hoy en día, disponemos además de varias herramientas diagnósticas para valorar la presencia de descompensación de insuficiencia cardiaca, como son la radiografía de tórax, las pruebas de laboratorio y la ecografía pulmonar:

a) Diagnóstico radiológico:

- a. La radiografía simple de tórax resulta útil, sobre todo, para descartar causas de disnea diferentes de la insuficiencia cardiaca, como puede ser una neumonía; siendo su valor más limitado a la hora de confirmar el diagnóstico de descompensación, y menor aún en la insuficiencia cardiaca crónica estable, donde con frecuencia la radiografía de tórax es normal ^{1,15}.
- b. La radiografía de tórax es poco sensible en el diagnóstico de descompensación (sensibilidad entre el 50-68% en diferentes estudios), con una especificidad algo mayor (76-83%) ²¹.
- c. Alteraciones en la radiografía de tórax sugestivas de insuficiencia cardiaca descompensada:

i. Líneas A y B de Kerley:

1. Son la imagen radiológica correspondiente a un engrosamiento septal interlobular, motivo por el que se llaman también líneas septales.
2. Son opacidades lineales perpendiculares y en contacto con la superficie lateral de la pleura. Se llaman líneas B de Kerley cuando se ven cerca de las bases pulmonares y líneas A de Kerley si se sitúan en los lóbulos superiores.

3. No son patognomónicas de insuficiencia cardiaca descompensada, pudiendo verse en cualquier afectación intersticial pulmonar ²².
 - ii. Derrame pleural.
 - iii. Redistribución vascular hacia los lóbulos pulmonares superiores.
 - iv. Engrosamiento hilar.
 - v. En caso de edema alveolar, pueden observarse opacidades parenquimatosas simétricas bilaterales en “alas de mariposa”.
 - vi. Cardiomegalia.
 - d. La tomografía computarizada no se suele usar en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca debido a su elevado coste y radiación. No obstante, en caso de realizarse, hay algunos signos sugestivos de síndrome intersticial, como el engrosamiento septal y las opacidades en vidrio deslustrado ²¹.
- b) Diagnóstico de laboratorio: Si bien no hay ningún parámetro analítico que confirme o descarte por completo la insuficiencia cardiaca, los péptidos natriuréticos han supuesto un avance importante en este sentido.
- a. Se conocen tres tipos de péptidos natriuréticos: el péptido natriurético cerebral (BNP), el péptido natriurético atrial (ANP) y el péptido natriurético tipo C.
 - b. El BNP y el ANP, son sintetizados respectivamente en el ventrículo y en la aurícula ante el aumento del volumen y/o de la presión en las cámaras cardiacas. Ambos producen vasodilatación, diuresis y natriuresis.

- c. El ANP se acumula en gránulos y se libera de inmediato ante el estímulo estresante, mientras que el BNP tarda en sintetizarse y se libera solo ante estímulos más prolongados.
- d. En el ventrículo se produce pre-proBNP que posteriormente se escinde en BNP (la molécula activa) y en el fragmento inactivo N-Terminal del BNP (NT-proBNP).
- e. Tanto el BNP como en NT-proBNP son usados en la práctica clínica para apoyar el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, siendo especialmente útiles por su valor predictivo negativo.
- f. No existe consenso acerca del límite de normalidad de los péptidos natriuréticos. Además, diferentes condiciones pueden provocar niveles anormalmente altos o bajos de los mismos:
 - i. Condiciones que pueden aumentar el BNP y NT-proBNP: diabetes, insuficiencia renal, edad, sexo femenino, sepsis, cirrosis, hipertiroidismo grave.
 - ii. Condiciones que pueden disminuir el BNP y NT-proBNP: obesidad, uso de betabloqueantes y de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. En cuadros de insuficiencia cardiaca brusca, como en un edema agudo de pulmón que se desarrolle en menos de una hora, los niveles de péptidos natriuréticos pueden ser normales por no haber dado tiempo a que se sinteticen ³⁰.
- g. A día de hoy, los péptidos natriuréticos ya están incluidos en el algoritmo diagnóstico de insuficiencia cardiaca recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología, que propone:

- i. No usar los péptidos natriuréticos para confirmar el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, sino para descartarla.
 - ii. Límite superior de normalidad en paciente estable: BNP < 35 picogramos por mililitro (pg/mL), NT-proBNP < 125 pg/mL.
 - iii. Límite superior de la normalidad en paciente con disnea aguda: BNP < 100 y NT-proBNP < 300 pg/mL.
 - iv. Aunque los límites considerados normales son iguales para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y disminuida, normalmente los pacientes con fracción preservada presentan niveles más bajos de péptidos natriuréticos ¹.
- h. Además de ser útiles en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, diversos estudios en los últimos años avalan su utilidad pronóstica ^{31,32}, como se comentará más adelante; e incluso se han convertido en una diana terapéutica con la aparición de inhibidores de la neprilisina ¹⁹.
- c) Diagnóstico ecográfico: en los últimos 20 años, el interés por la ecografía pulmonar ha ido creciendo, siendo amplia la bibliografía que avala el uso de los ultrasonidos para diagnosticar la presencia de síndrome intersticial y, de este modo, de insuficiencia cardiaca descompensada en el contexto clínico adecuado ³³⁻⁴⁴.

Se explican a continuación los fundamentos de la ecografía pulmonar y cómo se ha desarrollado esta técnica en los últimos años.

LA ECOGRAFÍA PULMONAR

Principios básicos:

Durante muchos años se consideró que la ecografía no era una técnica útil para valorar los pulmones debido a la dificultad de los ultrasonidos para atravesar el aire ³⁵.

La imagen ecográfica no es otra cosa que la visualización en una pantalla de los ecos reflejados. Cuando se reflejan gran cantidad de ultrasonidos, se ve una imagen hiperecogénica, mientras que cuando los ultrasonidos son capaces de atravesar bien las estructuras (como ocurre con los líquidos), no se reflejan y la imagen en el monitor será anecogénica ¹⁵.

Cuando el haz de ultrasonidos se dirige hacia el tórax, la onda acústica llega en primer lugar a la pleura y después al pulmón, cuyo contenido principal es aire. La interfase entre la pleura y el pulmón tiene una diferencia de impedancia acústica muy alta, y por tanto muy ecogénica, lo cual origina una imagen que se denomina artefacto de reverberación ¹⁵.

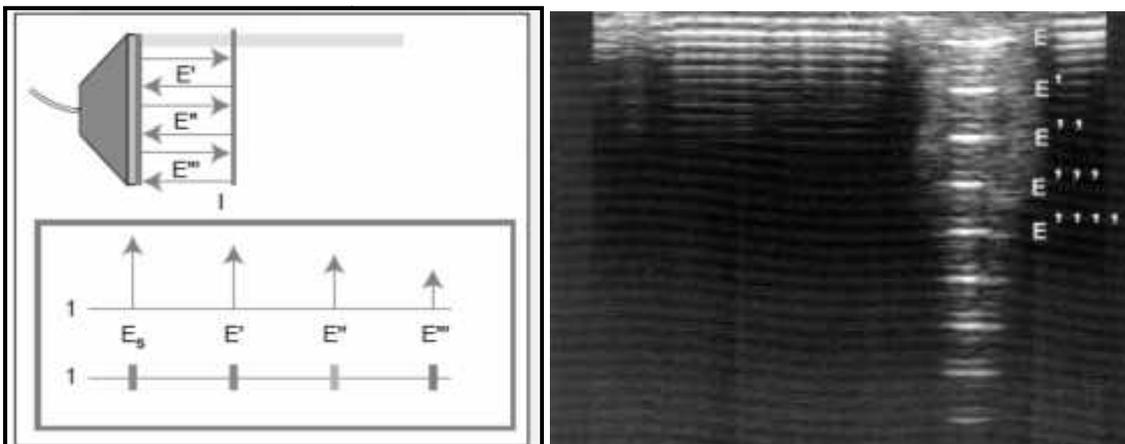
Los artefactos ecográficos son imágenes que aparecen en ecografía y que no corresponden a estructuras biológicas existentes. Son producidas por fenómenos físicos que tienen lugar durante la generación de las imágenes y, por tanto, artificiales o artefactuales.

Las reverberaciones son artefactos que se producen cuando el haz ultrasónico incide sobre una interfase que separa dos medios de muy diferente impedancia acústica y, por tanto, muy ecogénica. Son típicas de las interfases que separan un sólido ecogénico de un gas, como las paredes de algunas partes del tubo digestivo y el gas que contienen ⁴⁵.

Supongamos que el haz ultrasónico emitido por la sonda encuentra una interfase muy ecogénica (I). Al llegar a ella el haz se refleja y se produce un eco fuerte (E'). Ese potente eco regresa hacia la sonda y es lo suficientemente intenso como para reflejarse en forma de un nuevo haz, que se dirigirá otra vez hacia la interfase (I). Cuando el haz llega a la interfase, emite otro eco E'' de suficiente intensidad como para alcanzar la sonda, volverse a reflejar hacia la interfase y generar en el nuevo choque un tercer eco E'''. Por fin el eco E''' ya no tiene suficiente intensidad para poderse reflejar eficazmente en la sonda y el fenómeno se agota. Los ecos E'' y E''' son reverberaciones del eco E'. (Ver figuras 2 y 3).

Figura 2. Fenómeno de reverberación.

Figura 3. Fenómeno de reverberación.



Así pues, estos reflejos producidos en las interfases son un tipo de artefacto llamado reverberación, que no se corresponde con ningún elemento de la anatomía real del pulmón.

Debido a la presencia de estos artefactos, históricamente, se descartó por completo la posibilidad de utilizar los ultrasonidos para el diagnóstico de patologías pulmonares ⁴⁶.

En el año 1997 Lichtenstein y colaboradores publicaron el artículo *The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome*, en el que por primera vez se plantea que, si bien no es posible visualizar directamente el pulmón con la ecografía, sí es posible relacionar la presencia de determinados artefactos con determinadas patologías. En este estudio se describen los artefactos en cola de cometa como indicativos de síndrome intersticial ³⁴.

Cola de cometa, líneas B o lung rocket:

La ecografía de un pulmón sano se caracteriza por la presencia de líneas horizontales paralelas llamadas líneas A. Estas líneas corresponden a la reverberación del eco en la pleura ¹⁵. Los septos interlobulares normales son tan finos que no interfieren en el paso de los ultrasonidos ³⁴.

Cuando los septos están engrosados, como ocurre en el síndrome intersticial, la diferencia de impedancia acústica entre éstos y el aire que los rodea aumenta, lo que provoca que el ultrasonido, al igual que ocurre en la formación del artefacto de reverberación explicado más arriba, quede rebotando de un lado a otro entre los septos engrosados de muy alta impedancia y el transductor. Esto genera múltiples líneas hiperecogénicas muy próximas entre sí, dando lugar a una imagen en forma de haz vertical o rayo, denominada artefacto en cola de cometa o líneas B ³⁷.

Para identificar correctamente las líneas B con el ecógrafo, éstas deben cumplir los siguientes criterios:

- Tener forma de cola de cometa, bien definida, como un láser.
- Ser hiperecogénicas como la pleura.
- Partir siempre desde la línea pleural y atravesar toda la pantalla.
- Moverse de forma sincrónica con el deslizamiento del pulmón.
- Ocultar las líneas A.

Se llama cola de cometa a la presencia de tres líneas B juntas entre dos arcos costales, lo que se corresponde con el número de septos interlobulares subpleurales localizados entre dos costillas ³⁷. También son conocidos como equivalentes ecográficos de las líneas B de Kerley ¹⁵.

Los septos engrosados son demasiado finos como para poder verse directamente con la ecografía, pero se puede deducir su presencia gracias a los artefactos que provocan ³⁴. Así es como la ecografía pulmonar permite diagnosticar el síndrome intersticial.

Diferentes patrones de ecografía pulmonar:

Figura 4. Ecografía con líneas A
(* Línea pleural, > líneas A)

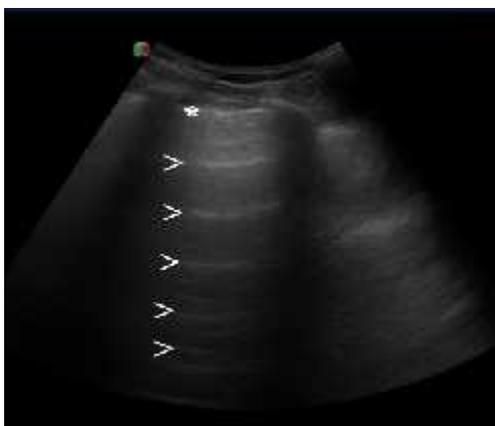


Figura 5. Ecografía con líneas B



Figura 6. Mecanismo de formación de las líneas B. (Esquema extraído del artículo *Role and importance of ultrasound lung comets in acute cardiac care* ¹⁵).

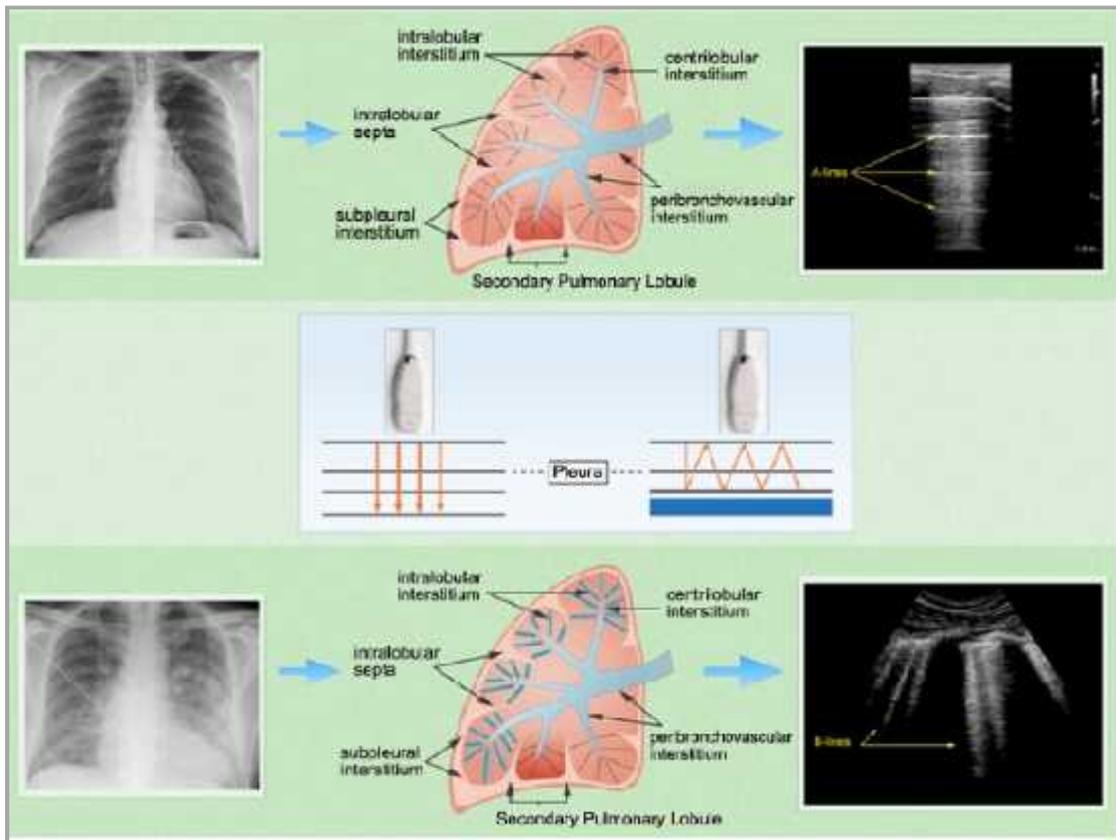
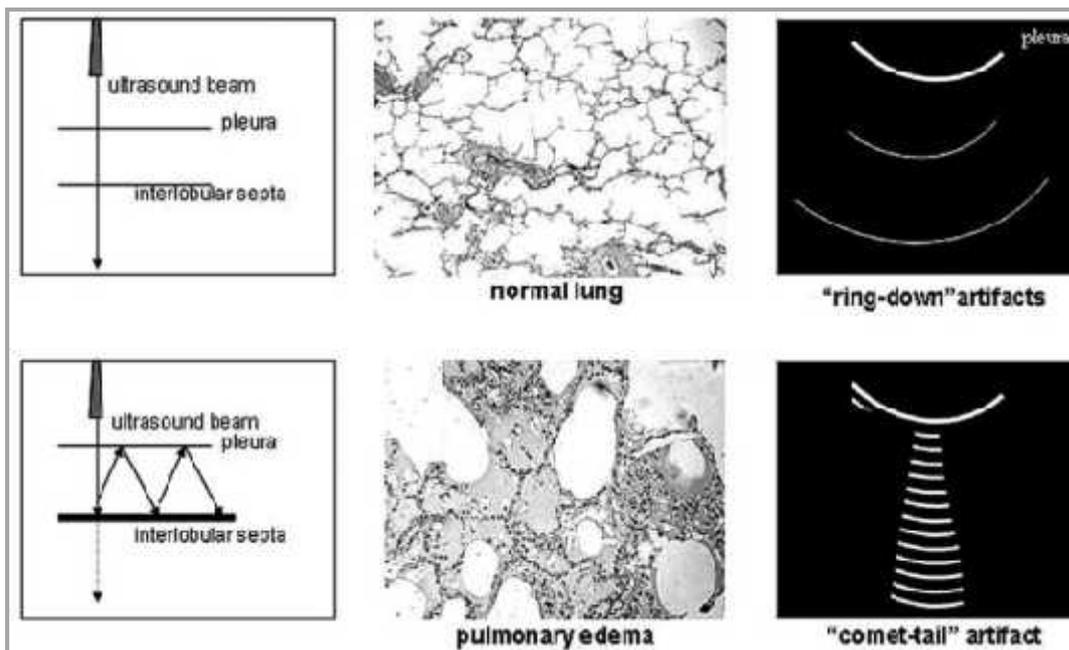


Figura 7. Mecanismo de formación de las líneas B. (Esquema extraído de *Ultrasound lung comets: A clinically useful sign of extravascular lung water* ¹⁴).



Múltiples estudios correlacionan la visualización de líneas B en la ecografía con la presencia de síndrome intersticial demostrado con otras pruebas de imagen, como la radiografía de tórax y la tomografía computarizada. Las líneas B ecográficas son un equivalente de las líneas B de Kerley de las radiografías y del engrosamiento septal y las opacidades en vidrio deslustrado en la tomografía.

¿Cómo realizar la ecografía pulmonar?

La ecografía se realiza a pie de cama, con el paciente en decúbito supino, tomando imágenes longitudinales de las paredes anterior y lateral del tórax, contando el número de líneas B visualizadas en cada una de las áreas pulmonares.

No existe consenso sobre cuál es la mejor sonda ecográfica para identificar los artefactos. Sondas de entre 2,5 y 7,5 MHz son válidas³⁴. Hay estudios realizados tanto con sondas lineales, como sectoriales y cóncavas^{15,33,34}. No se requiere ni una gran resolución ni profundidad, por lo que, en otras palabras, las líneas B se pueden identificar prácticamente con cualquier dispositivo, inclusive con un ecógrafo de bolsillo^{15,37,47}.

Habitualmente la ecografía se realiza con el paciente en decúbito supino, pero puede realizarse en decúbito lateral o en sedestación según requiera la situación clínica del paciente³⁵.

Es una prueba rápida, con un tiempo estimado de realización de uno a tres minutos^{48,49}. Además, presenta una excelente viabilidad (feasibility), de entre el 99-100%^{34,50}, entendida ésta como el porcentaje de pacientes de los que se obtienen imágenes ecográficas óptimas para el diagnóstico, en relación con el número de pacientes al que

se les hace la prueba. Esto último es posible gracias a que la ecografía pulmonar no presenta restricciones en relación con la ventana acústica, al contrario de lo que ocurre en el ecocardiograma o en la ecografía abdominal ⁴⁹.

La curva de aprendizaje de la ultrasonografía pulmonar es muy rápida. Es suficiente realizar entre 5 y 25 ecografías supervisadas para adquirir las competencias necesarias ^{14,39,40}, siendo considerada una de las ecografías más fáciles de aprender ¹⁵.

Criterios ecográficos definitorios de síndrome intersticial:

A día de hoy, no hay acuerdo acerca del número de líneas B que es necesario visualizar para poder afirmar que el paciente tiene un síndrome intersticial ecográfico ³⁵. Sí está globalmente aceptado que deben identificarse al menos tres líneas B en un espacio intercostal para que el hallazgo sea relevante y que las líneas B deben ser visibles en ambos hemitórax para ser sugestivas de síndrome intersticial de origen cardiaco.

En todos los estudios se hacen ecografías longitudinales de las regiones anterior y lateral del tórax, pero el número de espacios intercostales examinados varía enormemente de unos trabajos a otros, desde 4 hasta más de 20. Como ejemplo, en el estudio de Lichtenstein y colaboradores publicado en *Chest* en el año 2009, *A-lines and B-lines: Lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill*, se afirma que para el diagnóstico diferencial de la disnea aguda, es suficiente con evaluar 4 áreas: anterosuperior y anteroinferior de cada pulmón. En este estudio, se definía el síndrome intersticial ecográfico como la presencia de tres o más líneas B en al menos un área de cada hemitórax ⁴⁸. En el polo opuesto, se encuentra el artículo de Jambrik y colaboradores del 2004, *Usefulness of ultrasound lung comets*

as a *nonradiologic sign of extravascular lung water*, en el que se examinan 28 puntos, 16 en el lado derecho y 12 en el izquierdo ⁴⁹.

En definitiva, no se ha llegado todavía a un acuerdo sobre cómo realizar la ecografía pulmonar ³⁵. No obstante, la técnica más utilizada es la descrita en el BLUE (Bedside Lung Ultrasound in Emergency) protocol en la revista *Chest* del 2008, que consiste en examinar las áreas anterior, lateral y posterior de cada hemitórax con una sonda cóncava ³⁸.

Al no haber consenso sobre el mejor método para realizar la ecografía, tampoco lo hay sobre cuál es el punto de corte óptimo para clasificar una ecografía pulmonar como positiva o negativa para síndrome intersticial ⁵¹. No es lo mismo presentar líneas B en solo una región pulmonar si se han examinado un total de dos zonas, que si se han examinado diez, pues naturalmente en el segundo caso las líneas B son mucho menos relevantes que en el primero. Es decir, no hay acuerdo ni sobre cuántas áreas examinar con ultrasonidos ni sobre en cuántas áreas pulmonares deben visualizarse líneas B para afirmar que la prueba es diagnóstica de síndrome intersticial ecográfico.

Además, la forma de contar las líneas B varía de unos estudios a otros, y en muchos ni siquiera se describe cómo se hace el contaje: ¿se identifican las líneas B en un instante o se cuentan todas las líneas vistas durante un ciclo respiratorio?, cuando se ven varias líneas B muy próximas, ocupando todo el espacio intercostal, ¿cómo se cuantifican?

En cualquier caso, existe una buena correlación entre los resultados obtenidos con diferentes sistemas de medida y clasificación, por lo que la tendencia actual es la de realizar la ecografía que demande menos tiempo (examinar 6 áreas pulmonares en lugar de 28 si de las dos maneras se va a llegar a la misma conclusión).

Se ha descrito un algoritmo diseñado para programar a un ordenador para que sea éste el que realice un contaje objetivo del número de líneas B ⁵². A día de hoy, el uso de esta tecnología no se ha extendido, en parte porque requiere grabar en vídeo todas las ecografías y transferirlas posteriormente al ordenador, lo que retrasa la obtención de resultados.

Primeros usos de la ecografía pulmonar para identificar el síndrome intersticial.

La ecografía pulmonar se empezó a utilizar en los servicios de Urgencias y de Medicina Intensiva para el diagnóstico diferencial de la disnea aguda. En esta situación, una técnica inocua, que se puede hacer en menos de 3 minutos, a pie de cama del enfermo, es de gran utilidad.

Esta prueba permite distinguir a los pacientes con disnea debido a un síndrome intersticial (por insuficiencia cardiaca, distrés respiratorio...) de los pacientes con disnea de otro origen (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumotórax...), resultando muy conveniente para la toma de decisiones terapéuticas en el momento agudo ³³.

Estas ventajas llevaron al desarrollo de algoritmos diagnósticos basados en la ecografía pulmonar para diferenciar las etiologías más frecuentes de disnea aguda. El más importante es el BLUE protocol que, en función de los patrones ecográficos, permite diferenciar el edema agudo de pulmón, del broncoespasmo, el tromboembolismo pulmonar, la neumonía y el neumotórax. En concreto la sensibilidad para diagnosticar el

edema agudo de pulmón es del 97%, con una especificidad del 95%, un valor predictivo positivo del 87% y un valor predictivo negativo del 99% ³⁷.

Así mismo, cabe destacar el trabajo de Pivetta y colaboradores publicado en 2015 *Lung Ultrasound-Implemented Diagnosis of Acute Decompensated Heart Failure in the ED*, en el que participaron más de 1000 pacientes y que describe una sensibilidad de la ecografía pulmonar para diagnosticar insuficiencia cardiaca descompensada del 90,5%, y una especificidad el 93,5%, frente al 69,5 y 80,1% respectivos de la radiografía de tórax. Compara también la sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico (signos y síntomas) y de laboratorio (midiendo el NT-proBNP) con el diagnóstico ecográfico, obteniéndose los mejores resultados con éste último, sobre todo si se combina con el diagnóstico de presunción clínico, situación en la que sensibilidad y especificidad aumentan al 97 y 97,4% respectivamente. Otro punto interesante de este trabajo es que el diagnóstico se realiza explorando tan solo 4 áreas pulmonares en cada hemitórax: antero-superior, antero-inferior y lateral para visualizar líneas B y posterior para detectar derrame pleural, lo que hace que su implementación sea muy rápida ⁴¹.

Identificar de forma precoz el síndrome intersticial, no solo es útil para el diagnóstico inicial de insuficiencia cardiaca; sino también en otras situaciones:

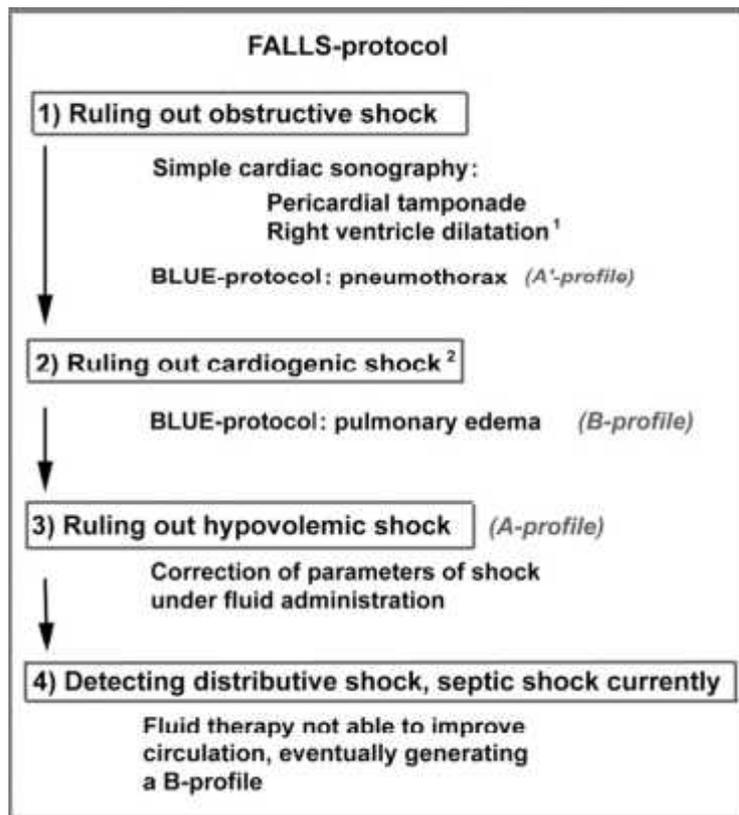
- Sirve para valorar la respuesta a diuréticos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Las líneas B son un reflejo de la cantidad de agua extravascular presente en los pulmones, y disminuyen rápidamente con la eliminación de líquido ²¹. Así, si se realiza una ecografía inicial al paciente y otra horas después de haber administrado el diurético, es posible monitorizar la eficacia del mismo,

valorando si las líneas B han disminuido o no y ajustando el tratamiento en función de los hallazgos ¹⁵. Aquí los ultrasonidos presentan una clara ventaja frente a la radiografía de tórax, pues esta última puede demorar varios días en presentar cambios, a pesar de que el tratamiento haya sido eficaz; observándose la mejoría clínica antes que la radiológica ²¹.

- Sirve para ajustar la fluidoterapia según la situación hemodinámica del paciente. Al administrar sueroterapia, existe el riesgo de que el paciente desarrolle un edema agudo de pulmón. El exceso de líquido se acumula primero en el intersticio, que no está implicado en el intercambio gaseoso, por lo que el síndrome intersticial es visible con la ecografía, aún siendo asintomático. Si continua aumentando el líquido extravascular, éste pasa del intersticio al interior de los alveolos, que es donde tiene lugar el intercambio de oxígeno, con lo que aparece hipoxia, disnea y, en definitiva, el edema agudo de pulmón. Si se realizan ecografías seriadas según se va administrando la sueroterapia, se puede detectar el síndrome intersticial de forma precoz, y corregir la situación hemodinámica del paciente ⁵³. Cuando la ecografía pulmonar pasa de presentar un patrón con predominio de líneas A a un predominio de líneas B, hay que revisar el aporte de fluidos. Varios estudios han relacionado la presencia de líneas B con una presión de enclavamiento capilar pulmonar aumentada ^{15,48}.

A este respecto, el protocolo FALLS (Fluid Administration Limited by Lung Sonography), publicado por Lichtenstein en 2015, fue el primero en proponer un algoritmo incluyendo el uso de la ecografía pulmonar para el diagnóstico y tratamiento del paciente en shock ³⁷.

Figura 8. The FALLS protocol.



- El número de líneas B se relaciona de forma directa con el grado de disfunción diastólica, lo que a su vez es un importante factor pronóstico en la insuficiencia cardíaca crónica. También se relaciona con un grado mayor de NYHA (clase funcional de la New York Heart Association) y de forma inversa con la fracción de eyección ⁵⁰.

De este modo, la ultrasonografía pulmonar, además de ser una herramienta diagnóstica, es útil para realizar cambios en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y en la reposición de fluidos.

Hay que recordar que la presencia de un patrón de líneas B es diagnóstica de síndrome intersticial, pero que éste puede ser debido a insuficiencia cardiaca o a otras afecciones intersticiales como la fibrosis pulmonar o la linfangitis carcinomatosa. Por tanto, es muy importante interpretar los resultados de la ecografía en el contexto clínico adecuado. Dado que los falsos positivos son debidos a patologías poco frecuentes, en los pacientes con diagnóstico previo conocido de insuficiencia cardiaca crónica, el riesgo de malinterpretación de las líneas B es bajo ⁵⁴, ya que lo más probable es que el síndrome intersticial sea debido a descompensación y no a la presencia concomitante de otra patología intersticial pulmonar.

Igualmente, se pueden explorar con la ecografía a pie de cama otros parámetros que respalden el diagnóstico de descompensación de insuficiencia cardiaca.

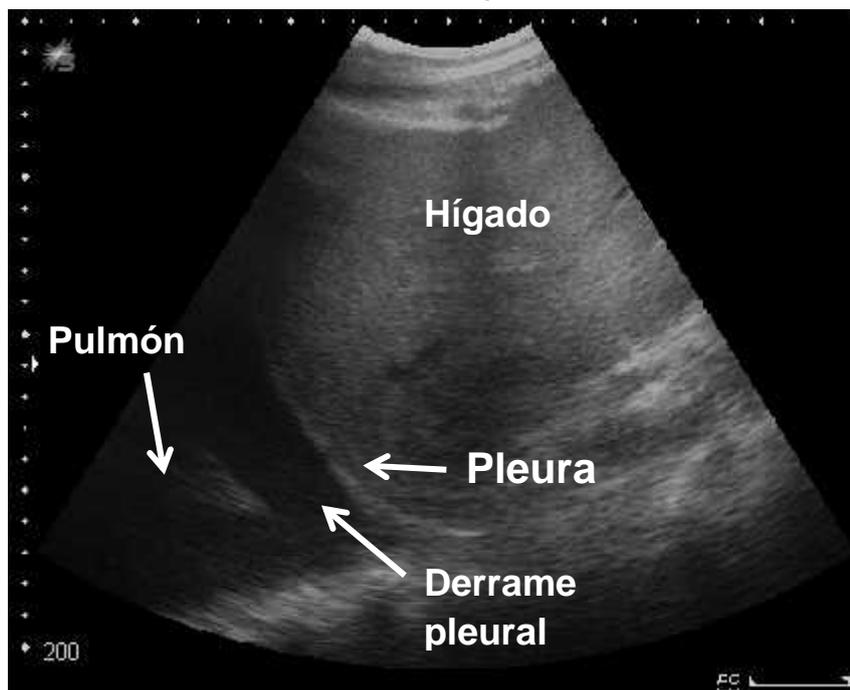
Otros datos ecográficos presentes en la insuficiencia cardiaca descompensada.

El síndrome intersticial no es el único hallazgo ecográfico sugestivo de insuficiencia cardiaca. El derrame pleural y la dilatación de la vena cava inferior son otros dos parámetros útiles para el diagnóstico de esta enfermedad.

- Hasta un 70% de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica presentará derrame pleural en algún momento en la evolución de la enfermedad ⁵⁵. La ecografía pulmonar es la mejor prueba de imagen para ver el derrame. Se estima que con ultrasonidos es posible detectar derrame pleural a partir de unos 20

mililitros de líquido, mientras que para observar una obliteración de los senos costodiafrágicos en la radiografía de tórax ha de haber al menos 200 mililitros de líquido pleural ⁵⁶. Además, aunque no existe una correlación absoluta entre la apariencia ecográfica y los resultados de una toracocentesis, las características ecográficas permiten en ocasiones distinguir si el derrame es un trasudado o un exudado. En el caso de la insuficiencia cardiaca descompensada, el derrame suele ser un trasudado, que en la ecografía se ve como un espacio anecogénico entre el diafragma y el pulmón. Los exudados son ecogénicos, pueden estar o no tabicados y presentar células o fibrina flotando en su interior ⁵⁷.

Figura 9. Derrame pleural en paciente con IC



En la figura 9 se observa una imagen anecogénica entre el pulmón y la pleura, correspondiente a un derrame pleural en un paciente con insuficiencia cardiaca descompensada.

Figura 10. Empiema con ecos internos**Figura 11. Derrame pleural paraneumónico con septos fibrinosos**

Fotografías extraídas del artículo *Urgencias en enfermedades de la pleura*, Revista Clínica Española ⁵⁸.

En un meta-análisis que incluía 12 estudios y 1554 pacientes en los que el derrame pleural fue finalmente confirmado por tomografía computarizada o por cirugía, se concluyó que la ecografía tenía una sensibilidad del 94% para detectar el derrame y una especificidad del 98%, frente al 51 y 91% respectivas de la radiografía de tórax ⁵⁹.

La detección de derrame pleural bilateral en un paciente con disnea apoya el diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada. Sin embargo, es también frecuente detectar derrame pleural bilateral en pacientes asintomáticos, en los que el derrame es un predictor independiente de mal pronóstico, con aumento del riesgo de muerte o de reingreso por descompensación a medio plazo ⁶⁰.

- Diámetro de la vena cava inferior: Múltiples estudios han demostrado la relación entre la presión en la aurícula derecha y el diámetro de la vena cava inferior, de forma que cuando aumenta la presión en la aurícula derecha, se dificulta el retorno venoso, dilatándose la cava inferior y apareciendo edema en miembros inferiores, hepatomegalia y otros signos de congestión sistémica. La dilatación de la vena cava inferior es por tanto un signo de hipervolemia ⁶¹.

El diámetro de la cava inferior se mide a 2 centímetros de la desembocadura de la cava en la aurícula. Debe medirse en espiración y en inspiración, para poder calcular el índice de colapso: $(\text{Diámetro venoso en espiración} - \text{diámetro en inspiración}) / \text{Diámetro en espiración}$ ⁶². En condiciones normales, la cava inferior se colapsa durante la inspiración debido a la presión negativa intratorácica, que impulsa el retorno venoso hacia el tórax, provocando el colapso de la cava ⁶³.

Figura 12. Ecografía de la vena cava inferior.



La dilatación y el grado de colapso de la cava inferior permiten estimar la presión venosa central con una exactitud del 80-90% ⁶⁴. Diversos trabajos relacionan ambas medidas, considerando que un diámetro de la cava mayor de 20 – 21 milímetros o un índice de colapso menor del 40-50% indican hipervolemia y, por tanto, descompensación de insuficiencia cardiaca ⁶³. Si se asume como punto de corte el diámetro de 20,5 milímetros, se obtiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 73% para diferenciar entre pacientes con insuficiencia cardiaca estable y reagudizada ⁶⁵.

La medida de la cava inferior no solo sirve para reafirmar el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, sino que también ha demostrado su utilidad pronóstica. La dilatación de la cava se relaciona de forma directa y significativa con los niveles de péptidos natriuréticos ⁶⁵ y con mal pronóstico a corto plazo. En un estudio realizado en consulta ambulatoria de insuficiencia cardiaca, se observó que los pacientes que presentaban dilatación venosa el día de la consulta, aunque estuviesen asintomáticos y no presentasen otros signos de congestión, presentaban peor pronóstico en el mes siguiente, con mayor número de reingresos y de visitas a urgencias por insuficiencia cardiaca según aumentaba el diámetro de la cava: 11% de ingresos o urgencias en los pacientes con cava normal versus 36% en pacientes con cava dilatada y poco colapsable ⁶¹. Otros trabajos sugieren además que la medición de la cava es un parámetro más objetivo, fiable y con mejor correlación interobservador, que la exploración física habitual (como ejemplo, los médicos difieren hasta en un 26% de los casos a la hora de decir si un paciente tiene o no edema periférico, y en un 37% sobre si el paciente tiene o no sobrecarga de volumen) ⁶⁶.

En definitiva, la ecografía a pie de cama se puede utilizar de diferentes maneras en los pacientes con insuficiencia cardiaca, entre las que destaca la evaluación pulmonar para diagnóstico de síndrome intersticial, la evaluación pleural para ver si hay derrame y la evaluación de la cava inferior para estimar el grado de congestión sistémica.

El diagnóstico de descompensación de insuficiencia cardiaca es muy probable si en la ecografía pulmonar se observa derrame pleural, sobre todo si es bilateral, múltiples líneas B bilaterales y una vena cava inferior mayor de 2 centímetros de diámetro con un colapso inspiratorio menor del 50% ^{56,67}.

Utilidad de la ecografía para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en comparación con otras técnicas de imagen:

La radiografía de tórax se ha considerado tradicionalmente la primera prueba de imagen a realizar en un paciente con sospecha de descompensación. Es una técnica más específica que sensible, útil sobre todo para descartar causas no cardiológicas de disnea. Una radiografía de tórax normal no excluye la presencia líquido pulmonar extravascular. De hecho, hasta el 40% de las radiografías de pacientes con una presión de enclavamiento capilar pulmonar mayor de 30 mmHg, son normales ¹⁵.

Los ultrasonidos detectan de forma más precoz tanto el agua extravascular en forma de síndrome intersticial, como el líquido pleural, como ya se ha explicado con anterioridad, motivo por el que algunos autores sugieren realizar una ecografía pulmonar a todo paciente con sospecha de insuficiencia cardiaca descompensada con radiografía de tórax normal ²¹.

En comparación con el diagnóstico basado en el BNP o NT-proBNP, la ecografía es especialmente útil en aquellas circunstancias que incrementan el estrés de la pared ventricular sin aumentar el agua extravascular, como ocurre en la fibrilación auricular, situación en la que se elevan los péptidos natriuréticos aunque no haya descompensación de insuficiencia cardiaca ⁴¹.

La ecocardiografía es útil para evaluar la fracción de eyección y por supuesto para diagnosticar la etiología de la insuficiencia cardiaca, lo cual es fundamental para instaurar el tratamiento y estimar el pronóstico. No obstante, no sirve para detectar eficazmente el paso de insuficiencia cardiaca compensada a descompensada; y no siempre existe una relación entre los síntomas de insuficiencia cardiaca y la función ventricular ⁶⁸.

Detección precoz de la congestión pulmonar.

Numerosos estudios previos avalan la utilidad diagnóstica de la ecografía pulmonar en la IC, pero a día de hoy, solo unos pocos han explorado sus posibilidades pronósticas.

En España, al igual en la mayoría de países del primer mundo, la insuficiencia cardiaca descompensada es la principal causa de ingreso en personas mayores de 65 años. Además, el 25% de los pacientes, reingresarán antes de que haya pasado un mes del alta hospitalaria por un nuevo episodio de agudización, y con cada uno, aumenta de forma independiente la mortalidad. La inmensa mayoría de estos ingresos son debidos a la aparición de disnea secundaria a la congestión pulmonar, y conllevan además un peor pronóstico ^{13,15,69}. Los ingresos por síntomas derivados de bajo gasto (astenia, confusión, oliguria, miembros periféricos fríos) ⁷⁰ son mucho menos frecuentes ⁵⁴.

La evolución natural de la insuficiencia cardiaca se caracteriza por la aparición de episodios de empeoramiento, desencadenados principalmente por infecciones, arritmias, anemia o incumplimiento terapéutico ².

Resulta clave desarrollar estrategias para identificar de forma precoz la congestión pulmonar y poder tratarla incluso antes de la aparición de los síntomas, evitando así el empeoramiento clínico y el ingreso hospitalario.

La hipótesis planteada en esta tesis es que un paciente con insuficiencia cardiaca crónica, si tiene síndrome intersticial visible en la ecografía, tiene más grado de congestión pulmonar y podría tener un peor pronóstico a medio plazo, a pesar de que el paciente esté asintomático en el momento de realizar la ecografía. En otras palabras, se trata de investigar si la presencia de síndrome intersticial en pacientes estables puede servir para distinguir a aquellos enfermos con más riesgo de descompensación en el futuro.

Esta premisa se basa en algunos trabajos que sugieren que la ecografía pulmonar es capaz de detectar la congestión pulmonar incipiente, subclínica, antes de que el paciente desarrolle síntomas respiratorios; y que ésta es un reflejo de una situación de hipervolemia que, si no se trata de forma adecuada, desencadenará un episodio franco de descompensación, que conllevará un peor pronóstico. Además, la congestión pulmonar es en sí misma un predictor de morbimortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca ⁵⁴.

No obstante, las líneas B son muy dinámicas y aparecen y desaparecen rápidamente en respuesta al tratamiento diurético, por lo que no es evidente que su presencia en un

momento dado vaya a tener consecuencias pronósticas a medio-largo plazo. Hacen falta más estudios a este respecto.

El episodio de insuficiencia cardíaca aguda puede estar precedido por días o semanas de aumento progresivo de la presión de llenado del ventrículo izquierdo y de congestión pulmonar, con extravasación del líquido al intersticio, aunque no haya síntomas ni signos de insuficiencia cardíaca todavía. El edema alveolar siempre va precedido de una fase de edema intersticial, silente, que puede ser detectado por ultrasonidos. Las líneas B, al revelar la cantidad de agua extravascular, podrían estimar el pronóstico ¹⁵.

Esta idea de que existe una fase de congestión hemodinámica subclínica, ha sido refrendada por varios estudios, entre otros, el de Cheuk-Man Yu y colaboradores, en el que se implantó a 33 pacientes un dispositivo que permitía medir la impedancia entre ambos hemitórax. El dispositivo era un marcapasos modificado, cuya batería se implantó en la región pectoral izquierda y uno de sus electrodos en el ventrículo derecho. El aparato medía y registraba la impedancia entre estos dos lugares. Con la congestión pulmonar, mejora la conductividad del pulmón, pues el impulso eléctrico se conduce mejor por el agua que por el aire. En este estudio, se observó que la congestión pulmonar se empezaba a detectar unos 18 días antes de que el paciente ingresase por insuficiencia cardíaca descompensada y unos 15 días antes de que el enfermo empezase a tener síntomas. De esta forma, al medir la congestión pulmonar subclínica, se dispone de un periodo ventana de tratamiento de dos semanas, en las cuales el paciente está todavía asintomático, pudiendo evitar que llegue a la fase de edema alveolar si se instaura un tratamiento precoz. ⁷¹.

El estudio de Cheak-Man Yu requiere métodos de medida invasivos, con la implantación de un dispositivo especialmente diseñado para la ocasión, por lo que no es

aplicable a la práctica clínica general. Sin embargo, demuestra la existencia de congestión pulmonar incluso un mes antes de la aparición de los síntomas.

Hasta hace unos pocos años, el uso de la ecografía pulmonar estaba limitado al diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda en urgencias o en servicios de medicina intensiva. Por primera vez en el año 2013, Miglioranza y colaboradores publicaron un trabajo realizado en el ámbito ambulatorio, con pacientes que acudían a la consulta de Cardiología. Allí realizaron una ecografía pulmonar a 97 pacientes. Observaron que el punto de corte de 15 líneas B discernía muy bien qué pacientes estaban descompensados (con una sensibilidad del 85% y especificidad del 83%), en comparación con otras técnicas diagnósticas como la radiografía de tórax, los péptidos natriuréticos o el diagnóstico clínico. Una limitación de este estudio, es que solo incluye pacientes con fracción de eyección disminuida ⁷².

Un año después, otro trabajo realizado en consultas, relacionó la presencia de líneas B con determinados hallazgos ecocardiográficos como dilatación auricular e insuficiencia tricuspídea, aunque no evaluaron la implicación pronóstica ⁷³.

Desde el año 2015, se han realizado algunos trabajos diseñados específicamente para estudiar el valor pronóstico de la ecografía pulmonar.

El primero de ellos, de Gargani y colaboradores, fue publicado en 2015 en la revista *Cardiolvascular Ultrasound*. Se seleccionó a 100 pacientes que habían ingresado por insuficiencia cardiaca descompensada y se les hizo una ecografía pulmonar el día del alta hospitalaria. El seguimiento fue de seis meses. Se observó que aquellos pacientes que tenían más de 15 líneas B en la ecografía pulmonar al alta, presentaban, de forma significativa, más reingresos en los seis meses sucesivos (sensibilidad 92,9%,

especificidad 68,6%, valor predictivo negativo 98,3% y valor predictivo positivo 32,5%). El interés principal de este trabajo es el bajísimo riesgo de reingreso en los pacientes con menos de 15 líneas B. Sin embargo, hay que destacar que hubo tan solo 14 reingresos, por lo que los porcentajes, aunque resultan significativos estadísticamente, están calculados sobre una muestra pequeña. El 74% de los pacientes padecía insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, y solo seis pacientes tenían cardiopatía hipertensiva⁵⁴. Estos porcentajes no se asemejan en nada a los de los pacientes en seguimiento en consultas de medicina interna por insuficiencia cardiaca crónica, donde ésta suele ser debida a disfunción diastólica, por lo que hay que ser prudente a la hora de extrapolar los resultados.

También en 2015, Gustafsson y colaboradores difundieron en *Journal of Cardiac Failure* su trabajo sobre la detección con ultrasonidos de signos de congestión y su interés pronóstico. Seleccionaron a 104 pacientes de la consulta ambulatoria de insuficiencia cardiaca y les realizaron una ecografía donde valoraron la presencia de síndrome intersticial (presente en 28 pacientes), de derrame pleural (en 8 pacientes) y de dilatación de la vena cava inferior (solo se midió en 72 de los 104 pacientes, sin precisar en cuántos de ellos estaba dilatada). Los pacientes estaban clínicamente estables el día que se les realizó la prueba. El seguimiento fue muy variable (entre 17 y 765 días), con una mediana de 17 meses. Durante este tiempo se registraron 18 ingresos y 14 muertes debidas a insuficiencia cardiaca. Los fallecimientos y reingresos fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que tenían síndrome intersticial y/o derrame pleural. Dicho de otro modo, el 46% de los pacientes con síndrome intersticial y/o derrame tuvo un mal pronóstico, frente al 16% de los pacientes con ecografía normal. No se observó relación entre el diámetro de la cava inferior y un peor pronóstico, aunque esto pudo estar

influenciado por el hecho de que la viabilidad o feasibility de la medición de la cava inferior fue del 69%, bastante menor que la habitual en la ecografía pulmonar, que suele ser del 99-100%. Una vez más, la mayoría de los pacientes (el 76%) tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida ⁶⁸.

En el año 2016 hubo tres publicaciones sobre este tema. Es preciso mencionar el artículo de Platz y colaboradores, publicado en *European Heart Journal*, que incluye 195 pacientes. Se realizó la ecografía en la consulta ambulatoria y se siguió a los pacientes durante seis meses. Se clasificó a los enfermos en tres grupos según el número de líneas B observadas. Se definió como end-point o evento final primario el ingreso por insuficiencia cardiaca o el fallecimiento por cualquier causa. El evento final secundario incluía, además de las hospitalizaciones y muertes, las visitas a urgencias por insuficiencia cardiaca descompensada. Hubo un total de 50 eventos primarios y 57 secundarios. Se observó que los pacientes del tercio con más líneas B presentaban un riesgo de padecer el end-point primario 4 veces mayor que los pacientes del tercio con menos líneas B. Cabe destacar que tan solo el 19% de los pacientes del grupo con más líneas B presentaban crepitantes en la exploración física. Los autores del trabajo, destacan la capacidad de la ecografía pulmonar para detectar estados de congestión subclínica, imperceptibles en la exploración física, y que pueden ayudar a titular el tratamiento y así mejorar el pronóstico de los pacientes ⁶⁹.

En septiembre de 2016, Cogliati y colaboradores difundieron en la revista *International Journal of Cardiology* un trabajo sobre el valor pronóstico de la ecografía pulmonar pre-alta hospitalaria. Incluyeron a 149 pacientes que habían sido ingresados por un primer episodio de insuficiencia cardiaca. El día del alta hospitalaria, se realizó a cada paciente una ecografía pulmonar. El seguimiento fue de 100 días, durante los cuales se

observó que los pacientes con más líneas B presentaban un riesgo aumentando de reingresos por IC y de fallecimientos. Examinaron 8 áreas pulmonares, y concluyeron que los pacientes con 3 o más líneas B en al menos 2 áreas pulmonares, presentaban más del triple⁷⁴ de reingresos y muertes que los pacientes sin afectación pulmonar⁷⁵.

El otro artículo publicado en 2016 es el que contiene parte de los resultados explicados en esta tesis doctoral, y que serán expuestos más adelante.

Así pues, revisada la bibliografía, tan solo se han encontrado cuatro trabajos cuyo objetivo principal fuera valorar la utilidad pronóstica de la ecografía en el seguimiento ambulatorio de los pacientes con insuficiencia cardíaca, dos de ellos de 2015 y dos en 2016, además del presente trabajo. En todos ellos se relaciona el patrón pulmonar de líneas B con un peor pronóstico de la insuficiencia cardíaca. Las semejanzas y diferencias más importantes entre ambos se expondrán más adelante en la discusión.

OBJETIVOS

El **objetivo principal** de este trabajo es demostrar que la ecografía pulmonar realizada por médicos no radiólogos, es capaz de detectar de forma precoz qué pacientes en seguimiento ambulatorio por insuficiencia cardiaca tienen más riesgo de desarrollar complicaciones.

Para ello, se estudió el pronóstico a los seis meses de los pacientes en seguimiento ambulatorio por insuficiencia cardiaca con y sin síndrome intersticial ecográfico, en una unidad especializada.

Comparamos:

- el número de reingresos por IC en la cohorte con y sin síndrome intersticial ecográfico.
- el número de complicaciones derivadas de la descompensación de IC en ambas cohortes. Se consideraron complicaciones los reingresos por IC, las visitas a urgencias por IC y los fallecimientos por IC.

Los **objetivos secundarios** fueron:

- Estudiar cuál es el número de líneas B que diferencia con mayor sensibilidad y especificidad qué pacientes tendrán un peor pronóstico a medio plazo. Con ello, se intenta establecer un punto de corte según las líneas B visualizadas en cada área pulmonar, que sirva para diferenciar a los pacientes con más riesgo de tener un mal pronóstico a los seis meses.
- Comparar la utilidad de la ecografía pulmonar para diagnosticar descompensación de insuficiencia cardiaca con la del diagnóstico clínico tradicional.
- Comparar la utilidad pronóstica de la ecografía con la del NT-proBNP.
- Estudiar las diferencias en las características de los pacientes con y sin síndrome intersticial ecográfico.
- Contrastar los resultados de este estudio con los de estudios previos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se diseñó un estudio descriptivo, longitudinal, de cohortes, prospectivo y unicéntrico. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Se realizó una ecografía pulmonar a los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica conocida, que acudían a revisión rutinaria a la consulta. Se clasificó a los pacientes en aquéllos con y sin síndrome intersticial según los hallazgos de la ecografía, obteniendo así dos cohortes. El seguimiento mínimo fue de seis meses, al cabo de los cuales se comparó el pronóstico en ambos grupos.

Se definieron como eventos indicativos de mal pronóstico, las muertes, las visitas a urgencias y los ingresos hospitalarios secundarios a insuficiencia cardiaca.

Selección de pacientes, criterios de inclusión y de exclusión:

Se seleccionaron un total de 54 pacientes que acudieron de forma programada entre mayo de 2014 y enero de 2015 a revisión en la consulta de la Unidad de Manejo Integral del Paciente con Insuficiencia Cardíaca del servicio de Medicina Interna. Esta consulta pertenece al programa asistencial UMIPIC, que exige los siguientes criterios de inclusión:

- Edad mayor de 50 años.
- Tener un diagnóstico certero de insuficiencia cardíaca (definido como la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca y un ecocardiograma con fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida o alteración de la relajación o alteración estructural cardíaca relevante).
- Presentar un nivel de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) mayor de 300 picogramos por mililitro.
- Haber tenido al menos un ingreso por insuficiencia cardíaca descompensada^{4,76}.

Criterios de exclusión:

- Necesidad de seguimiento estrecho por Cardiología (por precisar implantación de dispositivos, o ser subsidiarios de prótesis valvulares, o estar en espera de trasplante cardíaco).
- Carecer de una situación funcional y cognitiva suficiente para acudir a las consultas hospitalarias, salvo que exista un apoyo sociofamiliar adecuado.

Durante el periodo de reclutamiento, se realizó a cada paciente una ecografía. Si durante este tiempo el paciente acudía a consultas dos o tres veces, no se le incluía de nuevo en

el estudio como un nuevo caso. El número de pacientes y de ecografías es el mismo, pues la finalidad del estudio es estimar pronósticos, por lo que no tendría sentido incluir como casos diferentes a un mismo paciente.

El estudio se realizó en un hospital general de referencia para un área de 219.639 personas del sur de Madrid, cuya mediana de edad era de 37,8 años y el porcentaje de población mayor de 65 años del 8,83%, según datos del 2015 ⁷⁷. Todos los pacientes seleccionados aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

Realización de la ecografía: dispositivo y procedimiento.

El día en que el paciente acudía a consulta programada se le ofrecía la posibilidad de participar en el proyecto, facilitándole información verbal y escrita sobre el trabajo de investigación. En caso de acceder, y tras firmar el consentimiento informado, se le realizaba la ecografía en la consulta, minutos antes o después de ser evaluado por su médico habitual.

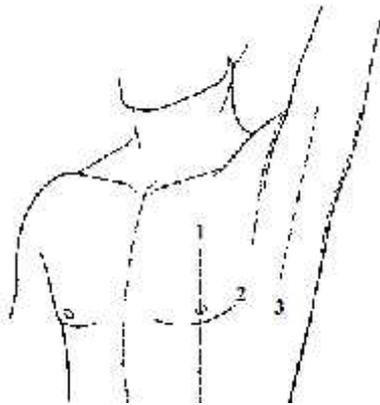
La ecografía la efectuó un médico no radiólogo, entrenado en la realización de ecografía pulmonar ^{39,41}, no vinculado al seguimiento clínico del enfermo y ciego a los antecedentes del paciente, a los resultados de otras pruebas y a las decisiones terapéuticas. Del mismo modo, el médico habitual del paciente, no fue informado de los hallazgos de la ecografía pulmonar. Se buscó así que ambos profesionales fuesen “ciegos” a los resultados de las pruebas para no modificar la conducta terapéutica y con ello el pronóstico.

La selección de pacientes no fue estrictamente consecutiva, debido a que solo pudieron incluirse pacientes los días en los que estaban presentes médicos entrenados en la realización de ecografía pulmonar.

Fueron dos médicos diferentes los encargados de realizar las ecografías. La concordancia tanto intra como interobservador de la ultrasonografía pulmonar es muy alta, como se ha comprobado en numerosas publicaciones, con coeficientes kappa de 0,94 interobservador, 0,97 intraobservador cuando la ecografía la realiza un experto y 0,92 cuando es realizada por un profesional con formación limitada en ecografía ⁴¹.

La prueba se realizó con una sonda cónvex tipo C362 (2-5 MHz) de un ecógrafo modelo SonoScape S20 (SonoScapeCo.Ltd, Shezhen, China), con el paciente en decúbito supino con el cabecero elevado a cuarenta grados. Se contó el número de líneas B visualizadas en los campos anterior (línea medioclavicular, segundo espacio intercostal), lateral (línea axilar anterior, cuarto espacio intercostal) y posterior (línea axilar media, quinto espacio intercostal) de ambos hemitórax, resultando un total de seis áreas. Las líneas B se identificaron según lo descrito en la bibliografía (artefacto consistente en imagen en cola de cometa, que comienza en la línea pleural y atraviesa toda la pantalla, bien definida e hiperecoica, que se mueve con el deslizamiento pulmonar y borra las líneas A) ³⁷. Cada región examinada se clasificó según la presencia de menos de tres líneas B, de tres a cinco líneas B o más de cinco líneas B. Se identificó también la presencia de derrame pleural derecho, izquierdo o bilateral.

Áreas pulmonares examinadas:



1-Línea medio medioclavicular, 2º espacio intercostal.

2- Línea axilar anterior, 4º espacio intercostal.

3- Línea axilar media, 5º espacio intercostal.

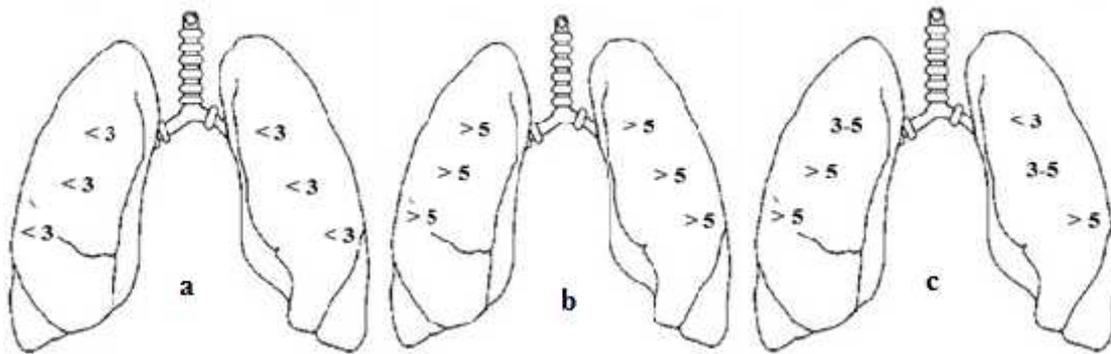
Se examinaron estas 3 zonas en el hemitórax derecho e izquierdo. Además, se valoró también la región posteroinferior de cada hemitórax para detectar derrame

pleural. Es decir, se examinaron en total 8 áreas pulmonares: 6 para determinar si había o no síndrome intersticial ecográfico y 2 para ver el derrame pleural.

Distribución de los pacientes según el número de líneas B observadas:

La clasificación de los pacientes en aquéllos con y sin síndrome intersticial ecográfico, se realizó según un sistema de puntuación en el que se sumaba un punto por cada área pulmonar con menos de tres líneas B, dos puntos si se detectaban entre tres y cinco líneas B y tres puntos para las áreas con más de cinco líneas B. Cada paciente podía tener, por tanto, una puntuación mínima de seis y máxima de dieciocho puntos.

Figura 13. Ejemplos de ecografías pulmonares y su puntuación.



- a) Ecografía con menos de 3 líneas B en cada área examinada: 6 puntos.
- b) Ecografía con más de 5 líneas B en todas las áreas: 18 puntos.
- c) Ecografía con 3 áreas de más de 5 líneas ($3 \times 3 = 9$ puntos) + 2 áreas de entre 3 y 5 líneas ($2 \times 2 = 4$ puntos) y 1 área con menos de 3 líneas (1 punto); lo que suma un total de 14 puntos.

Se otorgó de esta manera una calificación a cada paciente, comprendida entre 6 y 18.

Una mayor puntuación, implica un número mayor de líneas B que, recordemos, traducen la presencia de agua en el espacio intersticial pulmonar.

Se estableció como punto de corte para definir la presencia de síndrome intersticial ecográfico, una puntuación igual o mayor a 9.

Variables:

Se recogieron de la historia clínica, las constantes vitales del paciente el día de la consulta en la que se realizó la ecografía, así como los resultados de los análisis de rutina realizados ese mismo día y los antecedentes personales de interés. En ningún caso el médico que realizó la ecografía conocía estos datos antes de efectuar la prueba.

Variables relativas a los antecedentes personales:

- Cuantitativas: edad (en años), fracción de eyección ventrículo izquierdo (porcentaje), índice de masa corporal, peso (en kilogramos), número de ingresos en los seis meses previos a la realización de la ecografía pulmonar, índice de Barthel.
- Dicotómicas: sexo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica crónica, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) o asma bronquial, Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS), fibrilación auricular.
- Cualitativas con más de dos categorías:
 - o Tabaquismo: fumador activo, no fumador, exfumador.
 - o Enolismo: sí, no, desconocido.
 - o Miocardiopatía: ninguna, hipertrófica, dilatada, restrictiva.
 - o Valvulopatía: ninguna, estenosis aórtica, insuficiencia aórtica, estenosis mitral, insuficiencia mitral, mitroaórtica, tricuspídea.

- Clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA): I, II, III o IV.
- Tratamiento farmacológico: furosemida, tiazidas, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II (IECAs o ARA2), betabloqueantes, antagonistas del calcio, digoxina, nitratos e ivabradina.

Variables recogidas el día en que se hizo la ecografía:

- Cuantitativas:
 - Correspondientes a la exploración física: presión arterial sistólica (milímetros de mercurio, mmHg), presión arterial diastólica (mmHg), frecuencia cardiaca (latidos por minuto), peso (kilogramos).
 - Analíticas: sodio sérico (milimoles por decilitro, mmol/dL), potasio sérico (mmol/dL), creatinina (mg/dL), hemoglobina (gr/dL), ancho de distribución eritrocitaria (porcentaje), nivel de NT-proBNP (pg/mL). En los casos en los que estaba disponible, se recogió también el nivel de NT-proBNP correspondiente al análisis previo realizado 2-3 meses antes de la ecografía.

- Dicotómicas:
 - Tolerancia al decúbito durante la exploración ecográfica.
 - Necesidad de tratamiento urgente/derivación a urgencias/ingreso por descompensación aguda en la consulta.

- Cualitativas de más de dos categorías:
 - o Filtrado glomerular estimado: menor de 15 ml/min/m², entre 15 y 30, entre 30 y 60, entre 60 y 90 o más de 90.
 - o Decisión terapéutica tomada por el médico habitual del paciente (tras su valoración en consulta y ciego a los resultados de la ecografía): aumentó el tratamiento crónico destinado a mejorar la insuficiencia cardiaca, lo disminuyó o lo dejó igual.

Variables relativas a la ecografía a pie de cama:

- Cualitativas de más de dos categorías:
 - o Número de líneas B en cada área pulmonar: menos de tres, entre tres y cinco o más de cinco.
 - o Derrame pleural: Ausencia de derrame, derrame pleural derecho, izquierdo o bilateral.

A continuación, se realizó un seguimiento de los pacientes durante un mínimo de 6 meses (máximo de 12). El seguimiento terminó seis meses después de la inclusión del último paciente en el estudio.

Se consideraron como eventos indicativos de mal pronóstico: las visitas a urgencias, los reingresos y los fallecimientos debidos a descompensación de insuficiencia cardiaca.

Variables relativas al seguimiento y pronóstico:

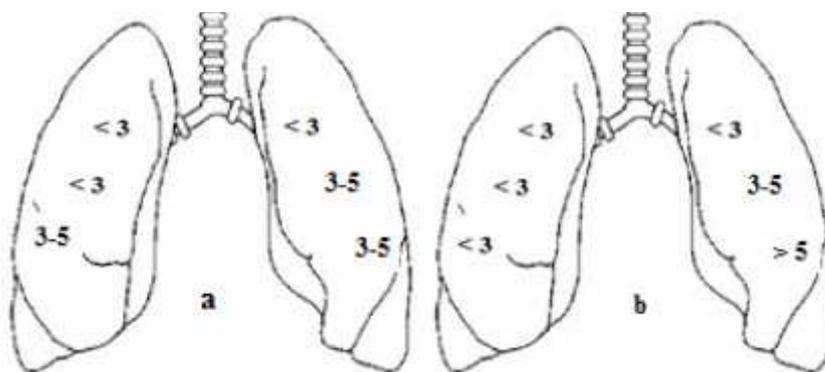
- Cuantitativas:
 - o Número de ingresos por insuficiencia cardiaca durante el periodo de seguimiento. Se tuvieron en cuenta las hospitalizaciones en las que la insuficiencia cardiaca fue el diagnóstico principal o uno de los diagnósticos principales. Los casos en los que el motivo de ingreso no era la insuficiencia cardiaca, no se incluyeron en el estudio. A modo de ejemplo, un paciente ingresado para realización de una cirugía abdominal urgente, que en el postoperatorio desarrolló síntomas leves de descompensación de insuficiencia cardiaca, no se contabilizó como ingreso por insuficiencia cardiaca, al considerar que el episodio de descompensación fue debido a fenómenos intercurrentes graves.
 - o Número de visitas a urgencias por insuficiencia cardiaca descompensada.
 - o Tiempo transcurrido entre la realización de la ecografía y el primer evento indicativo de mal pronóstico (ya fuera la visita a urgencias, la hospitalización o el fallecimiento).
 - o Semanas totales de seguimiento.
- Dicotómica: Fallecimiento. Se registraron los fallecimientos por cualquier causa, pero sólo se incluyeron en los análisis estadísticos los fallecimientos debidos a insuficiencia cardiaca. El resto de muertes se estudiaron de forma individual y se muestran también en los resultados.

Distribución de los pacientes en dos cohortes según el número de líneas B:

Una vez terminado el periodo de seguimiento y la recogida de datos, se calculó el punto de corte óptimo para distinguir a los pacientes con y sin síndrome intersticial ecográfico. En otras palabras, se buscó la puntuación basada en el número de líneas B que marcara la diferencia entre los pacientes con más y menos congestión pulmonar, que en nuestro estudio resultó ser de 9 puntos, con afectación pulmonar bilateral. (Más adelante en el apartado de discusión se describe cual fue el método utilizado para llegar a esta conclusión).

Esto implica que la suma de puntos no puede ser debida a la presencia de múltiples líneas B en un solo pulmón y ninguna en el contralateral. Tienen que verse, al menos, entre 3-5 líneas en algún área de ambos hemitórax para que entre en el grupo clasificado como síndrome intersticial. Se decidió que la afectación bilateral fuese un criterio imprescindible para definir el síndrome intersticial porque la patología pulmonar en la insuficiencia cardiaca se caracteriza por ser bilateral y difusa. La presencia de líneas B en una única área pulmonar no sugiere insuficiencia cardiaca.

Figura 14. Ejemplos de presencia y ausencia de síndrome intersticial ecográfico.



Aún sumando en ambos casos nueve puntos, el esquema de la izquierda (a) es

representativo de síndrome intersticial ecográfico y el de la derecha (b) no lo es, por no presentar afectación pulmonar bilateral.

Con estos criterios definitorios de síndrome intersticial ecográfico, se dividió a la muestra en dos grupos de pacientes según tuviesen o no síndrome intersticial. Se calculó entonces el porcentaje de pacientes de cada cohorte que tuvo durante el seguimiento uno de los eventos indicativos de mal pronóstico (visita a urgencias, ingreso o muerte por insuficiencia cardiaca).

Análisis estadístico:

Tras dividir a la muestra en dos cohortes: una de pacientes con 9 o más puntos en la ecografía pulmonar y otra con pacientes con menos de 9 puntos, se describieron en el análisis univariable las características basales de cada grupo: edad, sexo, antecedentes, datos de la exploración física, parámetros analíticos y tratamiento. Las variables que eran diferentes entre ambos grupos se incluyeron en el modelo de regresión logística diseñado para estimar la influencia de las distintas variables en el pronóstico.

Se describieron los datos obtenidos con el procesador de análisis estadístico SPSS versión 15, utilizando la media (desviación estándar) para las variables cuantitativas con distribución normal, la mediana (rango intercuartil) para las variables con distribución no normal, y números y porcentajes para las variables categóricas. El análisis de supervivencia y el tiempo transcurrido hasta el evento predefinido como indicador de mal pronóstico se realizó con curvas de Kaplan-Meier. Se utilizó un modelo de regresión logística binaria para estimar la influencia de las variables de interés en el pronóstico final del paciente. Se incorporaron al modelo no solo las variables con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), si no todas las que tenían una $p < 0,20$ en el

análisis univariable, para evitar obviar aquellas que pudiesen estar implicadas en las diferencias de pronóstico entre los pacientes con y sin síndrome intersticial ecográfico.

Para el resto de análisis realizados, se consideró significación estadística una p menor de 0,05.

RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 54 pacientes.

Se pudo realizar ecografía y obtener imágenes adecuadas de todos los participantes, lo que significa que la viabilidad o feasibility de la técnica fue del 100%.

Distribución de los pacientes en las dos cohortes a estudio.

Se dividió a la muestra en dos grupos según el número de líneas B observadas en la ecografía pulmonar. Los pacientes con una valoración igual o mayor a 9 puntos en la ecografía, fueron asignados a la cohorte con síndrome intersticial ecográfico (n= 29); y aquellos pacientes con menos de 9 puntos, a la cohorte sin síndrome intersticial ecográfico (n= 25).

Las características basales de los pacientes se describen en las figuras 15 y 16, donde constan a la izquierda las características globales de la muestra y a la derecha las de cada cohorte.

Las variables cualitativas se expresan en número absoluto y porcentaje y las cuantitativas con media y desviación típica, salvo el nivel de NT-proBNP y el índice de

Barthel, que por presentar una distribución no normal se expresan como mediana y rango intercuartil. Todos los datos están calculados sobre el total de la muestra (n=54), excepto en las tres variables siguientes: el NT-proBNP, que está calculado sobre 45 pacientes, el aumento porcentual del mismo, calculado sobre 42 por no estar disponible en el resto de participantes; y los cambios en el peso corporal, que se calcularon en 46 de los 54 pacientes.

Abreviaturas de las figuras 15-16:

ADE: Ancho de Distribución Eritrocitaria.

Ahorrador de potasio: diurético ahorrador de potasio.

ARA2: Antagonista del Receptor de la Angiotensina 2.

C.isquémica: cardiopatía isquémica crónica.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

IECA: Inhibidor del Enzima Conversor de la Angiotensina.

NT-proBNP >10%: aumento de la cifra de NT-proBNP superior al 10% con respecto a la cifra de los 3 meses previos.

PAD: Presión Arterial Diastólica

PAS: Presión Arterial Sistólica

SAHS: Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño.

Figura 45. Características de los pacientes.

	Global	Síndrome intersticial ecográfico		p
		Sí	No	
Varones	53,7%	62,1% (18/29)	44% (11/25)	0,18
Edad (en años)	79 (7,5)	79 (6,5)	77 (8,4)	0,30
Hipertensión arterial	94,4%	93,1% (27/29)	96% (24/25)	0,64
Dislipemia	75,9%	72,4% (21/29)	80% (20/25)	0,52
Diabetes mellitus	53,7%	58,6% (17/29)	48% (12/25)	0,44
Tabaquismo	44,4%	55,2% (16/29)	32% (8/25)	0,09
EPOC/asma	29,6%	31% (9/29)	28% (7/25)	0,80
SAHS	22,2%	24,1% (7/29)	20,5% (5/25)	0,71
FEVI normal (< 50%)	81,5%	75,9% (22/29)	88% (22/25)	0,25
C. isquémica crónica	33,3%	34,5% (10/29)	32% (8/25)	0,85
Fibrilación auricular	63%	65,5% (19/29)	60% (15/25)	0,68
Índice Barthel	95 (75-100)	95 (72,5-100)	90 (77,5-100)	0,53
NT-proBNP (pg/mL)	1775 (855-3151)	1929 (1100-3402)	1532 (634-3056)	0,44
NT-proBNP >10%	42,9% (18/42)	48% (12/25)	35,3% (6/17)	0,41

Figura 16. Características de los pacientes (continuación).

	Global	Síndrome intersticial ecográfico		p
		Sí	No	
ADE (%)	15,4 (1,8)	16 (2,1)	14,7 (0,9)	<0,01
Creatinina (mg/dL)	1,22 (0,47)	1,17 (0,5)	1,27 (0,42)	0,46
Hemoglobina (g/dL)	13 (1,5)	13 (1,7)	13 (1,3)	0,94
PAS (mmHg)	129 (21)	129 (22)	129 (20)	0,59
PAD (mmHg)	70 (10)	70 (12)	68 (8)	0,94
Furosemida	100%	100% (29/29)	100% (25/25)	
IECA o ARA2	72,2%	79,3% (23/29)	64% (16/25)	0,21
Betabloqueante	57,4%	62,1% (18/29)	52% (13/25)	0,47
Ahorrador de potasio	48,1%	34,5% (10/29)	64% (16/25)	0,03
Nitratos	25,9%	27,6% (8/29)	24% (4/25)	0,76
Calcio-antagonista	22,2%	20,7% (6/29)	24% (6/25)	0,77
Digoxina	16,7%	17,2% (5/29)	16% (4/25)	0,90
Ivabradina	1,9%	0%	4% (1/25)	0,46
Semanas seguimiento	41 (9)	40 (10)	41 (8)	0,59

A continuación, se desglosarán el resto de resultados del estudio según el esquema siguiente:

- a) Descripción de los resultados de las variables relativas a los antecedentes personales, la exploración física, el tratamiento farmacológico crónico, las analíticas sanguíneas y el periodo de seguimiento.

- b) Descripción de los resultados ecográficos:
 - a. Distribución de las líneas B en los diferentes campos pulmonares.
 - b. Elección del punto de corte para definir Síndrome Intersticial Ecográfico.
 - c. Ecografía de las cavidades pleurales.

- c) Resultados relativos a los Objetivos Principales del estudio:
 - a. Comparación del número de reingresos entre los pacientes con y sin SIE.
 - b. Comparación del número de reingresos o visitas a urgencias o fallecimientos en ambas cohortes.

- d) Resultados relativos a los Objetivos Secundarios del estudio.

- e) Análisis multivariable.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

1) CARACTERÍSTICAS RELATIVAS A LOS ANTECEDENTES PERSONALES:

Variables sin diferencias entre ambas cohortes:

- **Edad:** La media de edad fue de 79 años, con una desviación típica de 7 años y medio, sin diferencias significativas en la edad de los pacientes con y sin síndrome intersticial ecográfico.
- Los **factores de riesgo cardiovascular** (hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus) estaban presentes de forma homogénea en ambas cohortes. Se observó hipertensión arterial en el 94,4% (51/54) de los pacientes, dislipemia en el 75,9% (41/54) y diabetes mellitus en el 53,7% (29/54).
- **Índice de Masa Corporal:** Se pudo calcular el Índice de Masa Corporal (IMC) en 52 de los 54 pacientes, siendo la media de IMC = 30,2 (desviación típica 5,9) en los pacientes con síndrome intersticial y de 32,9 (desviación típica 5,5) en los pacientes sin síndrome intersticial. Se utilizó la prueba de Levene para la igualdad de varianzas y la prueba T de Student para la comparación de medias. El intervalo de confianza al 95% para la diferencia de ambas medias es de -5,8-0,6, por lo que la diferencia de IMC en ambos grupos no se ha considerado significativa desde el punto de vista estadístico ⁷⁸.

- **Hábitos tóxicos:**

- El 18,5% (10/54) de los pacientes tenía antecedentes de enolismo (incluyendo en esta categoría tanto los casos de enolismo crónico activo como los de ex-alcoholismo), sin diferencias en cuanto a la presencia o ausencia de síndrome intersticial.
- Los dos grupos a estudio sí difieren en el porcentaje de tabaquismo, por lo que esta variable se explicará con más detalle en el apartado de variables con diferencias entre ambas cohortes.

- **Enfermedad cardiovascular:**

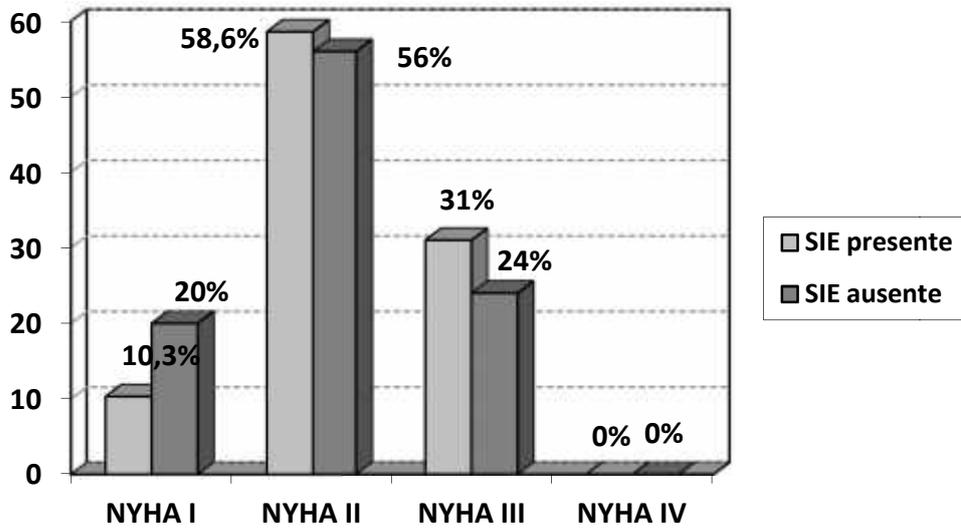
- El 81,5% (44) de los pacientes tenían una fracción de eyección preservada (considerando como tal una fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor del 50%, según las guías del año 2016 de la European Society of Cardiology ¹).
- Un tercio de los pacientes de la muestra estaban diagnosticados de cardiopatía isquémica crónica y el 63% presentaban fibrilación auricular. No hubo tampoco diferencias en el diagnóstico de valvulopatías; presentes, con mayor o menor gravedad, en el 64,5% de los pacientes.
- Se recogió también la clase funcional de los pacientes según los criterios de la New York Heart Association (NYHA)⁷⁹, que se muestran en la siguiente tabla:

Figura 17. The New York Heart Association classification system ⁷⁰.

Clase	Clase funcional de la New York Heart Association
I	Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea.
II	Ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea.
III	Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas.
IV	Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de la insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física.

Se observó un mayor porcentaje de pacientes en clase funcional I de la NYHA en la cohorte sin síndrome intersticial (20% vs 10,3%), así como más pacientes en clase III en el grupo con síndrome intersticial (31% vs 24%). No obstante, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p= 0,57$). La mayoría de los pacientes del estudio (57,4%) estaban en clase funcional II y ninguno en clase IV.

Figura 18. Clase funcional NYHA en los pacientes con y sin síndrome intersticial ecográfico.



- **Enfermedades del aparato respiratorio:**

- El 29,6% (16/54) de los pacientes tenían antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o de asma bronquial; siendo la frecuencia de un 31% (9/29) en la cohorte con síndrome intersticial frente a un 28% (7/25) en la otra cohorte, sin diferencias relevantes ($p = 0,8$).
- Tampoco se encontraron diferencias entre el porcentaje de pacientes con y sin síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS) entre los pacientes con y sin SIE, presente en el 24,1% (7/29) y en el 20% (5/25) respectivamente, con un valor de $p = 0,71$.

- **Situación basal:** Se recogió de la historia clínica el resultado del índice de Barthel, diseñado para valorar la autonomía del paciente en las actividades de la vida diaria. Los criterios incluidos en esta escala se muestran a continuación ⁸⁰⁻

82 .

Figura 19. Índice de Barthel. (En la columna de la izquierda figuran los puntos correspondientes a cada situación de dependencia).

Comer:

10	Independiente	Capaz de utilizar cualquier instrumento necesario, capaz de desmenuzar la comida, extender la mantequilla, usar condimentos, etcétera, por sí solo. Come en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona.
5	Necesita ayuda	Necesita ayuda para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etcétera, pero es capaz de comer solo.
0	Dependiente	Necesita ser alimentado por otra persona.

Lavarse:

5	Independiente	Capaz de lavarse entero, puede ser usando la ducha, la bañera o permaneciendo de pie y aplicando la esponja sobre todo el cuerpo. Incluye entrar y salir del baño. Puede realizarlo todo sin estar una persona presente.
0	Ayuda	Necesita alguna ayuda o supervisión.

Vestirse:

10	Independiente	Capaz de poner y quitarse la ropa, atarse los zapatos, abrocharse los botones y colocarse otros complementos sin ayuda.
5	Ayuda	Precisa ayuda pero realiza solo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable.
0	Dependiente	

Arreglarse:

5 Independiente Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Incluye lavarse cara y manos, peinarse, maquillarse, afeitarse y lavarse los dientes. Los complementos necesarios para ello pueden ser provistos por otra persona.

0 Dependiente Necesita alguna ayuda.

Deposición:

10 Continente Ningún episodio de incontinencia. Si necesita enema o supositorios es capaz de administrárselos por sí solo.

5 Accidente ocasional Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas o supositorios.

0 Incontinente Incluye administración de enemas o supositorios por otro.

Micción:

10 Continente Ningún episodio de incontinencia (seco día y noche). Capaz de usar cualquier dispositivo. En paciente sondado, incluye poder cambiar la bolsa solo.

5 Accidente ocasional Menos de una vez por semana.

0 Incontinente Incluye pacientes con sonda incapaces de manejarse.

Ir al retrete:

10 Independiente Entra y sale solo. Capaz de quitarse y ponerse la ropa, limpiarse, prevenir el manchado de la ropa y tirar de la cadena. Capaz de sentarse y levantarse de la taza sin ayuda (puede utilizar barras para soportarse). Si usa bacinilla (orinal, botella, etc) es capaz de utilizarla y vaciarla completamente sin ayuda y sin manchar.

5 Necesita ayuda Capaz de manejarse con pequeña ayuda en el equilibrio, quitarse y ponerse la ropa, pero puede limpiarse solo. Aún es capaz de utilizar el retrete.

0 Dependiente Incapaz de manejarse sin asistencia mayor.

Trasladarse sillón/cama:

15	Independiente	Sin ayuda en todas las fases. Si utiliza silla de ruedas se aproxima a la cama, frena, desplaza el apoyo pies, cierra la silla, se coloca en posición de sentado en un lado de la cama, se mete y tumba, y puede volver a la silla sin ayuda.
10	Mínima ayuda	Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física, tal como la ofrecida por una persona no muy fuerte o sin entrenamiento
5	Gran ayuda	Capaz de estar sentado sin ayuda, pero necesita mucha asistencia (persona fuerte o entrenada) para salir / entrar de la cama o desplazarse
0	Dependiente	Necesita grúa o completo alzamiento por dos persona. Incapaz de permanecer sentado.

Deambulación:

15	Independiente	Puede caminar al menos 50 metros o su equivalente en casa sin ayuda o supervisión. La velocidad no es importante. Puede usar cualquier ayuda (bastones, muletas, etc...) excepto andador. Si utiliza prótesis es capaz de ponérselo y quitársela sólo.
10	Necesita ayuda	Supervisión o pequeña ayuda física (persona no muy fuerte) para andar 50 metros. Incluye instrumentos o ayudas para permanecer de pie (andador)
5	Independiente en silla de ruedas	En 50 metros. Debe ser capaz de desplazarse, atravesar puertas y doblar esquinas solo.
0	Dependiente	Si utiliza silla de ruedas, precisa ser empujado por otro.

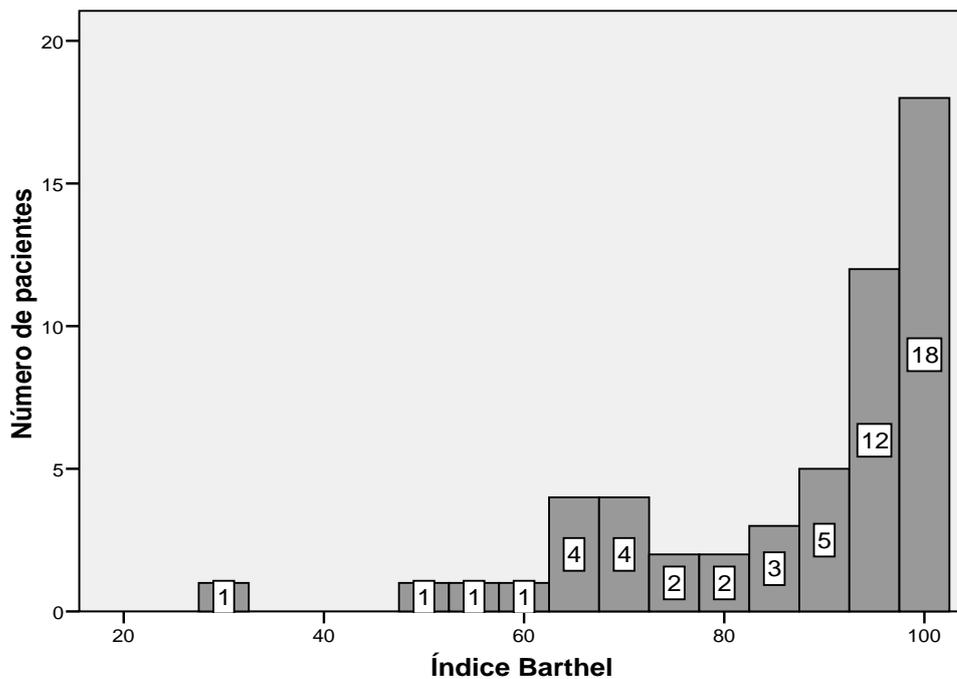
Subir escaleras:

10	Independiente	Capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión. Puede utilizar el apoyo que precise para andar (bastón, muletas) y el pasamanos.
5	Necesita ayuda	Supervisión física o verbal.
0	Dependiente	Incapaz de salvar escalones. Necesita alzamiento (ascensor).

Los puntos de corte sugeridos por algunos autores para facilitar la interpretación de la escala de Barthel son⁸²: por debajo de 21 puntos, dependencia total; de 21 a 60, dependencia severa; entre 61 y 90, dependencia moderada; de 91 a 99, dependencia escasa e independencia total en el caso de alcanzar los 100 puntos.

En nuestra muestra, los resultados del índice de Barthel no se corresponden con una distribución normal, por lo que para describirlos se ha utilizado la mediana y el rango intercuartil en lugar de la media. Así, la mediana del total de la muestra es de 95 puntos, con un valor mínimo de 30 y máximo de 100, rango intercuartil 75-100. Dicho de otro modo, el 64,81% (35/54) de los pacientes eran independientes para las actividades de la vida diaria o presentaban únicamente una dependencia escasa. Las diferencias en el índice de Barthel entre las dos cohortes a estudio no fueron significativas ($p = 0,53$)⁸³.

Figura 20. Puntuaciones obtenidas por los pacientes en el índice de Barthel.



Ingresos previos por insuficiencia cardiaca descompensada:

Todos los pacientes habían tenido, al menos, un ingreso previo por descompensación de insuficiencia cardiaca (IC), motivo por el cual eran valorados periódicamente en la consulta especializada en IC.

El 79,6% de los pacientes de la muestra precisaron al menos un ingreso durante los seis meses previos a su inclusión en el estudio. La mediana de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca descompensada los meses previos a la realización de la ecografía fue de un solo ingreso, con un rango intercuartil entre 1 y 2 ingresos. Esta mediana de ingresos fue la misma tanto para los 6 como para los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio. El número máximo de ingresos registrados durante ese año fue de 5, y el mínimo de 0.

El 44,8% de los pacientes de la cohorte con SIE, presentaron dos o más ingresos durante los 12 meses previos a la inclusión en el estudio, frente al 36% de los pacientes sin SIE. Hubo tres pacientes del grupo con SIE que precisaron ser hospitalizados hasta en 5 ocasiones en el mismo año. Ninguno de los pacientes sin SIE precisó el mismo número de ingresos. De nuevo, estas diferencias no resultaron estadísticamente relevantes.

Figura 21. Frecuencia de los ingresos por IC en la cohorte sin SIE.

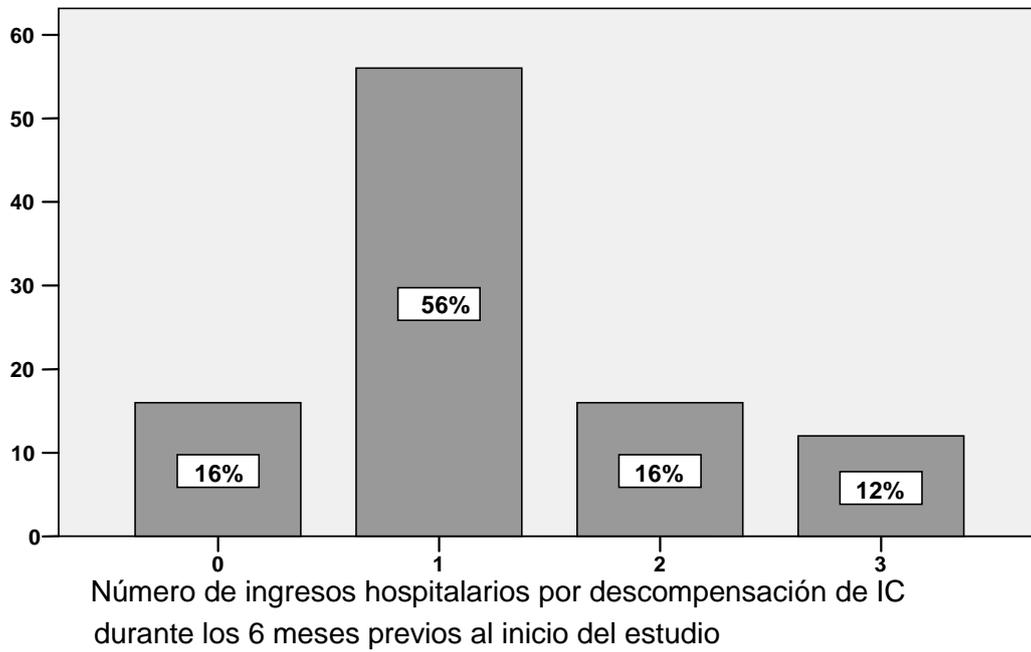
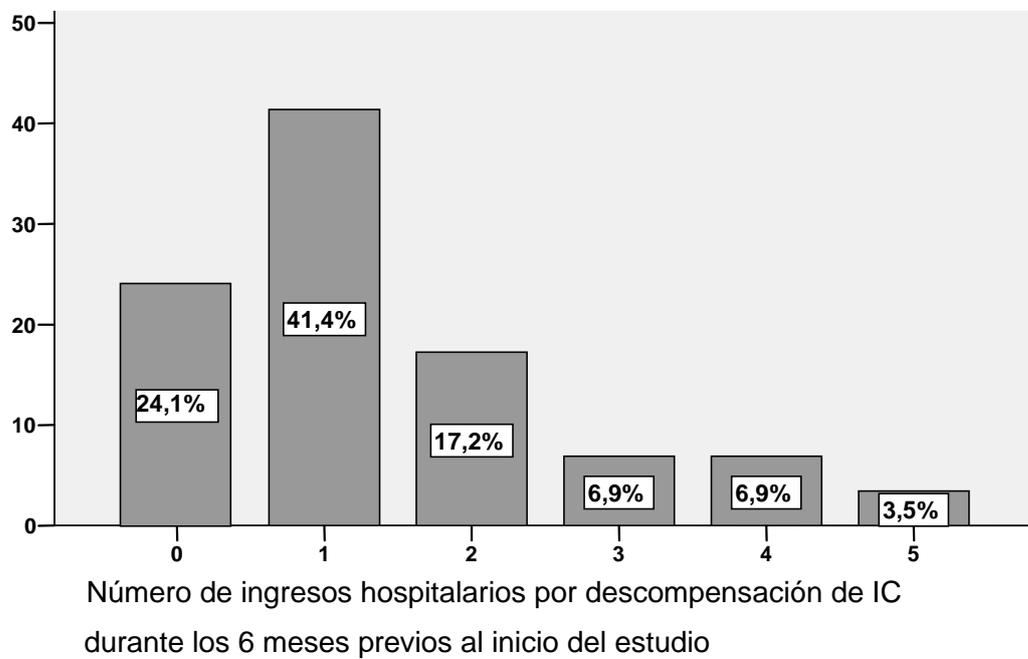


Figura 22. Frecuencia de ingresos por IC en la cohorte con síndrome intersticial.



Variables con diferencias entre ambas cohortes, que no alcanzan la significación estadística (valor de p menor de 0,20 pero mayor de 0,05):

- **Sexo:** El 53,7% de los pacientes eran varones. Este porcentaje era mayor en el grupo con síndrome intersticial ecográfico: 62,1% (18/29) frente a un 44% (11/25) en el grupo sin SIE, con un valor de p de 0,18.
- **Tabaquismo:** El porcentaje de pacientes exfumadores también resultó ser mayor entre los pacientes con SIE con respecto al grupo sin SIE (55,2% (16/29) frente a 32% (8/25), con una p= 0,09.

El riesgo relativo de padecer síndrome intersticial en varones con respecto al de las mujeres fue de 1,25 ((16/29)/(11/25)).

El riesgo relativo de padecer síndrome intersticial en pacientes con hábito tabáquico en algún momento de sus vidas, frente a pacientes que nunca fueron fumadores fue de 1,54 ((16/24)/(13/30)).

Cabe destacar que ninguna mujer era fumadora ni exfumadora, y que el 82,7% de los varones (24/29) sí lo eran. Ante esta situación, se planteó la posibilidad de que el tabaquismo estuviese actuando como una variable de confusión⁸⁴ y que el mayor riesgo relativo de presentar un SIE siendo varón fuese debido al hábito tabáquico y no al sexo.

Por este motivo, se realizó un cálculo por estratos, comparando el riesgo relativo de síndrome intersticial en los varones que nunca habían sido fumadores, con el de las mujeres, nunca fumadoras.

Figura 23. Frecuencia del SIE según el sexo y el hábito tabáquico.

Síndrome Intersticial Ecográfico	Hábito tabáquico		Sexo		Total
			Varón	Mujer	Varón
Sí	Fumador o exfumador	Sí	16	0	16
		No	2	11	13
	Total		18	11	29
No	Fumador o exfumador	Sí	8	0	8
		No	3	14	17
	Total		11	14	25

En el análisis por estratos se observa que al eliminar de la ecuación la variable tabaquismo, el RR de los varones para padecer SIE no es mayor que el de las mujeres.

- $RR_{\text{varón/mujer}}$ en los no fumadores: $(2/5)/(11/25) = 0,91$

Variables con diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes ($p < 0,05$):

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables relativas a los antecedentes personales de los pacientes.

2) CARACTERÍSTICAS RELATIVAS AL TRATAMIENTO CRÓNICO:

El 75% de los pacientes tomaban entre tres y cuatro fármacos destinados al tratamiento de la insuficiencia cardiaca, sin encontrarse diferencias en el número de medicamentos entre los pacientes de las dos cohortes ($p=0,82$).

El medicamento más empleado fue la furosemida, utilizado por todos los pacientes, seguido de los IECAs o ARA2 (empleados por el 72,2%), los betabloqueantes (57,4%), los diuréticos ahorradores de potasio (48,1%), los nitratos (25,9%), calcioantagonistas (22,2%), digoxina (16,7%) e ivabradina (1,9%).

A excepción de los diuréticos ahorradores de potasio, ningún fármaco presenta diferencias relevantes de uso en las dos cohortes.

En el caso de los **diuréticos ahorradores de potasio**, se observa su uso en el 34,5% de los pacientes con SIE frente al 64% de los pacientes sin SIE, con un valor de p de 0,03.

3) CARACTERÍSTICAS RELATIVAS A LA EXPLORACIÓN FÍSICA:

Situación respiratoria:

La mayoría de los pacientes (52) estaban eupneicos en el momento de realizar la ecografía. Dos pacientes fueron derivados desde la consulta ambulatoria al servicio de Urgencias por signos de descompensación grave de insuficiencia cardiaca y tres de los 54 pacientes presentaban ortopnea con el cabecero de la cama inclinado a 40 grados, lo que obligó a realizar la ecografía en sedestación.

Los 3 pacientes con ortopnea y los 2 pacientes que fueron derivados a urgencias presentaban síndrome intersticial ecográfico.

Constantes vitales:

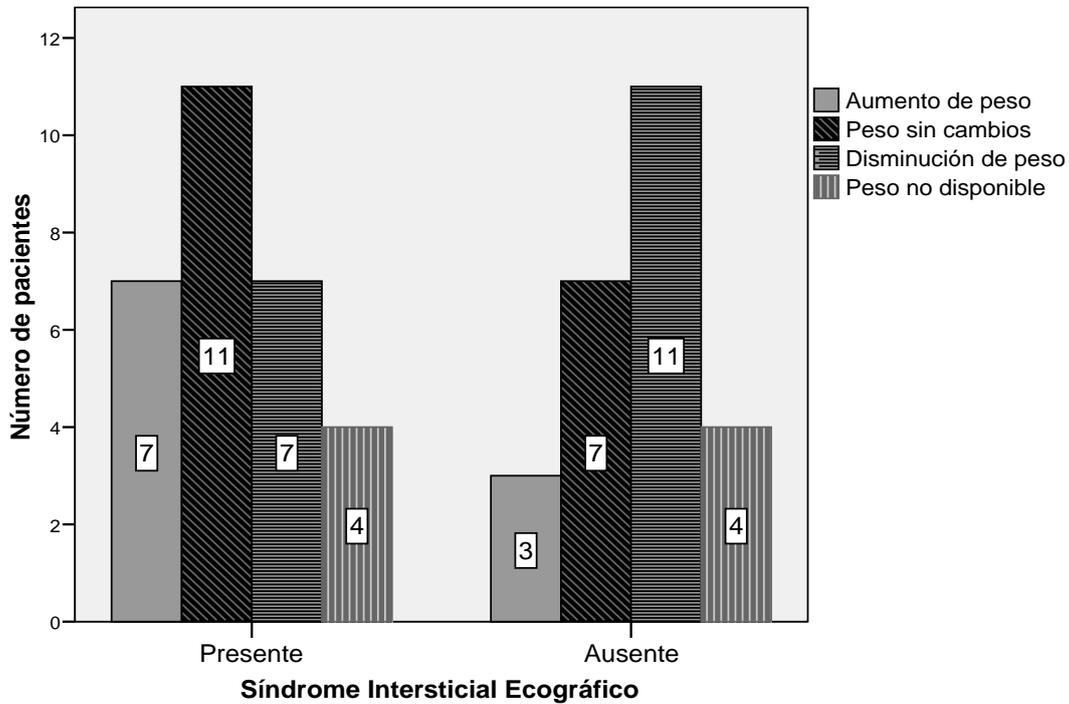
La **frecuencia cardiaca** media fue de 72 (desviación típica 13) latidos por minuto, la **presión arterial** sistólica 129 mmHg (desviación típica 21) y la diastólica 70 mmHg (desviación típica 10). No se observaron diferencias entre las dos cohortes en ninguna de estas tres variables.

Cambios en el peso corporal:

Se registró el peso corporal de todos los pacientes el día en que se realizó la ecografía pulmonar. En 46 de los 54 pacientes se obtuvo también de la historia clínica el peso corporal medido en los 2-3 meses previos a la realización de la ecografía pulmonar.

De esta manera, en el 85,2% de los pacientes se pudo calcular si el peso corporal estaba aumentando, disminuyendo o si se mantenía igual. Se consideraron cambios de peso relevantes aquéllos iguales o superiores a un kilogramo.

Figura 24. Cambios en el peso corporal en los pacientes con y sin SIE.



Entre los pacientes con SIE, el 28% (7/25) habían aumentado de peso, el 28% habían bajado de peso y el 44% se habían mantenido igual. La mayoría de los pacientes sin SIE (52,4%, 11/21) habían disminuido de peso durante los 2-3 meses previos a la realización de la ecografía pulmonar; un 33,3% se había mantenido en el mismo peso y tan solo el 14,3% lo habían aumentado.

El riesgo relativo⁸⁵ de presentar SIE en los pacientes con aumento de peso, con respecto a los pacientes con disminución fue de 1,8 ((7/10)/(7/18)).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el aumento o disminución de peso entre ambas cohortes (p = 0,115).

Diagnóstico clínico:

El médico especialista en insuficiencia cardiaca, ciego a los resultados de la ecografía pulmonar y basándose en la exploración física y en los resultados analíticos, consideró que, el día en que acudieron a la consulta, el 20,4% (11/54) de los pacientes presentaban insuficiencia cardiaca descompensada.

De estos 11 pacientes, el 81,8% (9/11) tenían SIE, frente al 46,5% (20/43) en el grupo de pacientes sin signos ni síntomas de descompensación, siendo las diferencias estadísticamente significativas, con un valor de p de 0,047.

Figura 25. Relación entre el diagnóstico clínico de IC y la presencia o ausencia de SIE.

Síndrome Intersticial	Diagnóstico clínico	
	IC descompensada	IC estable
SIE presente	9 (81,8%)	20 (46,5%)
SIE ausente	2 (18,2%)	23 (53,5%)

4) CARACTERÍSTICAS RELATIVAS A LOS RESULTADOS ANALÍTICOS:

Variables sin diferencias entre las dos cohortes:

El valor medio de **creatinina** sérica fue de 1,22 mg/dL y el de la **hemoglobina** fue de 13 mg/dL, sin diferencias entre las dos cohortes.

La mediana de **NT-proBNP** el día en que se realizó la ecografía fue de 1775 pg/mL.

Se calculó el aumento porcentual del péptido natriurético durante los 2-3 meses anteriores a la inclusión en el estudio, en los 42 pacientes en que estaba disponible un valor previo de NT-proBNP, considerando un incremento significativo aquél mayor del 10%.

En 18 de los 42 pacientes (42,8%) el NT-proBNP había aumentando más de un 10% durante el periodo mencionado, sin diferencias entre los pacientes con síndrome intersticial y sin él (48% versus 35,3%, p de 0,41).

La media de **sodio sérico** fue de 140 mEq/L en la cohorte con SIE y de 138 mEq/L en los pacientes sin SIE. La media de **potasio sérico** fue de 4,22 y 4,23 mEq/L respectivamente. No se encontraron diferencias relevantes para ninguna de estas dos variables.

El 68,6% de los pacientes presentaba un **filtrado glomerular** estimado menor de 60 mililitros por minuto por metro cuadrado y la mayoría de los pacientes (el 63%) un aclaramiento comprendido entre 30 y 60 mL/min. No se encontraron diferencias entre la función renal de los pacientes con y sin síndrome intersticial.

Figura 26. Función renal según la presencia o ausencia de síndrome intersticial.

Síndrome Intersticial Ecográfico	Enfermedad renal crónica (FG, Filtrado Glomerular)					Total
	FG>90	60-90	30-60	15-30	FG <15	
SIE presente	1 3,4%	11 37,9%	15 51,7%	1 3,4%	1 3,4%	29 100%
SIE Ausente	0 ,0%	5 20,0%	19 76,0%	1 4,0%	0 ,0%	25 100%
Total	1 1,9%	16 29,6%	34 63,0%	2 3,7%	1 1,9%	54 100%

Variables con diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes:

Se observan diferencias estadísticamente significativas en el **ancho de distribución eritrocitaria** (ADE), presentando un ADE superior (16,0% vs 14,7%) el grupo de pacientes con síndrome intersticial ecográfico, con una $p= 0,003$.

5) VARIABLES RELATIVAS AL SEGUIMIENTO:

Tiempo de seguimiento:

Tras realizar la ecografía torácica, se realizó un seguimiento de los pacientes durante un periodo mínimo de 6 meses (máximo de 12), que concluyó transcurridos 6 meses desde la inclusión del último paciente en el estudio. La mediana de seguimiento fue de 41 semanas (+/- 9 semanas), similar en ambas cohortes, valor de $p = 0,59$.

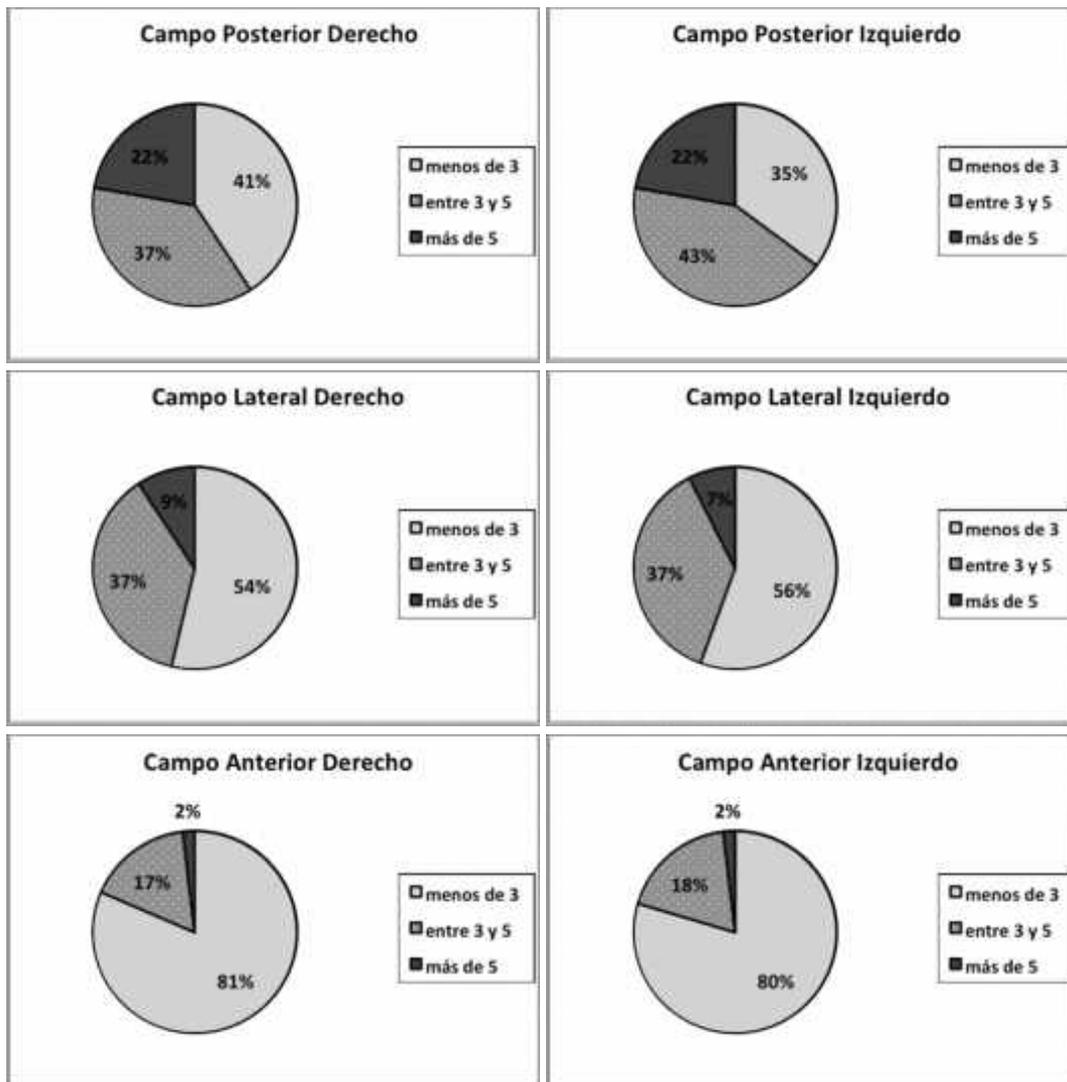
No hubo ninguna pérdida de seguimiento.

RESULTADOS ECOGRÁFICOS

1) Distribución de las líneas B en los diferentes campos pulmonares:

Las líneas B predominaban en las ecografías de los campos pulmonares posteriores y laterales, siendo el porcentaje de líneas B menor en campos anteriores:

Figura 27. Porcentaje de líneas B en cada campo pulmonar.



- Campos pulmonares posteriores:
 - o El 62% de los pacientes tenían más de 3 líneas B en campos posteriores.
 - o El 22% de los pacientes tenía más de 5 líneas B en campos posteriores.
- Campos pulmonares laterales:
 - o El 45% de los pacientes tenía más de 3 líneas B.
 - o El 8% de los pacientes tenía más de 5 líneas B
- Campos pulmonares anteriores:
 - o El 20% de los pacientes tenía más de 3 líneas B.
 - o El 2% tenía más de 5 líneas B.

Dieciséis de los 54 pacientes (29,6%) presentaban menos de 3 líneas B en todas las áreas pulmonares.

Como se desarrollará más adelante, se observó que estos pacientes con menos de 3 líneas B, presentaban un riesgo de reingreso significativamente menor que los pacientes con más de 3 líneas B en alguna localización.

2) Elección del punto de corte para definir Síndrome Intersticial Ecográfico:

Como se explicó en el apartado de Material y Método, con la finalidad de intentar obtener una medida lo más objetiva posible del número de líneas B visualizadas en los 3 campos pulmonares de cada hemitórax se estableció un sistema de puntuación para las ecografías, en el que se sumaba:

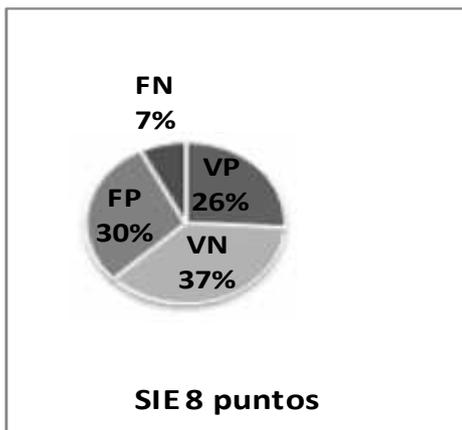
- o 1 punto por cada área en la que se visualizasen menos de 3 líneas B.
- o 2 puntos por cada área que presentase entre 3 y 5 líneas B.
- o 3 puntos por cada área con más de 5 líneas B.

Se exploró el punto de corte óptimo para distinguir con mayor sensibilidad y especificidad a los pacientes con peor pronóstico.

Definiciones:

- Verdadero positivo (VP): paciente con SIE que reingresó por descompensación de IC durante el periodo de seguimiento.
- Verdadero negativo (VN): paciente sin SIE, que no reingresó.
- Falso positivo (FP): paciente con SIE, que no reingresó.
- Falso negativo (FN): paciente sin SIE, que sí reingresó.

Figura 28. Representación de los VP, VN, FP y FN obtenidos clasificando a los pacientes con diferentes sistemas de puntuación.



Si consideramos el punto de corte de 8 o más puntos como definición de síndrome intersticial ecográfico, se obtiene un alto porcentaje de verdaderos negativos. Es un punto de corte con el que se prioriza la sensibilidad sobre la especificidad, ya que conlleva también un 30% de falsos positivos.

En el otro extremo, al establecer como línea de corte el límite de 12 puntos, aumenta claramente la especificidad, a expensas de aumentar también los falsos negativos

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de una relación entre la presencia de síndrome intersticial ecográfico y un riesgo aumentado de reingresos durante el periodo de seguimiento. Esto fue así para los siguientes puntos de corte examinados:

- SIE 8: SIE definido por la presencia de 8 o más puntos en la ecografía.
- SIE 9: SIE definido por 9 o más puntos.
- SIE 10: SIE definido por 10 o más puntos.
- SIE 11: SIE definido por 11 o más puntos.
- SIE 12: SIE definido por 12 o más puntos.
- SIE Pivetta et al.: SIE definido según los criterios descritos por Pivetta y colaboradores ⁴¹: presencia de 3 ó más líneas B en al menos 2 áreas de cada hemitórax.

Figura 29. Estudio de la S, E, VPP y VPN de las diferentes puntuaciones de SIE para el riesgo de reingreso durante el periodo de seguimiento ⁸⁶:

	Chi ² de Pearson	p	S	E	VPP	VPN
SIE 8 puntos	5,4	0,02	0,78	0,55	0,47	0,83
SIE 9 puntos	6,3	0,01	0,78	0,58	0,48	0,84
SIE 10 puntos	4,5	0,03	0,67	0,64	0,48	0,79
SIE 11 puntos	4,3	0,04	0,5	0,78	0,53	0,76
SIE 12 puntos	9,9	< 0,01	0,5	0,89	0,69	0,78
SIE Pivetta et al.	4,6	0,03	0,61	0,69	0,5	0,78

S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

Se obtuvieron resultados similares al analizar de forma conjunta el riesgo de desarrollo de uno o varios de los eventos definidos previamente como indicadores de mal pronóstico (reingreso, visita a urgencias o fallecimiento por insuficiencia cardiaca). A esta variable se le llamó *evento de mal pronóstico*.

Figura 30. Estudio de la S, E, VPP y VPN de las diferentes puntuaciones de SIE para el riesgo presentar un evento de mal pronóstico.

	Chi ² de Pearson	p	S	E	VPP	VPN
SIE 8 puntos	4,4	0,035	0,73	0,56	0,53	0,75
SIE 9 puntos	5,4	0,02	0,73	0,60	0,55	0,76
SIE 10 puntos	4,5	0,03	0,64	0,72	0,56	0,72
SIE 11 puntos	5,9	0,015	0,5	0,81	0,65	0,70
SIE 12 puntos	9,3	<0,01	0,45	0,90	0,77	0,71
SIE Pivetta et al.	5,2	0,02	0,59	0,72	0,59	0,72

Análisis del punto de corte mediante curvas ROC:

El cálculo de la curva ROC para estudiar qué puntuación en la ecografía pulmonar proporcionaba una mayor sensibilidad y especificidad para predecir el riesgo de reingreso por insuficiencia cardiaca, arrojó un área bajo la curva de 0,735, con un intervalo de confianza al 95% de 0,592-0,879 y un error alfa de 0,005. De forma similar, se realizó una curva ROC para explorar la relación entre los puntos de la ecografía y el riesgo de desarrollar un evento de mal pronóstico. En este caso, el área bajo la curva fue de 0,729, con un intervalo de confianza de 0,589-0,868 y una p de 0,005.

Figura 31. Curva ROC con la puntuación de la ecografía para detectar riesgo de reingreso.

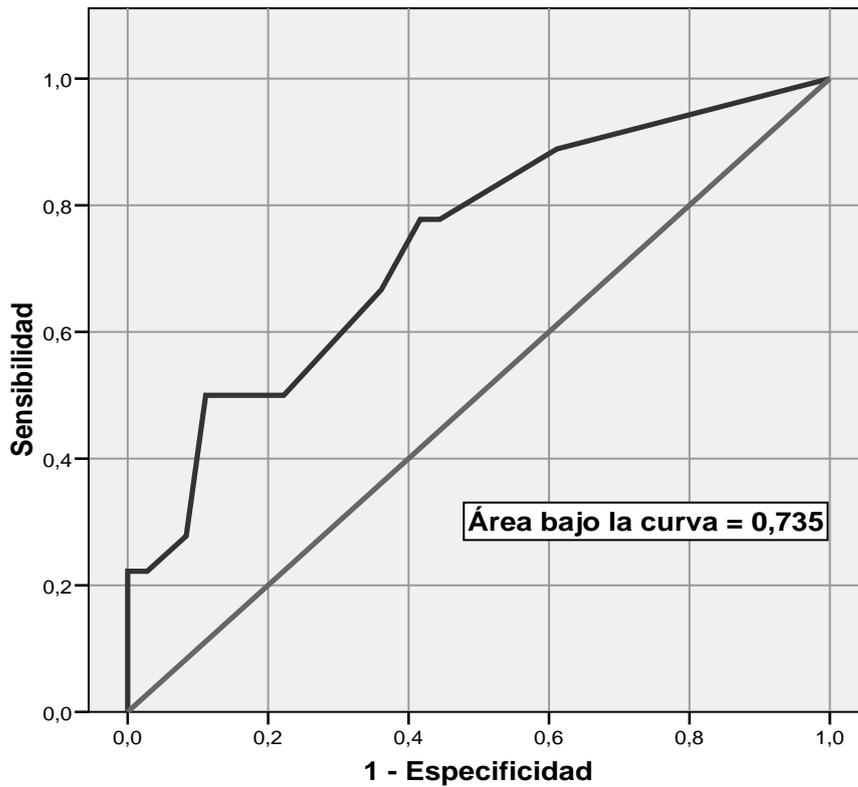


Figura 32. Coordenadas de la curva ROC del riesgo de reingreso.

Puntos de la ecografía	Sensibilidad	Especificidad
5,00	1,000	0
6,50	0,889	0,389
7,50	0,778	0,556
8,50	0,778	0,583
9,50	0,667	0,639
10,50	0,500	0,778
11,50	0,500	0,889
12,50	0,278	0,917
13,50	0,222	0,972
14,50	0,222	1
16,50	0,056	1
19,00	0,000	1

Se puede observar que la puntuación entre 8,5 y 9,5 es la que genera valores de sensibilidad y especificidad más convenientes.

Figura 33. Curva ROC para la variable conjunta evento de mal pronóstico.

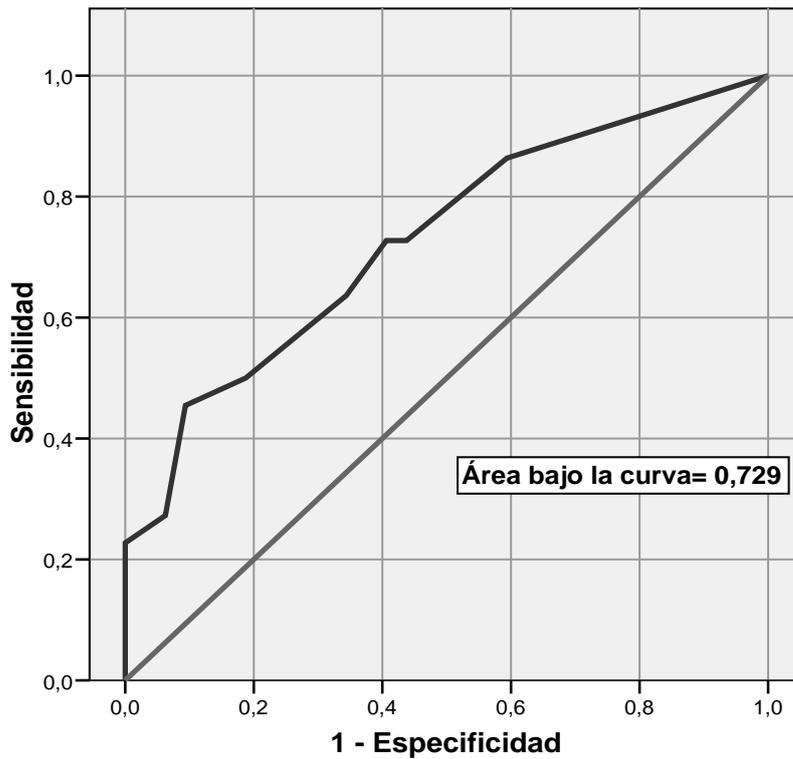


Figura 34. Coordenadas de la curva ROC de la variable conjunta de mal pronóstico.

Puntos en la ecografía	Sensibilidad	Especificidad
5,00	1,000	0
6,50	0,864	0,406
7,50	0,727	0,562
8,50	0,727	0,594
9,50	0,636	0,656
10,50	0,500	0,812
11,50	0,455	0,906
12,50	0,273	0,937
13,50	0,227	1
14,50	0,182	1
16,50	0,045	1
19,00	0,000	1

A la vista de los resultados de las curvas ROC y de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo con cada puntuación; se estableció como punto de corte para definir síndrome intersticial, la presencia de 9 o más puntos en la ecografía, con afectación bilateral.

Por tanto, en todos los resultados mostrados a continuación, se hablará de síndrome intersticial positivo o presente, cuando una ecografía muestre afectación intersticial bilateral objetivada por al menos 9 puntos en nuestro sistema de contaje.

De esta forma, el 53,7% de los pacientes de la muestra (29/54) presentaba síndrome intersticial ecográfico.

3) Resultados de la ecografía de las cavidades pleurales:

Se detectó la presencia de derrame pleural en 13 pacientes (24% del total de la muestra).

Los dos pacientes que tenían derrame pleural bilateral cumplían además criterios de síndrome intersticial ecográfico. De los 10 pacientes con derrame pleural derecho, 9 tenían SIE. Hubo un único caso con derrame pleural unilateral izquierdo, en el que también se diagnosticó síndrome intersticial.

Los pacientes con derrame pleural en cualquier localización, presentaron SIE en más del doble de ocasiones que los pacientes sin derrame pleural (92,3% vs 41,5%), siendo las diferencias estadísticamente significativas, con un valor de p de 0,001.

RESULTADOS DE LOS OBJETIVOS PRINCIPALES:

1) Comparación del número de reingresos entre los pacientes con y sin SIE.

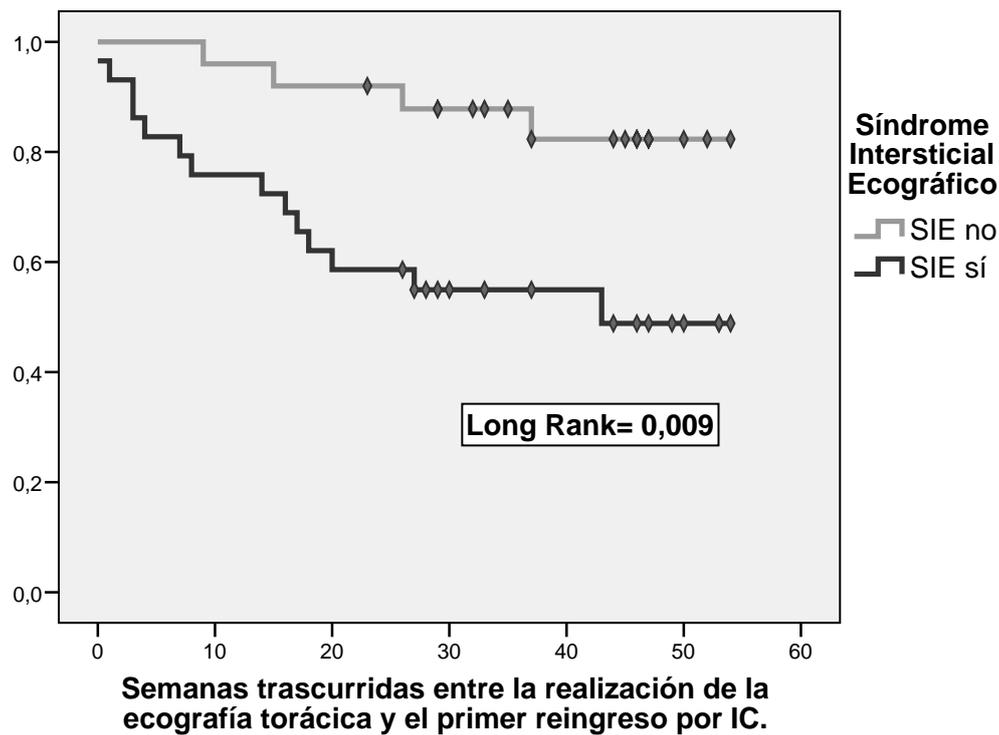
En el análisis univariable, se observó que el 53,7% de los pacientes (29) presentaba SIE.

De los enfermos con SIE, el 48,3% (14) reingresaron durante el periodo de seguimiento, frente al 16% (4), de los que no tenían dicho síndrome, con un Riesgo Relativo (RR) = 3 (48,3/16). Esta diferencia en el número de reingresos resultó ser estadísticamente significativa, con un valor de p de 0,012.

Se realizó un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, observándose diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes a estudio en el tiempo transcurrido hasta el primer reingreso por insuficiencia cardiaca (Log Rank p= 0,009). Los pacientes con síndrome intersticial ecográfico no solo reingresaron con más frecuencia que los pacientes sin SIE, sino que además lo hacían más precozmente.

En el grupo de pacientes con SIE, los ingresos se produjeron, de media, alrededor de la semana 12 de seguimiento; mientras que en el grupo sin SIE ocurrieron en torno a la semana 21. Además, la mitad de los reingresos de los pacientes con síndrome intersticial, tuvieron lugar durante las primeras 8 semanas de seguimiento, en contraste con los del grupo sin SIE, que tardaron más en aparecer (el 50% de los reingresos ocurrieron durante las 15 primeras semanas).

Figura 35. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para el reingreso por IC.



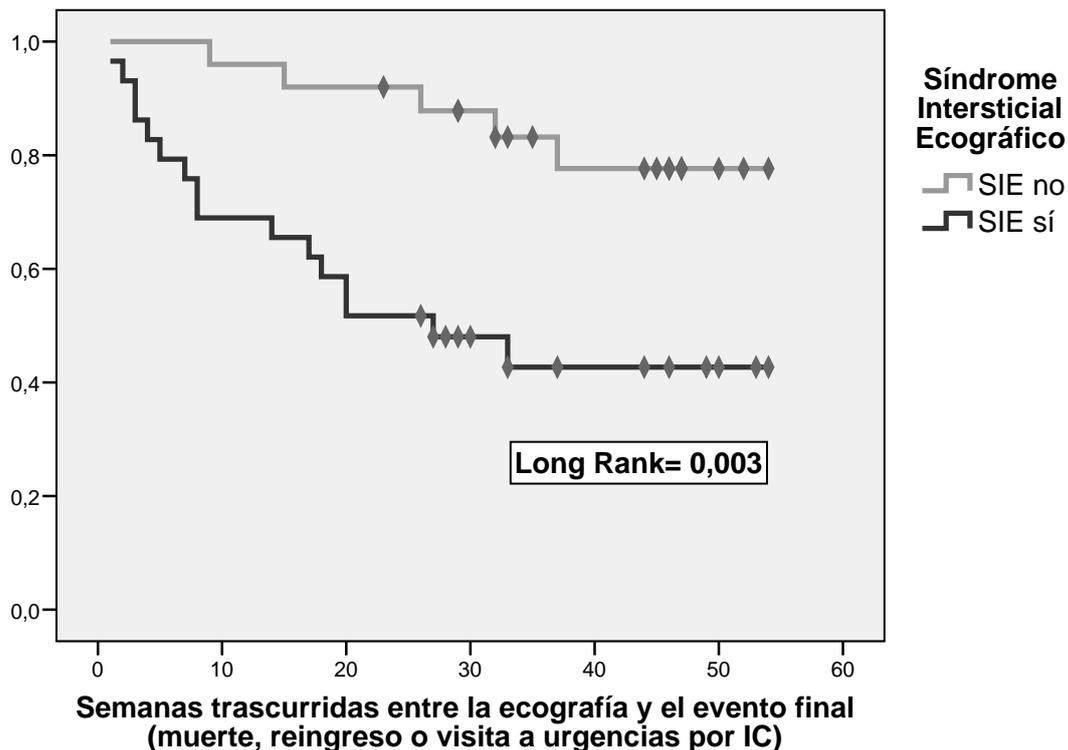
La línea superior (gris clara) corresponde a los pacientes sin SIE, en los que los reingresos acaecen en menor número y más tarde que en los pacientes con síndrome intersticial, representados en la línea inferior (gris oscura). Los casos censurados están representados por un rombo.

2) Comparación del número de eventos de mal pronóstico en ambas cohortes.

Considerando como variable final, la necesidad o no de reingresos, las visitas a urgencias y los fallecimientos debidos a descompensación de insuficiencia cardiaca, en el grupo de pacientes con SIE, el 55,2% (16), presentaron al menos una de estas complicaciones, frente al 20% (5) de los participantes sin SIE ($p= 0.008$), con un Riesgo Relativo de 2,8 (55.2/20).

Al igual que para los reingresos, se realizó también un análisis del tiempo trascurrido hasta el evento de mal pronóstico, encontrándose diferencias relevantes entre las dos cohortes a estudio. (Log Rank $p= 0,003$).

Figura 36. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de mal pronóstico.



En todos los casos excepto en 3, los eventos de mal pronóstico ocurrieron durante los 6 primeros meses de seguimiento. La aparición de este tipo de eventos no sigue una distribución normal, razón por la que fue estudiada con la mediana, que fue de 7,5 semanas en el grupo con SIE y de 24 semanas en el grupo sin SIE. Se utilizó la prueba de Kruskal- Wallis para comparación de la mediana. De nuevo, se observó que las complicaciones de la insuficiencia cardiaca, ocurrían de forma más precoz en el grupo de pacientes con síndrome intersticial ($p = 0,018$).

Fallecimientos durante el seguimiento:

Durante el tiempo que duró el estudio, murieron 4 pacientes, 2 de ellos debido a descompensación de insuficiencia cardiaca (uno de ellos a los 5 meses de seguimiento). Los 2 restantes fallecieron en domicilio y no se realizó necropsia, por lo que estas 2 muertes no se han podido vincular con certeza a insuficiencia cardiaca, motivo por el cual no se incluyeron en la variable final.

Los dos pacientes fallecidos por insuficiencia cardiaca presentaban síndrome intersticial ecográfico. De los dos pacientes cuyas muertes que no se pudieron vincular a insuficiencia cardiaca, uno tenía síndrome intersticial ecográfico y el otro no.

3) Comparación del pronóstico entre los pacientes con y sin líneas B:

Se distribuyó a los pacientes del estudio en dos grupos según presentasen o no líneas B y/o derrame pleural, independientemente de que cumpliesen o no criterios de síndrome intersticial.

- Grupo A: pacientes con menos de 3 líneas B en todos los campos pulmonares y sin derrame pleural.
- Grupo B: pacientes con más de 3 líneas B en algún campo pulmonar o derrame pleural de cualquier localización.

Se comparó el riesgo de reingreso y de evento de mal pronóstico en ambos grupos, observándose diferencias relevantes en los dos casos:

El 42,1% (16/38) de los pacientes del grupo B reingresaron, más del triple que los pacientes del grupo A, de los que reingresaron solo el 12% (2/16). Estas diferencias

fueron aún mayores al comparar el porcentaje de pacientes que desarrolló el evento de mal pronóstico: 12,5% (2/16) en el grupo A y cuatro veces más en el grupo B (50%, 19/38). Estos resultados fueron estadísticamente significativos en los dos casos, con valores de error alfa de 0,035 y 0,01 respectivamente.

RESULTADOS DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- 1) **Estudiar cuál es el número de líneas B que diferencia con mayor sensibilidad y especificidad qué pacientes tendrán un peor pronóstico a medio plazo:** Los resultados relativos a este objetivo se han expuesto ya en el segundo apartado de *resultados ecográficos* llamado *Elección del punto de corte para definir Síndrome Intersticial Ecográfico*.

- 2) **Comparar la efectividad del diagnóstico clínico tradicional frente al diagnóstico ecográfico, para pronosticar reingresos o eventos de mal pronóstico vinculados a la descompensación de insuficiencia cardiaca.**

De los pacientes que habían recibido un diagnóstico clínico de descompensación de insuficiencia cardiaca el día de la consulta, el 54,5% (6/11) reingresaron durante el periodo de seguimiento y el 63,6% (7/11) presentaron alguna de las complicaciones indicativas de mal pronóstico, frente a un 27,9% (12/43) de reingresos y un 30,2% (13/43) de complicaciones en el grupo de pacientes sin juicio clínico de descompensación, con unos valores de significación respectivos de 0,15 y 0,08.

Como se puede observar en la figura 37, la especificidad del diagnóstico clínico tradicional es mayor que la de la ecografía, pero con una sensibilidad menor.

Figura 37. Comparación entre el diagnóstico clínico y ecográfico.

Evento a evaluar	Método diagnóstico	S	E	VPP	VPN
Reingreso	Valoración clínica	0,33	0,86	0,55	0,72
	Valoración ecográfica	0,78	0,58	0,48	0,84
Mal pronóstico	Valoración clínica	0,38	0,91	0,73	0,70
	Valoración ecográfica	0,73	0,60	0,55	0,76

3) Comparar la utilidad pronóstica de la ecografía con la del NT-proBNP.

La mediana global de NT proBNP (medido el día en que se realizó la ecografía pulmonar) de los pacientes de la muestra fue de 1775 pg/ml (855-3151), sin diferencias entre los que reingresaron durante el seguimiento posterior a la consulta y los que no. Tampoco se encontraron diferencias entre aquellos pacientes que presentaron alguno de los eventos de mal pronóstico y lo que no (1538 versus 2070).

Se observó que en el 55,6% (10/18) de los pacientes que reingresaron, había aumentado más de un 10% la cifra de NT-proBNP durante los 3 meses previos a la realización de la ecografía pulmonar, frente a los pacientes que no reingresaron, en los que en solo el 29,2% (7/24) había aumentado el valor del péptido natriurético ($p = 0,085$).

En el caso de los eventos de mal pronóstico estas diferencias fueron aún mayores: un 66,7% (12/18) de los pacientes en los que se produjo el evento presentaban un NT-proBNP en aumento, con respecto al 33,3% (8/24) de los pacientes con buen pronóstico. En otras palabras, los pacientes con un aumento relevante del NT-proBNP tenían el doble de riesgo de mal pronóstico que los pacientes sin aumento del NT-proBNP. Esta diferencia alcanzó la significación estadística ($p = 0,03$).

Figura 38. Comparación entre el diagnóstico ecográfico y analítico (péptido natriurético).

Evento a evaluar	Método diagnóstico	S	E	VPP	VPN
Reingreso	NT-proBNP	0,59	0,68	0,56	0,71
	Valoración ecográfica	0,78	0,58	0,48	0,84
Mal pronóstico	NT-proBNP	0,60	0,73	0,67	0,67
	Valoración ecográfica	0,73	0,60	0,55	0,76

En la figura 38, los cálculos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del NT-proBNP están hechos teniendo en cuenta el aumento porcentual del NT-proBNP mayor del 10%, y no el valor absoluto del mismo; dado que este último no mostró diferencias relevantes.

4) Estudiar las diferencias en las características de los pacientes con y sin síndrome intersticial ecográfico.

Las diferencias encontradas en las características basales de los pacientes con y sin síndrome intersticial fueron:

- Sexo varón. En nuestra muestra hay más varones con SIE que mujeres.
- Hábito tabáquico (incluye fumadores y exfumadores). En nuestra muestra, el SIE es más frecuente entre los pacientes que tuvieron hábito tabáquico alguna vez que entre los que nunca fueron fumadores.
- Tratamiento con antagonistas del receptor de aldosterona. En nuestra muestra, los pacientes en tratamiento con espironolactona presentan SIE con menos frecuencia que los que no reciben este tratamiento.
- Ancho de distribución eritrocitaria. En nuestro estudio, el ADE es mayor en los pacientes de la cohorte con SIE.

Las variables anteriores son algunas de las que se analizarán en el estudio multivariable.

ESTUDIO MULTIVARIABLE

1) Incluyendo las variables con valores de p menores de 0,20:

El estudio multivariable se realizó mediante un modelo de regresión logística. Las variables con $p < 0,20$, con diferencias clínicamente relevantes, se incluyeron en el análisis. Estas variables fueron: sexo, antecedentes de tabaquismo, tratamiento con diurético ahorrador de potasio y ancho de distribución eritrocitaria. Los resultados se expresan mediante el exponente B, la significación y el intervalo de confianza del 95%, observándose diferencias significativas únicamente para la presencia o ausencia de síndrome intersticial ecográfico, tanto para la variable final de reingresos por insuficiencia cardíaca como para la variable de evento de mal pronóstico.

Figura 39. Modelo de regresión logística con las variables sexo, tabaquismo, ADE, diurético ahorrador de potasio y SIE, y su influencia en el riesgo de reingreso.

Influencia en el riesgo de reingreso	B	Sig.	Exp(B)	I.C.95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Varón	1,25	0,26	3,48	0,39	30,97
Tabaquismo	-0,21	0,85	0,81	0,10	6,62
Ancho de Distribución Eritrocitaria	0,80	0,29	2,22	0,50	9,87
Diurético ahorrador de potasio	0,87	0,25	2,39	0,55	10,39
Presencia de SIE	1,56	0,05	4,74	1,00	22,45
Constante	-2,98	0,00	0,05		

Figura 40. Modelo de regresión logística con las variables sexo, tabaquismo, ADE, diurético ahorrador de potasio y SIE, y su influencia en el riesgo de desarrollar un evento de mal pronóstico.

Influencia en el mal pronóstico	B	Sig.	Exp(B)	I.C.95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Varón	0,71	0,51	2,03	0,24	16,87
Tabaquismo	0,00	1,00	1,00	0,12	8,07
Ancho de Distribución Eritrocitaria	0,64	0,38	1,90	0,46	7,92
Diurético ahorrador de potasio	0,62	0,37	1,86	0,47	7,26
Presencia de SIE	1,49	0,04	4,45	1,06	18,62
Constante	-2,23	0,01	0,11		

2) Exclusión de factores de confusión:

Se realizó un segundo análisis, excluyendo del mismo la variable sexo, puesto que el estudio de posibles factores de confusión sugería que el mayor porcentaje de varones afectados de síndrome intersticial era debido al tabaquismo concomitante.

Figura 41. Modelo de regresión logística con las variables, tabaquismo, ADE, diurético ahorrador de potasio y SIE, y su influencia en el riesgo de reingreso.

Influencia en el riesgo de reingreso	B	Sig.	Exp(B)	I.C.95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Tabaquismo	0,78	0,22	2,19	0,62	7,72
Ancho de Distribución Eritrocitaria	0,73	0,32	2,08	0,48	8,93
Diurético ahorrador de potasio	0,82	0,26	2,28	0,55	9,49
Presencia de SIE	1,48	0,05	4,38	0,97	19,34
Constante	-2,23	0,01	0,11		

Figura 42. Modelo de regresión logística con las variables, tabaquismo, ADE, diurético ahorrador de potasio y SIE, y su influencia en el riesgo de desarrollar un evento de mal pronóstico.

Influencia en el mal pronóstico	B	Sig.	Exp(B)	I.C.95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Tabaquismo	0,58	0,35	1,78	0,53	5,97
Ancho de Distribución Eritrocitaria	0,61	0,39	1,85	0,45	7,60
Diurético ahorrador de potasio	0,61	0,37	1,84	0,48	7,10
Presencia de SIE	1,47	0,04	4,34	1,05	17,89
Constante	-2,23	0,01	0,11		

3) Análisis con los péptidos natriuréticos:

A continuación, se realizó un modelo de regresión para estimar el riesgo de evento de mal pronóstico, incluyendo, además de las variables con $p < 0,20$, el aumento porcentual de NT-proBNP.

Figura 5. Modelo de regresión logística con las variables: tabaquismo, ADE, diurético ahorrador de potasio, aumento del NT-proBNP y SIE, y su influencia en el riesgo de reingreso.

Influencia en el riesgo de reingreso	B	Sig.	Exp(B)	I.C.95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Tabaquismo	0,96	0,19	2,62	0,61	11,25
Ancho de Distribución Eritrocitaria	-0,35	0,69	0,70	0,12	3,94
Diurético ahorrador de potasio	1,35	0,13	3,85	0,67	22,04
Aumento > 10% del NTproBNP	1,48	0,07	4,41	0,87	22,22
Presencia de SIE	1,78	0,05	5,97	1,02	35,11
Constante	-3,12	0,00	0,04		

Figura 44. Modelo de regresión logística con las variables: tabaquismo, ADE, diurético ahorrador de potasio, aumento del NT-proBNP y SIE, y su influencia en el riesgo de desarrollar un evento de mal pronóstico.

Influencia en el mal pronóstico	B	Sig.	Exp(B)	I.C.95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Tabaquismo	0,79	0,29	2,21	0,51	9,51
Ancho de Distribución Eritrocitaria	-0,70	0,43	0,50	0,08	2,89
Diurético ahorrador de potasio	1,18	0,18	3,26	0,58	18,30
Aumento > 10% del NTproBNP	1,92	0,02	6,80	1,27	36,44
Presencia de SIE	1,92	0,03	6,82	1,16	40,24
Constante	-2,72	0,14	0,07		

4) Análisis incluyendo únicamente las variables con diferencias estadísticamente significativas o con tendencia a la significación (valor de p menor o igual a 0,1).

Por último, se realizó un análisis incluyendo únicamente aquellas variables con diferencias en el análisis inicial de las características basales, con valores de significación menores de 0,1, que fueron: el ancho de distribución eritrocitaria y el tratamiento crónico con un diurético ahorrador de potasio.

Figura 45. Modelo de regresión logística con las variables ADE, diurético ahorrador de potasio y SIE, y su influencia en el riesgo de reingreso.

Influencia en el riesgo de reingreso	B	Sig.	Exp(B)	I.C.95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Ancho de Distribución Eritrocitaria	0,66	0,36	1,94	0,46	8,11
Diurético ahorrador de potasio	0,85	0,23	2,34	0,58	9,39
Presencia de SIE	1,63	0,03	5,11	1,17	22,43
Constante	-2,32	0,00	0,09		

Figura 46. Modelo de regresión logística con las variables ADE, diurético ahorrador de potasio y SIE, y su influencia en el riesgo de desarrollar un evento de mal pronóstico.

Influencia en el mal pronóstico	B	Sig.	Exp(B)	I.C.95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Ancho de Distribución Eritrocitaria	0,57	0,42	1,78	0,44	7,20
Diurético ahorrador de potasio	0,64	0,34	1,90	0,51	7,17
Presencia de SIE	1,59	0,02	4,91	1,22	19,79
Constante	-1,88	0,00	0,15		

En definitiva, los resultados de los diferentes análisis multivariados realizados, sugieren que la presencia de síndrome intersticial influye negativamente en el pronóstico del paciente.

La presencia de SIE y el aumento de más de un 10% de la cifra de NT-proBNP son las únicas dos variables con diferencias relevantes en los análisis multivariantes, que orientan a una influencia de las mismas en el pronóstico:

- Para el riesgo de reingreso: el exponente B para SIE oscila entre 4,38 y 5,97 en los diferentes análisis realizados.
- Para la variable conjunta evento de mal pronóstico: el exponente B para SIE oscila entre 4,34 y 6,82 en función del resto de variables incluidas, con intervalos de confianza que no abarcan el 1 y niveles de p menores o iguales a 0,05. El aumento de los péptidos natriuréticos presenta un exponente B de 6,8, con diferencias relevantes en el caso de la variable conjunta de mal pronóstico, pero no en su influencia en los reingresos.

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES GENERALES

En el presente estudio, se evaluó la utilidad de la ecografía pulmonar como herramienta pronóstica, en el seguimiento de los enfermos con insuficiencia cardiaca crónica.

Para ello, se realizó una ecografía pulmonar a los pacientes que habían acudido de forma programada a la consulta rutinaria de seguimiento de insuficiencia cardiaca. Se trataba, por tanto, de individuos que, salvo excepciones, estaban asintomáticos o paucisintomáticos desde el punto de vista respiratorio en el momento en que se les realizó la ecografía pulmonar.

Se dividió a la muestra de pacientes en dos cohortes en función de los hallazgos de la ultrasonografía. A los enfermos que tenían un patrón ecográfico con predominio de líneas B bilaterales, se les diagnosticó de Síndrome Intersticial Ecográfico; que en el contexto de una insuficiencia cardiaca crónica es muy sugestivo de congestión pulmonar clínica o subclínica ^{54,72}. Se constituyeron así las dos cohortes a estudio: la de los pacientes con y sin síndrome intersticial.

El objetivo principal era averiguar si la ecografía pulmonar, realizada en pacientes estables, ayudaba a identificar a quienes tenían un peor pronóstico a medio plazo.

Con este fin, se realizó un seguimiento de las dos cohortes durante un periodo mínimo de seis meses, considerando como variables de evolución principales los reingresos, visitas a urgencias y muertes debidas a insuficiencia cardiaca.

Se observó que los reingresos por IC eran tres veces más frecuentes en los pacientes con síndrome intersticial que en los pacientes sin él. Además, los pacientes con SIE presentaban también una mayor incidencia de complicaciones de la IC (reingresos, visitas a urgencias o muertes), con un riesgo relativo de 2,8, con respecto al grupo sin SIE. Las diferencias resultaron relevantes desde el punto de vista clínico y significativas desde el punto de vista estadístico.

Estos hallazgos invitan a considerar a la ecografía pulmonar como una herramienta útil en el seguimiento de estos pacientes, permitiendo distinguir a aquéllos con mayor riesgo de descompensación a medio plazo.

DISCUSIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES:

1- ¿Se corresponden las características basales de los pacientes de la muestra con las características basales de los pacientes con insuficiencia cardiaca?

Depende de con qué publicación se comparen. Se adjunta en la figura 47 un resumen de los resultados de algunos estudios realizados en España, acerca de la epidemiología y las características de los pacientes con insuficiencia cardiaca ².

En diferentes artículos, el porcentaje de varones varía entre el 41 y 67 %, la edad media se sitúa entre los 66 y los 80 años, la cardiopatía isquémica afecta al 19-40% de los pacientes y el porcentaje de asma o EPOC oscila en torno al 27%. Los resultados de nuestro estudio para estas variables coinciden aproximadamente con los del resto de publicaciones revisadas siendo el 53,7% varones, de 79 años de edad media, con cardiopatía isquémica en un tercio de los casos y EPOC o asma en el 29,6%.

En otros aspectos, sí se encontraron diferencias importantes:

- Entre el 32 y el 61,7% de los pacientes tenían una FEVI preservada, en contraste con el 81,5% de nuestro estudio.
- Los factores de riesgo cardiovascular estaban presentes con más frecuencia en los individuos de nuestro estudio: el 94,4% tenían HTA (entre 54 y 84% en otros trabajos), el 53,7% diabetes mellitus (frente al 30-38%) y el 75,9% dislipemia (27-59% en otros estudios revisados).
- La mayoría de los pacientes que incluimos tenían fibrilación auricular (el 63%) lo que contrasta con los porcentajes de entre 31 y 49 % de otras publicaciones.

Figura 47. Características de los pacientes con insuficiencia cardiaca en España ²

Estudio	CARDIOPRES Rodríguez-Roca et al.	GALICAP Otero-Raviña et al.	EPISERVE González-Juanatey et al.	INCA Rivas-Otero et al.	BADAPIC Anguita-Sánchez et al.	IC en AP Galindo-Ortego et al.
n	847	1195	2249	2161	3909	3017
Ámbito	AP	AP	Cardiología, AP y MI.	Cardiología y AP.	Cardiología y AP.	AP
Varones	50,5%	48%	54%	55,6%	67%	41%
FEVI normal	37,2% FEVI> 50	61,4% FEVI>50	38% FEVI> 50	61,7% FEVI>40	32% FEVI>45	ND
Edad	73 (9,6)	76 (10)	72	71 (10)	66 (12)	80 (10)
HTA	84%	82%	76%	76%	54%	67%
DM	35%	31%	38%	35%	30%	30%
Dislipemia	59%	47%	50%	ND	35%	27%
Obesidad	34%	37%	64%*	ND	ND	27%
FA	42%	49%	46%	37%	29%	31%
EPOC	ND	28%	24%	22%	ND	26%
Cardio.isq.	30%	32%	39%	32%	41%	ND

Datos obtenidos del artículo Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Española Cardiol.* 2013 ². AP: Atención Primaria, DM: diabetes mellitus, FA: Fibrilación Auricular, HTA: Hipertensión Arterial, MI: Medicina Interna, N: tamaño muestral, ND: No disponible.

*El estudio EPISERVE definió obesidad como IMC> 25.

A la vista de los datos expuestos, no se puede afirmar que los pacientes incluidos en el trabajo de investigación de esta tesis doctoral tengan las mismas características basales que el conjunto global de pacientes con IC en España. Estas diferencias no son sorprendentes, puesto que el programa UMIPIC existe, precisamente, para realizar un manejo integral de pacientes diagnosticados de IC, pero también de otras comorbilidades; priorizándose la inclusión en el programa de enfermos con pluripatología no exclusivamente cardiológica ^{6,9}.

Figura 48. Características de los pacientes integrados en las UMIPIC de España ⁴.

Características	n = 258
Edad	81,7 (77-86)
Mujeres	51,9% (134)
HTA	226 (87,6%)
DM	115 (44%)
Dislipemia	129 (50%)
EPOC	64 (28%)
Cáncer	37 (14,3%)
Anemia	142 (55%)
Insuficiencia Renal	107 (41,5%)
Índice Barthel	95 (80-100)
Cardiopatía Hipertensiva	104 (40,3%)
Cardiopatía isquémica	57 (22,1%)
Fracción de eyección	52 (40-62)
FEVI < 35%	30 (13,4)
Fibrilación auricular	156 (60,5%)

La tabla de la izquierda recoge las características de los 258 pacientes incluidos en las 23 UMIPIC existentes en España. Los datos fueron obtenidos del estudio *Reducción de ingresos y visitas a Urgencias en pacientes frágiles con insuficiencia cardíaca: resultados del programa asistencial UMIPIC* ⁴.

Se observa que los factores de riesgo cardiovascular, la fibrilación auricular o la IC con FEVI preservada son más frecuentes que en el grupo general de pacientes con IC, de forma similar a lo observado en nuestro estudio.

2- ¿Se corresponden las características basales de los pacientes con síndrome intersticial ecográfico con las de los pacientes sin SIE?

Globalmente, las características basales no presentaron diferencias relevantes entre la cohorte con y sin SIE, como ya se comentó en el apartado de resultados, excepto para las siguientes variables:

- Ancho de distribución eritrocitaria: Los pacientes con SIE presentaron un ancho de distribución eritrocitaria mayor que los pacientes sin dicho síndrome (16% versus 14,7%, $p= 0,003$). No se han encontrado estudios previos en los que se comparase el ADE con la presencia de síndrome intersticial. En cambio, hay múltiples trabajos publicados acerca del valor pronóstico del ADE en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica⁸⁷⁻⁸⁹, por lo que no resulta incongruente que la cohorte con SIE, y por tanto con peor pronóstico, tenga un ADE más elevado. El mecanismo subyacente a la relación entre aumento del ADE y mal pronóstico no es del todo conocido. Algunos autores apuntan al estado proinflamatorio de la insuficiencia cardiaca crónica como responsable de la elevación del ADE, puesto que la inflamación inhibe la maduración eritrocitaria y acelera la migración de reticulocitos hacia la circulación periférica⁸⁹. Son precisos más estudios para esclarecer este punto, pero en todo caso, el valor pronóstico del ADE está ampliamente refrendado, no solo en pacientes con IC, sino también en la población general⁹⁰.

Estudios previos localizaron el punto de corte del ADE óptimo para distinguir a los pacientes con mayor riesgo de descompensación de IC en 15,4%⁸⁷. En nuestro estudio, el análisis con curvas ROC infirió un punto de corte de 15,75%. Los pacientes con un ADE igual o superior a esta cifra, presentaron un 50%

(8/16) de reingresos, frente al 26,3% (10/38) de los pacientes con ADE menor, sin alcanzar estas diferencias la significación estadística ($p= 0,09$).

- Tratamiento con diurético ahorrador de potasio: El porcentaje de pacientes que seguía un tratamiento con un antagonista del receptor de aldosterona, era casi el doble en la cohorte sin SIE que entre los enfermos con SIE (64% vs 34,5, $p= 0,03$). Dicho de otro modo, el 38,5% (10/26) de los pacientes que tomaban dicho fármaco presentaron SIE, frente al 67,8 % (19/28) de los que no lo tomaban. Se compararon las cifras de potasio sérico, de creatinina y de presión arterial entre los pacientes con y sin dicho tratamiento, sin encontrar diferencias de interés que pudiesen justificar el desequilibrio. Tampoco se identificaron diferencias en la fracción de eyección, estando en la mayoría de los pacientes preservada. Se objetivó, por tanto, que los pacientes que tomaban espironolactona presentaban SIE con menos frecuencia.

Hasta el momento, la espironolactona no ha demostrado mejorar el pronóstico vital de los pacientes con IC con FEVI preservada⁹¹ y no está todavía instaurada su recomendación en este tipo de pacientes⁹². Sin embargo, recientes investigaciones sugieren que sí podría ser útil en la IC con FEVI preservada, por varios motivos:

- Los diuréticos, al estimular la natriuresis, son eficaces para tratar la IC con FEVI preservada y mejoran los síntomas derivados de la congestión pulmonar, según datos de un reciente estudio publicado en *Circulation* por Shah y colaboradores⁹². Es importante precisar que en este artículo

se habla del papel de los diuréticos en general para el tratamiento sintomático de la retención de líquidos, pero no se especifica si esto también es así, en concreto, con los diuréticos ahorradores de potasio ⁹².

- Los diuréticos ahorradores de potasio podrían servir para disminuir la fibrosis intersticial miocárdica, regulando la síntesis de colágeno en la matriz extracelular ⁹². No obstante, actualmente los resultados de diferentes estudios sobre la influencia real de los antagonistas del receptor de aldosterona en la remodelación miocárdica son discordantes ^{91,93}.
- Podría disminuir el riesgo de reingresos por insuficiencia cardiaca descompensada. ^{91,94}. El ensayo clínico TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist*) ⁹¹, que incluyó más de 3000 pacientes con IC con FEVI conservada, randomizados a recibir espironolactona o placebo, no encontró diferencias significativas en el pronóstico de los pacientes con y sin el fármaco. Sin embargo, un análisis posterior de los 981 pacientes que habían sido incluidos no solo por cumplir criterios clínicos de IC sino por presentar también cifras de NT-proBNP elevadas, mostró que el grupo tratado con placebo tenía un 23,6% de eventos de mal pronóstico frente a un 15,9% en el grupo tratado con espironolactona, con diferencias estadísticamente significativas ^{91,94}. En oposición al TOPCAT, otro estudio, realizado a partir del registro español RICA (*Registro Nacional de Insuficiencia Cardiaca*), que incluía a más de 1200 pacientes, obtuvo como resultado un aumento de los ingresos y

complicaciones en el grupo tratado con espironolactona ⁹⁵. Así pues, los datos sobre la eficacia de este medicamento son contradictorios.

- En un estudio de 3400 pacientes el tratamiento con antagonistas del receptor de aldosterona mejoró discretamente la calidad de vida de los pacientes ⁹⁶:

Una hipótesis para explicar los resultados de nuestro estudio, es que el tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, ayudase a controlar la congestión pulmonar, explicándose así por qué los pacientes que no los recibían presentaban con mayor frecuencia síndrome intersticial. Cabe destacar, por otra parte, que cuando se comparó el pronóstico de los pacientes con y sin dicho tratamiento (independientemente de los resultados de la ecografía pulmonar), no se encontró ninguna diferencia.

En definitiva, no sabemos con certeza a qué se deben las diferencias observadas en la toma de espironolactona entre las dos cohortes. A día de hoy, la utilidad de la espironolactona en la IC con FEVI conservada continúa siendo controvertida ⁹¹⁻⁹⁵ y excede al propósito de esta tesis dilucidar cuál es su beneficio real.

- Sexo: Hubo un ligero predominio de varones en la cohorte con SIE, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Además, se vio que el 100% de los pacientes fumadores eran varones, por lo que se decidió hacer un estudio de posibles factores de confusión, comparando la incidencia de SIE entre los hombres no fumadores y las mujeres no fumadores, viéndose así que el predominio de SIE entre los varones desaparecía. A la vista de los resultados

anteriores, se puede sugerir que el vínculo entre el sexo masculino y un mayor riesgo de síndrome intersticial se debe a una relación espuria ⁸⁴, secundaria al tabaquismo, que en la muestra estudiada afecta únicamente a varones, y actúa como una variable de confusión. No obstante, el escaso tamaño muestral y el diseño del estudio no son los indicados para establecer relaciones de causalidad.

- Tabaquismo: los antecedentes de tabaquismo y el tabaquismo activo fueron más frecuentes en el grupo con síndrome intersticial, con un valor de p no significativo, aunque con cierta tendencia a la significación ($p = 0,09$). Por este motivo se incluyó en el análisis multivariable, en el que no se encontró influencia alguna del tabaquismo ni en el riesgo de reingresos por IC ni en el riesgo de desarrollar un evento de mal pronóstico.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS PRINCIPALES

1- Análisis de los reingresos por insuficiencia cardiaca.

En nuestro estudio, la frecuencia de reingresos por IC fue tres veces mayor entre los pacientes con síndrome intersticial ecográfico que en los que no lo tenían (48,3% versus 16%, $p=0,012$).

Consideramos que el reingreso secundario a descompensación de insuficiencia cardiaca es una variable adecuada para evaluar el pronóstico dado que no es una variable sujeta a la interpretación del investigador. Recordemos además que sólo se incluyeron los ingresos en los que el diagnóstico principal fue la descompensación. Es decir, la IC tenía que ser la enfermedad que motivase el ingreso, no una consecuencia de otra comorbilidad. Así, por ejemplo, uno de los pacientes, que fue sometido a una compleja cirugía abdominal, en cuyo postoperatorio desarrolló una descompensación de IC, no se incluyó como reingreso por IC, pues no fue ésta la culpable de la hospitalización.

El reingreso por IC es, por tanto, una variable de resultado clara, rigurosa y de indudable relevancia clínica. El riesgo de fallecimiento en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, es directamente proporcional a la duración y al número de reingresos por descompensación⁹⁷. La necesidad de ingreso es un indicador de progresión de la enfermedad y de mal pronóstico, razón por la cual es de vital importancia desarrollar nuevas estrategias para optimizar el seguimiento de los pacientes y prevenir los reingresos⁹⁸.

No es casualidad que todos los estudios publicados hasta la fecha sobre la utilidad pronóstica de la ecografía pulmonar hayan escogido los reingresos como una de sus variables de resultado principales.

Figura 49. Estudios sobre el valor pronóstico de la ecografía pulmonar en el seguimiento ambulatorio de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

Estudio	Seg. meses	n	SIE	Ingreso	% ingresos en cada cohorte	FEVI normal
Gargani et al ⁵⁴	6	100	40	14	32,5% vs 2%	26%
Gustafsson ⁶⁸	17	104	28	18	46% vs 16%	24%
Platz et al ⁶⁹	6	195	59	48	40,7% vs 17,6%*	47,7%
Cogliati et al ⁷⁵	3	149	60	27	No disponible**	63%***
Tojo et al ⁹⁹	9	54	29	14	48,3% vs 16%	81,5%

Seg: mediana de seguimiento expresada en meses; n: tamaño muestral.; SIE: número de pacientes con síndrome intersticial; Ingreso: número de pacientes que tuvieron al menos un ingreso por IC durante el periodo de seguimiento; % de ingresos en cada cohorte: porcentaje de ingresos en la cohorte afecta de SIE, en comparación con los pacientes sin SIE; FEVI normal: porcentaje de pacientes que tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal.

* En el artículo de Platz el porcentaje de reingresos está calculado para el tercio con más líneas B en comparación con los otros dos tercios.

** En el estudio de Cogliati no es posible calcular con los datos publicados el porcentaje de reingresos de cada cohorte. Los autores concluyeron que por cada área pulmonar con más de 3 líneas B, aumentaba el riesgo de reingreso un 24%.

*** En el estudio de Cogliati definieron como FEVI normal aquella mayor de un 40%, siendo la FEVI media de los pacientes de 47,7%.

En la figura 49 se recogen los resultados de las publicaciones existentes acerca del valor pronóstico de la ecografía en el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Cada estudio tiene un diseño diferente y cada uno establece el punto de corte de lo que considera síndrome intersticial en un límite distinto, por lo que las comparaciones entre los cinco deben hacerse con cautela.

Figura 50. Sistema de contaje de las líneas B y punto de corte para SIE.

Estudio	Técnica ecográfica	Área examinada	Definición de SIE
Gargani <i>et al</i> ⁵⁴	Contaje del nº de líneas B visualizadas en cada espacio intercostal.	Anterior y lateral de ambos hemitórax	> de 15 líneas B.
Gustafsson <i>et al</i> ⁶⁸	Contaje del nº de líneas B en cada área. Se consideraba positiva el área con 3 líneas B.	Anterior y posterior en ambos hemitórax, lateral derecho.	3 áreas con 3 líneas B cada una.
Platz <i>et al</i> ⁶⁹	Contaje del nº de líneas B de cada área. Se sumó el nº de líneas B y se dividió a la muestra en tercios según dicho valor.	4 áreas en cada hemitórax.	No establecen punto de corte. Analizan el pronóstico por tercios de líneas B.
Cogliati <i>et al</i>	Contaje del nº de líneas B en cada área. Se sumó 1 punto por cada área con 3 líneas B (se obtuvo un score entre 0 y 8 puntos).	4 áreas en cada hemitórax	No establecen punto de corte. Analizan el pronóstico de las diferentes puntuaciones.
Tojo <i>et al</i> ⁹⁹	Contaje del nº de líneas B en cada área. Se sumó 1 punto por cada área con < 3 líneas, 2 puntos por las de 3-5 líneas y 3 puntos para las áreas > 5 líneas.	Anterior, lateral y posterior de ambos hemitórax.	9 puntos.

Los cuatro primeros estudios de la tabla ya fueron descritos brevemente en el capítulo de la introducción, pero merecen algunas puntualizaciones:

El estudio de Gargani y colaboradores fue especialmente importante por ser el primero en evaluar la utilidad pronóstica de la ecografía pulmonar en el ámbito

ambulatorio (aunque hay que matizar que la ecografía no fue realizada en la consulta, sino justo antes del alta de un ingreso por insuficiencia cardiaca). Destacó por el valor predictivo negativo de su punto de corte de SIE, que era casi perfecto (98,3%). En contrapartida, su especificidad era menor. Los autores destacan que en un 27% de los pacientes con líneas B abundantes, el médico no escuchó crepitantes en la exploración⁵⁴, poniendo así de manifiesto la capacidad de la ecografía de detectar congestión pulmonar subclínica, imperceptible al diagnóstico tradicional. Quizás una desventaja de este estudio, es el gran número de espacios intercostales examinados, lo que podría retardar la realización de la técnica. En la práctica clínica habitual es imprescindible el aprovechamiento adecuado del tiempo, por lo que sería interesante analizar si se podrían obtener resultados similares examinando menos áreas.

El estudio de Gustafsson y colaboradores analizaba tan solo 5 áreas (3 en el hemitórax derecho y dos en el izquierdo), a pesar de lo cual obtuvo diferencias relevantes entre el porcentaje de reingresos de los pacientes con y sin SIE, similares a los encontrados en nuestra investigación y en el estudio de Platz y colaboradores. Es llamativo que solo tuvieran 18 ingresos durante el periodo de seguimiento. Desconocemos si disponían de un servicio especializado o de un hospital de día, en el que poder administrar tratamiento urgente y, eventualmente, reducir el número de ingresos.

El trabajo de Cogliati, al igual que el de Gargani, no está realizado estrictamente en el ámbito de consulta, ya que las ecografías fueron efectuadas el último día de un ingreso hospitalario por IC. Ésta puede ser una diferencia importante con respecto a nuestro estudio, en el que las ecografías se realizaron a pacientes estables. No

obstante, independientemente de algunas diferencias de método, el estudio de Cogliati mostró un riesgo aumentado de reingresos por IC y de fallecimientos por cualquier causa entre los pacientes que presentaban más líneas B (Hazard Ratio 3,62 para los pacientes con al menos un área afecta en cada hemitórax con respecto a los pacientes sin dicha afectación). Otro aspecto interesante de este artículo es que incluye una comparación de dos sistemas diferentes de contaje de las líneas B: contando las líneas B en 8 áreas pulmonares y contando las líneas B en 28 localizaciones distintas. No se encontraron diferencias entre ambos procedimientos⁷⁵.

Por último, el estudio de Platz destaca por su tamaño muestral, casi el doble que el de los anteriores, así como por haber encontrado diferencias de pronóstico importantes según el número de líneas B. En este trabajo, los autores no establecen un punto de corte a partir del cual el pronóstico empeora, sino que dividen a la muestra en tres grupos (de menor a mayor número de líneas B) y describen los resultados para cada uno. El tercio de pacientes con más líneas B presenta un riesgo de padecer el end-point primario (definido por ingresos por IC o muertes) 4 veces mayor que el tercio de pacientes con menos líneas B. De forma similar a lo descrito por Gargani, se vio que tan solo el 19% de los pacientes del grupo con más líneas B presentaban crepitantes en la exploración física⁶⁹.

2- Análisis de la variable conjunta de resultado: reingreso o visita a urgencias o fallecimiento por insuficiencia cardiaca (evento de mal pronóstico).

El 55,2% de los pacientes con SIE presentaron un evento de mal pronóstico, frente al 20% de los participantes sin SIE ($p = 0,008$), con un riesgo relativo de 2,8.

Estas diferencias son aún mayores si se compara a los pacientes con y sin líneas B. Dieciséis pacientes presentaban menos de 3 líneas B en todas las áreas (puntuación de 6 en nuestro sistema de contaje). El 12,5% de estos enfermos (2/16) desarrolló un evento de mal pronóstico, frente al 50% (19/38) de los pacientes que presentaban 3 o más líneas B en algún campo pulmonar ($p = 0,01$), lo que proporciona un riesgo relativo de 4 para los pacientes con líneas B.

De los 21 pacientes que acudieron a urgencias, 18 (85,7%) fueron ingresados. Este elevado porcentaje de ingreso puede deberse a que la unidad de manejo integral para pacientes con insuficiencia cardiaca dispone de consultas telefónicas, lo que pudo disminuir las urgencias por descompensaciones leves ⁴.

En nuestro caso el end-point secundario consistía en una variable conjunta de resultado que incluía los reingresos, visitas a urgencias o muertes, en todos los casos debidos a insuficiencia cardiaca. La mortalidad por otras causas también se describió en el apartado de resultados, pero no se incluyó en la variable final.

La comparación entre los diferentes estudios de la variable conjunta de resultado es compleja porque no en todos se utilizan los mismos end-points.

Los trabajos de Gargani, Gustafsson y Cogliati definieron una única variable de resultado, consistente en reingreso por IC o muerte. En el primero hubo 4 fallecimientos, en el segundo 14 y en el último 11. No se recogieron las visitas a urgencias por IC.

El estudio de Platz consideró como objetivo primario la muerte de cualquier causa o el reingreso por IC. Hubo 15 muertes. El objetivo secundario incluía, además de las anteriores, las visitas a urgencias, que solo ocurrieron en 9 pacientes.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS SECUNDARIOS.

Los resultados de los objetivos secundarios ya fueron descritos en el capítulo correspondiente. Algunos de ellos se revisan a continuación por merecer un comentario más específico.

1) Utilidad pronóstica de los péptidos natriuréticos:

Desde hace años, múltiples estudios han ratificado la utilidad de los péptidos natriuréticos en el diagnóstico diferencial de la disnea en urgencias, mostrando niveles significativamente más elevados los pacientes con disnea de origen cardiológico que aquéllos con disnea de otras causas, siendo por ello muy útiles en la insuficiencia cardiaca aguda^{30,100,101}. Tanto es así que ya están incluidos en el algoritmo diagnóstico de insuficiencia cardiaca recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología¹.

Su valor pronóstico también ha sido respaldado por algunos estudios, realizados en el contexto de la descompensación aguda de insuficiencia cardiaca. En 2011 se publicó el primer estudio multicéntrico con más de 7000 pacientes, que comparaba la utilidad del BNP medido el primer y el último día de un ingreso por descompensación de IC. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante un año tras el alta, recogiendo como variable de resultado las muertes y los reingresos por IC. Tanto el BNP al ingreso como el BNP al alta, estaban más elevados en los pacientes que posteriormente desarrollaron alguno de los eventos de mal pronóstico. En este estudio, la cifra de BNP prealta, fue la variable más útil para estimar el mal pronóstico al año¹⁰².

Otros trabajos, sugieren que el aumento porcentual de los péptidos natriuréticos en las sucesivas consultas predice mejor las descompensaciones de insuficiencia cardiaca que el valor absoluto de BNP en un momento dado ^{31,32}. Así, por ejemplo, el estudio de Medina y colaboradores publicado en *Clinical Biochemistry*, tras medir el BNP a pacientes que acudían de forma programada a la consulta de IC, concluyó que un incremento mayor del 29% en la cifra de BNP en 3 meses, identificaba con una sensibilidad de 0,80 y una especificidad de 0,79 a los pacientes con mayor riesgo de descompensación. Este estudio, es de especial interés por ser de los pocos que incluyen una mayoría (68,2%) de pacientes con IC con fracción de eyección preservada, aunque tiene como principal limitación que se trata de un estudio retrospectivo ³². En el artículo de Di Somma y colaboradores, también se pone de manifiesto que los cambios porcentuales del BNP podrían ser más importantes que un valor puntual del mismo, aunque en este caso, ponen el límite para estimar un peor pronóstico en un 4% en lugar de un 29% ³¹.

En nuestro estudio, no se encontraron diferencias en la mediana de NT-proBNP entre los pacientes con y sin síndrome intersticial (1929 vs 1532 pg/ml, p= 0,44).

Se calculó, en los 42 pacientes en que estaba disponible un valor previo de NT-proBNP (medido en los 2-3 meses anteriores a la realización de la ecografía pulmonar), el aumento porcentual del mismo, considerando un incremento significativo aquel mayor del 10%, sin observarse tampoco diferencias entre la cohorte con y sin SIE (48% vs 35,3%, p= 0,41). Dado que en la bibliografía revisada no hay acuerdo sobre el punto de corte óptimo a partir del cual el incremento porcentual de los péptidos natriuréticos es importante, se realizó el mismo cálculo

estableciendo como punto de corte distintos porcentajes, sin obtener diferencias relevantes con ninguno de ellos.

A continuación, se analizaron las cifras de NT-proBNP de los pacientes según su pronóstico, en lugar de según la presencia o ausencia de SIE, y aquí sí se encontraron diferencias dignas de mención:

- De los 18 pacientes que presentaban un incremento del NT-proBNP, 10 de ellos reingresaron (55,6%), frente al 29,2% (7/24) de reingresos entre los pacientes sin aumento de NT-proBNP, con una $p= 0,085$, que si bien no alcanza la significación estadística, sí podría indicar una tendencia a la significación.
- Las diferencias para la variable de resultado de evento de mal pronóstico fueron aún mayores: el 66,7% (12/18) de los pacientes con aumento del NT-proBNP presentaron un evento de mal pronóstico, frente al 33,3% (8/24) de los que no tenían aumento de NT-proBNP, con una $p= 0,032$.

En el diseño inicial del estudio se había decidido incluir el NT-proBNP en el modelo logístico binario, por ser su uso ampliamente extendido en la práctica clínica habitual.

Se comprobó que, efectivamente, el péptido natriurético (sobre todo su aumento porcentual en el tiempo, más que su valor absoluto en un momento dado), sí añade información pronóstica en nuestro estudio, como se deduce de las diferencias significativas en el número de eventos finales tanto analizándolo individualmente, como al hacerlo en el modelo logístico binario. En este modelo, de las variables estudiadas, solo la presencia de SIE y el aumento del NT-proBNP ejercen una influencia relevante en el pronóstico de los pacientes (ver figura 44).

No es fácil explicar la falta de correlación entre la presencia de SIE y un aumento de NT-proBNP. Puesto que ambos se vinculan a un peor pronóstico, sería de esperar que los enfermos con síndrome intersticial presentasen cifras o incrementos de NT-proBNP mayores que los pacientes sin SIE. Esto no se ha podido demostrar en nuestro estudio. Si bien tanto la mediana como el aumento porcentual del péptido natriurético son superiores en la cohorte con SIE, las diferencias no alcanzan la significación estadística.

La ausencia de resultados concluyentes con respecto a la relación entre el NT-BNP y el SIE podría ser debida a que el 81,5% de los pacientes tenían IC con FE preservada que, como ya se ha descrito en estudios previos, tiende a presentar niveles más bajos de NT-BNP que la IC con FE disminuida ^{92,103}

Por otra parte, sólo 42 de los 54 pacientes de la muestra disponían de mediciones seriadas de NT-proBNP en las fechas requeridas, por lo que la muestra es muy pequeña para poder aventurar un motivo que explique la falta de correlación. Son precisos más estudios que ahonden en la relación entre los péptidos natriuréticos y el síndrome intersticial, así como en sus variaciones entre los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada y disminuida.

2) Utilidad pronóstica de la escala NYHA.

Únicamente resaltar en este apartado, que no había diferencias relevantes entre la clasificación NYHA de los pacientes con y sin síndrome intersticial ecográfico. Esto es importante pues, obviamente, los pacientes con una puntuación NYHA más avanzada presentan peor pronóstico, y de haber coincidido los pacientes con SIE con los pacientes con una NYHA peor, la utilidad práctica de realizar la ecografía pulmonar sería muy reducida.

Esto no fue así y los diferentes estadios de la clasificación se encontraban repartidos de forma homogénea entre las cohortes con y sin SIE. Además, probablemente debido a los criterios de exclusión de la UMIPIC, la mayoría de los pacientes de la muestra presentaban una puntuación Barthel compatible con dependencia escasa o independencia y una puntuación NYHA de II.

Al analizar el pronóstico en función de la NYHA, se encontró que los pacientes en NYHA III tenían más riesgo de reingreso que aquéllos en NYHA I (46,7% vs 25%), sin diferencias estadísticamente significativas.

No se encontró ninguna diferencia entre la mediana de puntuación de Barthel entre los pacientes con mejor y peor pronóstico. De nuevo, es probable que la ausencia de diferencias se deba a que la puntuación Barthel era similar en todos los pacientes de la muestra.

3) **Diagnóstico clínico versus ecográfico:**

Uno de los objetivos secundarios del estudio, era comparar el diagnóstico tradicional (realizado por el clínico, basándose en los antecedentes, anamnesis, exploración física y resultados analíticos del paciente) con el ecográfico.

Se encontró que el 54,5% de los pacientes diagnosticados de descompensación por el método tradicional, reingresaron durante el periodo de seguimiento y el 63,6% desarrollaron algún evento de mal pronóstico, frente a un 27,9% de reingresos y un 30,2% de complicaciones en el grupo de pacientes sin juicio clínico de descompensación, con unos valores de significación respectivos de 0,15 y 0,08.

Como quedó reflejado en la figura 37, la especificidad del diagnóstico tradicional fue excelente, tanto para los reingresos como para la variable de resultado conjunta (especificidades de 0,86 y 0,91 respectivas). En cambio, la sensibilidad del diagnóstico tradicional fue bastante menor que la de la ecografía: 0,33 versus 0,78 para el reingreso y 0,38 versus 0,73 para el evento de mal pronóstico.

Esta división entre el diagnóstico clásico y el ecográfico es artificial., pero dado que se trataba de una primera aproximación al estudio de la utilidad pronóstica de la ecografía, se juzgó más conveniente analizar su rendimiento por separado. Por este motivo, la prueba la realizó un médico “ciego” a los antecedentes, exploración física, resultados analíticos y tratamiento del paciente; con el fin de estar así evaluando ciertamente el valor de los ultrasonidos. Asimismo, el pronóstico se analizó solo en función de los resultados ecográficos. Sin

embargo, en la práctica clínica habitual, lo lógico es utilizar la ecografía como un complemento al resto de la información y nunca como un sustituto del juicio clínico del médico. Sería interesante realizar un estudio en el que comparar el pronóstico de pacientes sometidos a un seguimiento tradicional con aquéllos en los que además de los protocolos habituales, se realizasen ecografías pulmonares. En otras palabras, ¿disponer en tiempo real, de una ecografía pulmonar con muchas o pocas líneas B modificaría la actitud terapéutica del médico? Este aspecto no fue abordado en nuestro estudio ni en ninguno de los otros cuatro trabajos realizados en el ámbito ambulatorio de los que tenemos conocimiento^{54,68,69}.

LIMITACIONES

1) **Limitaciones metodológicas:**

Relativas a la ecografía pulmonar:

Las ecografías fueron realizadas por dos médicos que, aunque no eran radiólogos, estaban entrenados en la técnica de ecografía pulmonar^{39,41}. Los vídeos de las ecografías no fueron revisados por un especialista de radiología. Tampoco fueron sometidos al dictamen independiente de varias personas para evaluar la variabilidad inter-observador. En consecuencia, no es posible descartar errores en la interpretación de las imágenes.

No obstante, múltiples estudios avalan la capacidad de los clínicos de realizar e interpretar adecuadamente ecografías a pie de cama en general¹⁰⁴⁻¹⁰⁸ y pulmonares en particular, con una curva de aprendizaje especialmente rápida para estas últimas^{41,47}.

Una crítica habitual a la ecografía pulmonar es su falta de objetividad. Algunos investigadores sostienen que según la sonda que se use y cómo se cuenten las líneas B, se pueden obtener resultados muy heterogéneos^{109,110}. Otros autores, critican el hecho de utilizar para el diagnóstico un artefacto y no una imagen anatómica real^{109,111}. Tanto en nuestro estudio como en los demás trabajos que hemos tenido la oportunidad de leer, se ha intentado reducir al mínimo las posibilidades de libre interpretación de las imágenes. Por otra parte, los estudios de concordancia, muestran una variabilidad mucho mayor en la apreciación correcta de la presencia o ausencia de edema maleolar o de ingurgitación yugular (métodos profundamente arraigados de diagnóstico), que en la cuantificación de las líneas B ecográficas.

Así, la concordancia tanto intra como interobservador de la ultrasonografía pulmonar es muy alta, con coeficientes kappa en diferentes estudios que oscilan entre 0,87 y 0,94 interobservador^{39,41}.

Estos índices de concordancia mayores de 0,80 no son fáciles de encontrar en muchas de las pruebas diagnósticas de uso habitual en la práctica clínica. Como ejemplo de ello, se muestra la siguiente tabla extraída del artículo de Kataoka y colaboradores en la que se compara la correlación interobservador de la exploración física, la radiografía simple de tórax y la ecografía¹⁷.

Figura 51. Variabilidad interobservador de diferentes pruebas en el diagnóstico de descompensación de insuficiencia cardiaca.

Observador A	Observador B		Variabilidad	
	Presente	Ausente	Acuerdo	Kappa
Crepitantes				
- Presentes	29	3	85%	0,697
- Ausentes	6	22		
Ingurgitación yugular				
- Presente	14	6	72%	0,400
- Ausente	11	29		
Edema periférico				
- Presente	17	5	81%	0,609
- Ausente	6	32		
Edema pulmonar en la radiografía de tórax				
- Presente	19	7	73%	0,462
- Ausente	9	25		
Derrame pleural en la radiografía de tórax				
- Presente	21	5	88%	0,759
- Ausente	2	32		
Derrame pleural por ecografía				
- Presente	53	1	95%	0,700
- Ausente	2	4		

(Datos obtenidos del artículo The Role of Thoracic Ultrasonography for Evaluation of Patients With Decompensated Chronic Heart Failure¹⁷).

Nótese también que el tamaño de la muestra era de 60 pacientes, lo que permite hacernos una idea de la sensibilidad y especificidad de cada técnica.

En cualquier caso, es innegable que la calidad de nuestro estudio, sería mayor de haber medido la concordancia y de haber utilizado un sistema de control de la validez de criterio de la ecografía pulmonar ⁸⁶.

Otra limitación del estudio es que la ecografía no se comparó con otra prueba de imagen. No se realizó, por ejemplo, una radiografía pulmonar coincidiendo con la fecha de la ecografía. De esta forma, no es posible saber si la información pronóstica que aportó la ecografía hubiese sido la misma con otra técnica de imagen. Sin embargo, la bibliografía revisada sugiere que la realización de radiografías simples de tórax seriadas en las consultas, no añade información relevante en los pacientes estables ^{15,70}, siendo sobre todo útil para descartar causas de disnea aguda diferentes a la IC, más que para confirmarla¹. Así, en la práctica clínica habitual, no está indicada la realización de radiografías en pacientes asintomáticos para su seguimiento de IC ¹.

En nuestra investigación, se relaciona la presencia de síndrome intersticial ecográfico con un mayor riesgo de descompensación de insuficiencia cardiaca a medio plazo, pero no hay que olvidar que el patrón ecográfico de líneas B no es patognomónico de la insuficiencia cardiaca descompensada, pudiendo verse también en el síndrome de distrés respiratorio, en la fibrosis pulmonar idiopática o vinculada a conectivopatías y, en escasa cuantía, en bases pulmonares de ancianos sanos, lo que podría haber dado lugar a falsos positivos ^{23,24,112}. Resulta apropiado indicar que ningún paciente de la muestra tenía antecedentes conocidos de fibrosis pulmonar.

La definición de síndrome intersticial:

La descripción de SIE consistente en un *patrón ecográfico con múltiples líneas B bilaterales*, no deja de estar sujeta a interpretaciones variadas ³⁵. Estableciendo un sistema de puntuación cuantificable de forma objetiva, se ha intentado reducir al mínimo las dudas sobre a partir de cuántas líneas B hablamos de *múltiples*.

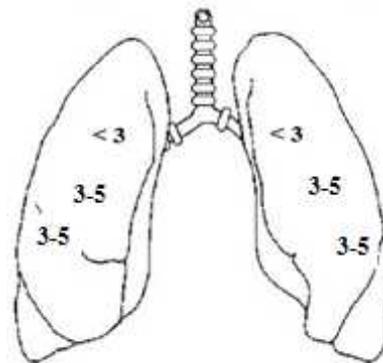
Se escogió como punto de corte para definir SIE, la puntuación igual o mayor a nueve puntos, con afectación bilateral. ¿Podría haberse elegido otro límite para definir síndrome intersticial? La pertinencia de este punto de corte es discutible.

Dado que no existe un criterio estandarizado sobre el número mínimo de líneas B que debe presentar un enfermo para considerar que padece un síndrome intersticial ecográfico³⁵, se ensayaron varios sistemas de clasificación.

El primero que se utilizó fue el descrito por Pivetta y colaboradores, publicado en la revista *Chest* en 2015. Se escogió esta publicación porque a día de hoy es la que más pacientes incluye, con un total de 1005 pacientes. Los autores analizaron tres áreas pulmonares en cada hemitórax, considerando que la ecografía era diagnóstica de síndrome intersticial si presentaba, al menos, tres o más líneas B en dos áreas de cada hemitórax ⁴¹. Es nuestro estudio, esto se correspondería con tener al menos 10 puntos, con afectación bilateral.

Figura 52 Esquema representativo de los criterios de definición de SIE por Pivetta y colaboradores.

(Número mínimo de líneas B necesario para diagnosticar un síndrome intersticial ecográfico)



Se realizó el mismo cálculo, agrupando a los pacientes según otras puntuaciones: 7, 8, 9, 11 y 12 puntos. Se observó que, cuando menor era el valor escogido como punto de corte, menor era la especificidad y cuando mayor, menor la sensibilidad. En nuestro estudio nueve puntos es el valor que discierne mejor qué pacientes están en riesgo de tener un mal pronóstico a medio plazo, obteniendo el balance más óptimo de sensibilidad y especificidad.

La ecografía pulmonar es una técnica sencilla e inocua, que puede realizarse rápidamente como complemento o prolongación de la exploración física habitual^{72,107}. Como tal, se plantea su uso de forma conjunta con otras pruebas con el objetivo final de mejorar la actitud terapéutica y, por ende, el pronóstico de los pacientes. Una posible aplicación práctica de los resultados de esta tesis, nos llevaría a reevaluar más frecuentemente en la consulta de IC a los pacientes con SIE⁷² (actitud ya propuesta por Miglioranza y colaboradores en su artículo *Lung Ultrasound for the Evaluation of Pulmonary Congestion in Outpatients*). En este contexto, se ha preferido priorizar la sensibilidad y el valor predictivo negativo, sobre la especificidad, entendiendo que el beneficio de hacer un seguimiento estrecho de todos los pacientes con un riesgo mayor de descompensación es más importante que el perjuicio de citar en la consulta a un paciente con más frecuencia de la que quizá necesitaba.

Por todas estas razones se escogió el límite de nueve puntos. Naturalmente, según el contexto clínico y la intención con la que se use la prueba, se podrían considerar puntos de corte más o menos restrictivos, para lo que haría falta realizar otros estudios.

Tamaño muestral y reclutamiento:

La limitación más importante del estudio es el pequeño tamaño muestral. A pesar de las diferencias relevantes observadas, la lectura de las mismas debe ser cautelosa, sin olvidar en ningún momento que se trata de una muestra de 54 pacientes.

La selección de pacientes no fue estrictamente consecutiva, debido a que solo pudieron incluirse pacientes los días en los que estaban presentes médicos entrenados en la realización de ecografía pulmonar. Aunque la selección no fue consecutiva, sí fue aleatoria, ya que la ecografía no se realizaba en días fijos y no era conocida por los clínicos. Este mismo procedimiento con selección de pacientes “por oportunidad”, no consecutivos pero aleatorios, se ha utilizado en varios estudios previos publicados ^{41,69}.

Variables escogidas:

Cuando analizamos las variables obtenidas, pensamos que su comparación con otros datos clínicos como la presencia de edemas, los datos de la auscultación pulmonar o la saturación arterial de O₂, nos hubieran permitido establecer una relación entre estos hallazgos clínicos y los encontrados en la ecografía. La relación se estableció con una variable dicotómica, la actitud terapéutica del clínico que atendió al paciente: ¿incrementó el médico el tratamiento para la insuficiencia cardíaca descompensada tras evaluar al paciente en la consulta? Se asumió que si el clínico había aumentado dicha terapia, es que consideraba que el paciente se encontraba descompensado y en caso contrario, que se encontraba estable. Sin embargo, esta asunción no es exacta. No es lo mismo preguntarle al médico si cree que el paciente está descompensado, que preguntarle si cree que debe aumentar el tratamiento, pues esta última decisión depende

de otros factores como la tolerancia a los efectos secundarios, la función renal, la conciliación de fármacos o la voluntad del paciente.

Es conveniente tener en cuenta este matiz a la hora de analizar los resultados, en particular los de la figura 37, correspondiente a la comparación entre valoración clínica y ecográfica, donde se encontró que la especificidad del diagnóstico clínico tradicional era mayor que la de la ecografía, pero con una sensibilidad menor.

Otro parámetro que no se consideró y que podría haber sido de interés, es la fecha inicial de inclusión del paciente en la UMIPIC. Disponer de este dato, habría servido para valorar si la prevalencia de SIE era similar o no entre los pacientes que llevaban más y menos tiempo en seguimiento en una unidad especializada.

2- Limitaciones relativas a la validez externa.

Como se ha comentado previamente, el estudio se realizó en una Unidad de Manejo Integral de Insuficiencia Cardíaca. Para formar parte de este programa asistencial, los enfermos deben cumplir unos criterios determinados, ya descritos en el apartado de material y método.

Los pacientes atendidos en la UMIPIC no son un reflejo perfecto de la variedad de perfiles clínicos de insuficiencia cardíaca en la población general, dado que se excluye a aquellos que tienen una situación física, cognitiva o social que les imposibilite acudir a revisión en las consultas. Este criterio de exclusión probablemente deja fuera a pacientes con situación basal muy mala. Tampoco se incorpora a enfermos que precisan un seguimiento estrecho por parte de Cardiología, como los que están en lista de espera de trasplante cardíaco o de sustitución valvular⁴.

No se omitieron pacientes por ningún motivo que no formase parte de los criterios de exclusión del programa: ni por edad, ni según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ni en función de si padecían o no otra comorbilidad. Por tanto, la muestra escogida es posiblemente representativa de los enfermos de las consultas de Medicina Interna; pero hay que ser prudente a la hora de extrapolar los resultados a otros grupos poblacionales.

Así mismo, hay que explicar que el estudio es unicéntrico, lo que inevitablemente pone en cuestión la validez externa del mismo.

FORTALEZAS Y APORTACIONES DEL ESTUDIO.

1- Ventajas de la ecografía pulmonar:

La ecografía pulmonar es fácil de aprender, rápida de realizar, no tiene problemas técnicos para su realización, puede hacerse a pie de cama con un ecógrafo de bolsillo, es inocua para el paciente y permite obtener una imagen en tiempo real.

En nuestro estudio fue posible obtener imágenes adecuadas de todos los pacientes, lo que coincide con los resultados obtenidos en trabajos previos, con porcentajes de viabilidad de la prueba o “feasibility” del 100% ^{41,72}.

2- Ventajas de la muestra estudiada:

El 81,5% de los pacientes de la muestra padecían insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Esto es importante porque la mayoría de los estudios realizados sobre el uso de la ecografía pulmonar incluyen exclusiva o principalmente pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida.

Cada vez es mayor la evidencia que sostiene que hay una patogenia diferente para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y disminuida, y que también debe ser diferente, en algunos aspectos, su seguimiento y terapéutica⁹². Creemos que es importante realizar estudios que incluyan a pacientes con FEVI preservada, que además son los que predominan en las consultas de Medicina Interna.

3- Detección de la congestión pulmonar subclínica

En nuestra opinión, la máxima aportación de la ecografía pulmonar al seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca, se debe a su capacidad para detectar estadios precoces de congestión pulmonar.

Los síntomas respiratorios, derivados de la congestión pulmonar, son la primera causa de hospitalización de los pacientes con insuficiencia cardiaca ⁷¹. En la cascada de fenómenos que conducen a la congestión, se distinguen, por orden de aparición, varias fases⁵⁴:

- 1ª) Congestión hemodinámica, en la que la presión de llenado del ventrículo izquierdo aumenta.
- 2ª) Congestión pulmonar, en la que el aumento de presiones provoca un escape progresivo de líquido hacia el espacio intersticial.
- 3ª) Congestión clínica, en la que como consecuencia del edema intersticial y alveolar empiezan los síntomas respiratorios.

Diversos estudios han comprobado que días e incluso semanas antes de la aparición de síntomas, ya existen signos de congestión pulmonar ^{13,71}, visibles por ecografía ^{15,72}. En otras palabras, la ecografía pulmonar permite detectar la congestión pulmonar subclínica, incipiente, antes de que el paciente desarrolle los síntomas de descompensación.

Lo que hemos llamado síndrome intersticial ecográfico, no es otra cosa que la imagen ecográfica correspondiente a la fase de congestión pulmonar.

No es extraño, por tanto, que en nuestro estudio los pacientes con síndrome intersticial ecográfico tuvieran peor pronóstico, pues eran pacientes en cuya ecografía ya se *veía* la segunda fase de la congestión.

Lograr identificar a los pacientes con congestión pulmonar, abre una ventana de tiempo muy valiosa en la que iniciar un tratamiento precoz puede impedir el desarrollo de una descompensación clínica⁷².

APLICACIÓN PRÁCTICA Y ESTUDIOS FUTUROS.

Los pacientes con síndrome intersticial presentan peor pronóstico a medio plazo. El SIE denota la presencia de congestión pulmonar, que es la principal causa de ingreso de los pacientes con IC.

El uso de la ecografía pulmonar, como un complemento de la exploración física en la consulta, puede ser útil para detectar fases incipientes de descompensación de insuficiencia cardiaca, ayudando a optimizar el tratamiento y a organizar mejor las sucesivas revisiones, citando con más asiduidad a los pacientes con síndrome intersticial.

Creemos que la implementación de la ecografía en las consultas puede ayudar a mejorar el pronóstico de los pacientes. Antes de confirmar, con rigor científico, esta convicción, son necesarios más estudios.

Nos parece especialmente importante comparar en un estudio amplio, si los pacientes seguidos con el apoyo ecográfico presentan o no un descenso en el número de reingresos y a partir de cuántas líneas B estaría justificado, por ejemplo, aumentar un

tratamiento diurético aún en ausencia de síntomas. También habría que explorar la relación entre los péptidos natriuréticos y la presencia de SIE en los pacientes con y sin disminución de la fracción de eyección ventricular.

El uso de la ecografía pulmonar todavía no está extendido fuera de los servicios de Medicina Intensiva, por lo que aún queda mucho por estudiar de sus posibles usos en pacientes estables.

Revisada la bibliografía médica, se han publicado pocos artículos hasta el momento en los que se evalúe el uso de la ecografía en el ámbito ambulatorio^{72,73,75,99,113}, de ahí la relevancia de los resultados obtenidos.

Es necesario realizar estudios complementarios, con un mayor número de pacientes, para poder concluir acerca de la utilidad, la precisión y la relación coste/efectividad de la técnica evaluada.

CONCLUSIONES

- La ecografía pulmonar es una técnica útil para diagnosticar fases precoces de congestión pulmonar gracias a la identificación de un patrón ecográfico con predominio de líneas B bilaterales, llamado síndrome intersticial.
- El síndrome intersticial ecográfico antecede a la aparición de los síntomas respiratorios de descompensación de insuficiencia cardiaca.
- En nuestro estudio, los pacientes con síndrome intersticial ecográfico presentaron a los seis meses, una frecuencia de reingresos significativamente mayor que la de los pacientes sin síndrome intersticial. El porcentaje de muertes y de visitas a urgencias por IC durante el periodo de seguimiento también fue mayor en la cohorte con síndrome intersticial.
- En definitiva, la ecografía pulmonar, realizada a pacientes asintomáticos con antecedentes conocidos de insuficiencia cardiaca crónica, es capaz de detectar de forma precoz qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar complicaciones a medio plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016:1-85. doi:10.1002/ejhf.592.
2. Sagayo-Silva, Inés; García- López, Fernando; Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Española Cardiol.* 2013;66(8):649-656. doi:10.1016/j.recesp.2011.12.023.
3. INE. Proyección de la Población de España 2014-2064: Notas de prensa. *Inst Nac Estadística.* 2014:1-9.
4. Cerqueiro JM, González-Franco A, Montero-Pérez-Barquero M, et al. Reducción de ingresos y visitas a Urgencias en pacientes frágiles con insuficiencia cardíaca: resultados del programa asistencial UMIPIC. *Rev Clin Esp.* 2016;216(1):8-14. doi:10.1016/j.rce.2015.07.006.
5. Cerqueiro, J. M; Terrón, F; Abeledo C et al. Resultados asistenciales de una consulta monográfica para pacientes con insuficiencia cardiaca. Estudio de

- cohortes. *Galicia Clínica*. 2010;71(3):103-110.
6. Grupo de IC y de FA de la Sociedad Española de Medicina Interna. Unidades de Medicina Interna para insuficiencia cardiaca. Proyecto UMIPIC. *SEMI*. 2011.
 7. Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *JAC*. 2013;62(16):e147-e239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
 8. Jonh J.V. McMurray, Stamatis Adamopoulos SDA. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012;1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
 9. Sociedad Española de Cardiología. Unidades de Insuficiencia Cardiaca. Estándar de Calidad SEC. 2015:1-24.
 10. Enjuanes C, Lupo J, Badosa N. Transitions of Care Between Acute and Chronic Heart Failure : Critical Steps in the Design of a Multidisciplinary Care Model for the Prevention of Repeat Hospital Admissions. *Rev Española Cardiol*. 2016;(x):1-11.
 11. Vedel I, Khanassov V. Transitional Care for Patients With Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2015;13. doi:10.1370/afm.1844.
 12. García MJ. Diagnóstico y guía terapéutica de la insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Española Cardiol*. 2003;56(4):396-406.
 13. Ronco C, Maisel A. Volume overload and cardiorenal syndromes. *Congest Hear Fail*. 2010;16(SUPPL. 1):1-6. doi:10.1111/j.1751-7133.2010.00167.x.

14. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: A clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(3):356-363. doi:10.1016/j.echo.2005.05.019.
15. Ricci F, Aquilani R, Radico F, et al. Role and importance of ultrasound lung comets in acute cardiac care. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care.* 2014. doi:10.1177/2048872614553166.
16. Foy D. Heart Failure. *J Contin Educ Nurs.* 2007;38(5):198-199.
17. Kataoka H, Takada S. The role of thoracic ultrasonography for evaluation of patients with decompensated chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1638-1646.
18. Castellanos, R; Lobo, L, Gonzalez S. Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, muerte súbita. Un razonamiento integrado. *Rev la Fed Argentina Cardiol.* 2007;36(3):125-129.
19. Jhund PS, McMurray JJ V. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart.* 2016:heartjnl-2014-306775. doi:10.1136/heartjnl-2014-306775.
20. Braunwald E. The pathogenesis of congestive heart failure: then and now. *Medicine (Baltimore).* 1991;70(1):68-80.
21. Cardinale L. Effectiveness of chest radiography, lung ultrasound and thoracic computed tomography in the diagnosis of congestive heart failure. *World J Radiol.* 2014;6(6):230. doi:10.4329/wjr.v6.i6.230.
22. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J.

- Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. doi:10.1148/radiol.2462070712.
23. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2012;(2):390-395. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201072.
 24. Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, et al. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders - preliminary results. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R134. doi:10.1186/ar3446.
 25. Colmenero M, García-Delgado M, Navarrete I, López-Milena G. Utilidad de la ecografía pulmonar en la unidad de medicina intensiva. *Med Intensiva*. 2010;34(9):620-628. doi:10.1016/j.medin.2010.04.004.
 26. Soldati G, Giunta V, Sher S, Melosi F, Dini C. “ Synthetic” Comets: A New Look at Lung Sonography. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(11):1762-1770. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2011.05.024.
 27. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. PART II: New insights into the epidemiology and pathophysiology of Heart Failure. *Jacc*. 1993;22(4):6A-13A.
 28. Mckee, P; Castelli, W, McNamara P et al. The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285(26):1441-1446.
 29. Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *JAMA*. 1997;277(21):1712-1719. doi:10.1001/jama.277.21.1712.
 30. Stokes NR, Dietz BW, Liang JJ. Cardiopulmonary laboratory biomarkers in the

- evaluation of acute dyspnea. *Open access Emerg Med.* 2016;35-45.
31. Di Somma S, Marino R, Zampini G, et al. Predictive value for death and rehospitalization of 30-day postdischarge B-type natriuretic peptide (BNP) in elderly patients with heart failure. Sub-analysis of Italian RED Study. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(3):507-513. doi:10.1515/cclm-2013-0927.
 32. Medina L, Del Rey JM, Escobar C, et al. Importance of Bnp changes during the follow-up in elderly outpatients with heart failure. *Clin Biochem.* 2014;47(12):1010-1014. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.04.010.
 33. Anderson KL, Jenq KY, Fields JM, Panebianco NL, Dean AJ. Diagnosing heart failure among acutely dyspneic patients with cardiac, inferior vena cava, and lung ultrasonography. *Am J Emerg Med.* 2013;31(8):1208-1214. doi:10.1016/j.ajem.2013.05.007.
 34. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A, Barre O. The comet-tail artefact: an ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1640-1646. doi:10.1164/ajrccm.156.5.96-07096.
 35. Ang S-H, Andrus P. Lung Ultrasound in the Management of Acute Decompensated Heart Failure. *Curr Cardiol Rev.* 2012;8(2):123-136. doi:10.2174/157340312801784907.
 36. Kajimoto K, Madeen K, Nakayama T, Tsudo H, Kuroda T, Abe T. Rapid evaluation by lung-cardiac-inferior vena cava (LCI) integrated ultrasound for differentiating heart failure from pulmonary disease as the cause of acute dyspnea in the emergency setting. *Cardiovasc Ultrasound.* 2012;10(1):49. doi:10.1186/1476-7120-10-49.

37. Lichtenstein D A. BLUE-Protocol and FALLS-Protocol. *CHEST J.* 2015;147(6):1659. doi:10.1378/chest.14-1313.
38. Lichtenstein D A., Mezière G A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure the BLUE protocol. *Chest.* 2008;134(1):117-125. doi:10.1378/chest.07-2800.
39. Liteplo AS, Marill K A., Villen T, et al. Emergency thoracic ultrasound in the differentiation of the etiology of shortness of breath (ETUDES): Sonographic B-lines and N-terminal Pro-brain-type natriuretic peptide in diagnosing congestive heart failure. *Acad Emerg Med.* 2009;16(3):201-210. doi:10.1111/j.1553-2712.2008.00347.x.
40. Manson WC, Bonz JW, Carmody K, Osborne M, Moore CL. Identification of Sonographic B-lines with Linear Transducer Predicts Elevated B-Type Natriuretic Peptide Level. *West J Emerg Med.* 2011;12(1):102-106.
41. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, et al. Lung Ultrasound-Implemented Diagnosis of Acute Decompensated Heart Failure in the ED. *CHEST J.* 2015;148(1):202. doi:10.1378/chest.14-2608.
42. Prosen G, Klemen P, Štrnad M, Grmec S. 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(2):R114. doi:10.1186/cc10511.
43. Vitturi N, Soattin M, Allemand E, Simoni F, Realdi G. Thoracic ultrasonography: A new method for the work-up of patients with dyspnea. *J*

- Ultrasound*. 2011;14(3):147-151. doi:10.1016/j.jus.2011.06.009.
44. Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, Mussa A, Bar F, Frascisco MF. Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure. *Am J Emerg Med*. 2008;26(5):585-591. doi:10.1016/j.ajem.2007.09.014.
 45. M Fernández López; MC Tojo; J Canora. *Ultrasonografía Clínica. Diagnóstico Y Tratamiento Médico*, ISBN 978-84-7101-990-5. Marban; 2015.
 46. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Capítulo 247. ISBN 978-0-07-159990-0*. Vol 17th ed. Mc Graw- Hill's; 2008.
 47. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9(1):6. doi:10.1186/1476-7120-9-6.
 48. Lichtenstein DA, Mezière GA, Lagoueyte JF, Biderman P, Goldstein I, Gepner A. A-lines and B-lines: Lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest*. 2009;136(4):1014-1020. doi:10.1378/chest.09-0001.
 49. Jambrik Z, Monti S, Coppola V, et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol*. 2004;93(10):1265-1270. doi:10.1016/j.amjcard.2004.02.012.
 50. Frassi F, Gargani L, Gligorova S, Ciampi Q, Mottola G, Picano E. Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8(6):474-479. doi:10.1016/j.euje.2006.09.004.
 51. Anderson KL, Fields JM, Panebianco NL, Jenq KY, Marin J, Dean AJ. Inter-rater reliability of quantifying pleural B-lines using multiple counting methods. *J*

- Ultrasound Med.* 2013;32(1):115-120.
52. Brattain L, Telfer B, Liteplo A, Noble V. Automated B-line scoring on thoracic sonography. *J Ultrasound Med.* 2013;32(12):2185-2190. doi:10.7863/ultra.32.12.2185.
 53. Lichtenstein D A. Lung ultrasound in the critically ill. *Netherlands J Crit Care.* 2012;16(2):43-51. doi:10.1016/S0929-6441(09)60120-X.
 54. 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;13:40. doi:10.1186/s12947-015-0033-4.
 55. Freeman RK. Treatment options for patients with recurrent, symptomatic pleural effusions secondary to heart failure. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(4):363-367. doi:10.1097/MCP.0000000000000176.
 56. Porcel JM. Ecografía pleural para clínicos. *Rev Clínica Española.* 2016;(xx). doi:10.1016/j.rce.2016.05.009.
 57. Liccardo B, Martone F, Trambaiolo P, Severino S, Cibinel GA, D'Andrea A. Incremental value of thoracic ultrasound in intensive care units: Indications, uses, and applications. *World J Radiol.* 2016;8(5):460. doi:10.4329/wjr.v8.i5.460.
 58. Porcel JM, García-gil D. Urgencias en enfermedades de la pleura. *Rev Clínica Española.* 2013;213(5):242-250.
 59. Yousefifard M, Baikpour M, Ghelichkhani P, et al. Screening Performance Characteristic of Ultrasonography and Radiography in Detection of Pleural Effusion; a Meta-Analysis. *Emerg (Tehran, Iran).* 2016;4(1):1-10.

60. Gustafsson M, Alehagen U, Johansson P. Imaging Congestion With a Pocket Ultrasound Device: Prognostic Implications in Patients With Chronic Heart Failure. *J Card Fail.* 2015;21(7):548-554. doi:10.1016/j.cardfail.2015.02.004.
61. Saha NM, Barbat JJ, Fedson S, Anderson A, Rich JD, Spencer KT. Outpatient use of focused cardiac ultrasound to assess the inferior vena cava in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;116(8):1224-1228. doi:10.1016/j.amjcard.2015.07.040.
62. Asahi T, Nakata M, Higa N, Manita M, Tabata K, Shimabukuro M. Respiratory Collapse of the Inferior Vena Cava Reflects Volume Shift and Subsequent Fluid Refill in Acute Heart Failure Syndrome. *Circ J.* 2016;80(5):1171-1177. doi:10.1253/circj.CJ-15-1374.
63. A Arrijoja; J Herrera. Los secretos de la vena cava inferior. Revisión contemporánea. *Av Cardiol.* 2015;35(2):120-132.
64. Torres Macho J, García De Casasola G, Conthe Gutiérrez P. Ecocardiografía clínica básica en Medicina Interna. *Rev Clin Esp.* 2012;212(3):141-146. doi:10.1016/j.rce.2011.09.009.
65. Besli F, Kecebas M, Caliskan S, Dereli S, Baran I, Turker Y. The utility of inferior vena cava diameter and the degree of inspiratory collapse in patients with systolic heart failure. *Am J Emerg Med.* 2015;33(5):653-657. doi:10.1016/j.ajem.2015.02.006.
66. Gundersen GH, Norekval TM, Haug HH, et al. Adding point of care ultrasound to assess volume status in heart failure patients in a nurse-led outpatient clinic. A randomised study. *Heart.* 2016;102(1):29-34. doi:10.1136/heartjnl-2015-307798.

67. Leidi F, Casella F, Cogliati C. Bedside lung ultrasound in the evaluation of acute decompensated heart failure. *Intern Emerg Med.* 2016;1-5. doi:10.1007/s11739-016-1403-0.
68. Gustafsson M, Alehagen U, Johansson P. Imaging Congestion With a Pocket Ultrasound Device: Prognostic Implications in Patients With Chronic Heart Failure. *J Card Fail.* 2015;1-7. doi:10.1016/j.cardfail.2015.02.004.
69. 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;37(15):1244-1251. doi:10.1093/eurheartj/ehv745.
70. Kenneth D, Cohen-solal A, Filippatos G, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *Rev Española Cardiol.* 2008;61:1-70.
71. Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: Correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation.* 2005;112(6):841-848. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492207.
72. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, 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):1141-1151. doi:10.1016/j.jcmg.2013.08.004.
73. Platz E, Hempel D, Pivetta E, Rivero J, Solomon SD. Echocardiographic and lung ultrasound characteristics in ambulatory patients with dyspnea or prior heart

- failure. *Echocardiography*. 2014;31(2):133-139. doi:10.1111/echo.12346.
74. Ángel Martínez-González M, Alonso Á, López Fidalgo J. ¿Qué es una hazard ratio? Nociones de análisis de supervivencia. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(2):65-72. doi:10.1157/13123495.
75. Cogliati C, Casazza G, Ceriani E, et al. Lung ultrasound and short-term prognosis in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2016;218:104-108. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.010.
76. Ruiz-Laiglesia FJ, Sánncnez-Marteles M, Pérez-Calvo JI, et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry. *QJM*. 2014;107(12):989-994. doi:10.1093/qjmed/hcu127.
77. Consejo Estatal de Población. Pirámide de población. 2016. http://coespo.edomex.gob.mx/piramode_poblacion.
78. Fernández Pérez C, Barreales Tolosa L, Coll Torres E, Tejada Cazorla J. La estadística como una herramienta de apoyo y no como una herramienta de decisión. *Arch Españoles Urol*. 2003;56(6):595-604.
79. Raphael C, Briscoe C, Davies J, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93:476-482. doi:10.1136/hrt.2006.089656.
80. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-65.
81. Sainsbury A, Seebass G, Bansal A, Young JB. Reliability of the Barthel Index when used with older people. *Age Ageing*. 2005;34(3):228-232.

- doi:10.1093/ageing/afi063.
82. Servicio Andaluz de Salud. Valoración de la autonomía para las actividades de la vida diaria-Barthel. *Cons Salud*. 2001:1-3.
 83. Rivera Ruiz, R, Moreno-Palacios, J, Talavera J. Diferencias de medianas con la U de Mann-Whitney. *Rev Médica Inst Mex Seguro*. 2013;51(4):414-419.
 84. Núm D, Canela A. Confusión e interacción: Qué son , qué suponen y cómo manejarlas en el análisis estratificado. *Docuweb Fabis*. 2007;(1):1-8.
 85. Andradas E, Antonio A. Diseño y análisis de un estudio de factores etiológicos en investigación clínica urológica . *ArchEspUrol*. 2003;6:638-644.
 86. Pérez CF, Sierra JM, Y LBT. Diseño y análisis de un estudio de fiabilidad y validez de pruebas diagnósticas en investigación clínica en urología . *Arch Españoles Urol*. 2003;6:645-656.
 87. Bonaque JC, Pascual-Figal D a., Manzano-Fernández S, et al. El ancho de distribución eritrocitaria aporta valor pronóstico adicional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(7):606-612. doi:10.1016/j.recesp.2011.12.006.
 88. Núñez Julio, Núñez Eduardo, Rizopoulos Dimitris, Miñana Gema, Bodí Vivente, Bondanza L, Husser O, Merlos P, et al. Red Blood Cell Distribution Width Is Longitudinally Associated With Mortality and Anemia in Heart Failure Patients. *Circ J*. 2014;78(2):410-418. doi:10.1253/circj.CJ-13-0630.
 89. Huang Y-L, Hu Z-D, Liu S-J, et al. Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width for Patients with Heart Failure: A Systematic Review and

- Meta-Analysis of Cohort Studies. *Public Libr Sci ONE*. 2014;9(8):e104861. doi:10.1371/journal.pone.0104861.
90. Patel K, Ferrucci L, Ershler W, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):515-523. doi:10.1001/archinternmed.2009.11.Red.
91. Pitt B, Pfeffer M a., Assmann SF, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-1392. doi:10.1056/NEJMoa1313731.
92. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
93. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic Importance of Changes in Cardiac Structure and Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circ Hear Fail*. 2015;8(6):1052-1058. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002249.
94. Pitt B, Pfeffer M A., Assmann SF, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Supplementary appendix. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-1392. doi:10.1056/NEJMoa1313731.
95. Sánchez-sánchez C, Zuazu HFM De, Formiga F, Manzano L. Espironolactona en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada. *Rev Clin Esp*. 2016;215(6).
96. Lewis EF, Kim HY, Claggett B, et al. Impact of Spironolactone on Longitudinal

- Changes in Health-Related Quality of Life in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial. *Circ Hear Fail.* 2016;9(3). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001937.
97. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116(13):1482-1487. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906.
 98. Ahmed A, Poincaré UH, Italia LJD. Incident Heart Failure Hospitalization and Subsequent Mortality in Chronic Heart Failure: a propensity-matched study. *J Card Fail.* 2008;14(3):211-218. doi:10.1016/j.cardfail.2007.12.001.Incident.
 99. Tojo Villanueva M del C, Fernández López M, Canora Lebrato J, Satué Bartolomé JÁ, San Martín Prado A, Zapatero Gaviria A. Use of lung ultrasound as a prognostic tool in outpatients with heart failure. *Med Clin (Barc).* 2016;147(1):13-15. doi:10.1016/j.medcli.2016.02.026.
 100. 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):948-954. doi:10.1016/j.amjcard.2004.12.032.
 101. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: Primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation.* 2007;115(24):3103-3110. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666255.
 102. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, et al. Admission, discharge, or change in B-

- type natriuretic peptide and long-term outcomes: Data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Hear Fail*. 2011;4(5):628-636. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962290.
103. Van Veldhuisen DJ, Linssen GCM, Jaarsma T, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1498-1506. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.044.
104. García de Casasola Sánchez G, González Peinado D, Sánchez Gollarte A., Muñoz Aceituno E, Peña Vázquez I, Torres Macho J. Enseñanza de la ecografía clínica en el pregrado: los estudiantes como mentores. *Rev Clínica Española*. 2015;215(4):211-216. doi:10.1016/j.rce.2014.11.023.
105. Garrido-aguirre E. Ultrasonografía a la cabecera del enfermo. Una nueva herramienta Ultrasonography ath the Bedside of the Patient. A New Tool for the Internist. *Med Interna México*. 2014:451-467.
106. Torres-Macho J, Antón-Santos JM, García-Gutierrez I, et al. Initial accuracy of bedside ultrasound performed by emergency physicians for multiple indications after a short training period. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):1943-1949. doi:10.1016/j.ajem.2012.04.015.
107. Beltrán LM, García-Casasola G. La ecografía en manos del internista: ¿el estetoscopio del siglo XXI? *Rev Clínica Española*. 2014;214(3):155-160. doi:10.1016/j.rce.2014.01.002.
108. G.López Lloret, G. López Martínez, S. López Palmero FDG. Ecografía de

- bolsillo en Medicina Interna Pocket Mobile Echography in Internal Medicine. *Galicia Clínica*. 2013;74(2):59-64.
109. Trovato GM, Catalano D, Sperandeo M. Echocardiographic and Lung Ultrasound Characteristics in Ambulatory Patients with Dyspnea or Prior Heart Failure. Letter to the editor. *Echocardiography*. 2014;31(3):406-407. doi:10.1111/echo.12518.
110. Sperandeo M, Trovato GM, Catalano D. Quantifying B-Lines on Lung Sonography: Insufficient Evidence as an Objective, Constructive, and Educational Tool. Letter to the editor. *J Ultrasound Med*. 2014;33(2):362-365. doi:10.7863/ultra.33.2.362.
111. Trovato GM, Catalano D, Sperandeo M. Assessment of Lung Ultrasound Artifacts (B-Lines). Letter to the editor. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):635. doi:10.1016/j.jcmg.2013.11.013.
112. Kielhauser S, Brickmann K, Tripolt N, Meilinger M, Brickmann K. Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis , systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015.
113. Gustafsson M, Alehagen U, Johansson P. Imaging Congestion With a Pocket Ultrasound Device: Prognostic Implications in Patients With Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2015:1-7. doi:10.1016/j.cardfail.2015.02.004.