



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA PRONÓSTICA DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDIACA

JUAN LUIS BONILLA PALOMAS

TITULO: *INFLUENCIA PRONÓSTICA DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL
PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDIACA*

AUTOR: *JUAN LUIS BONILLA PALOMAS*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba.
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA PRONÓSTICA DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDIACA

Tesis doctoral presentada por Juan Luis Bonilla Palomas para optar al grado de doctor por la Universidad de Córdoba.

Directores: Dr. Manuel Anguita Sánchez y Dr. José Suárez de Lezo Cruz-Conde.

Córdoba, enero de 2013

INFORME RAZONADO DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

El trabajo titulado “Influencia pronóstica del estado nutricional en el paciente con insuficiencia cardiaca” es la culminación de la labor de investigación desarrollada de manera plenamente satisfactoria por D. Juan Luis Bonilla Palomas bajo nuestra dirección en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

Este trabajo resulta del máximo interés pues la identificación del estado de desnutrición como un potente predictor independiente de mortalidad en el paciente con insuficiencia cardiaca abre la posibilidad a que una intervención nutricional pueda incorporarse al abordaje integral de estos pacientes en aras de mejorar su supervivencia.

Durante el desarrollo de este trabajo de investigación, el doctorando ha adquirido los conocimientos y habilidades necesarios para alcanzar los objetivos marcados al inicio del proyecto, sin incidencias en los plazos fijados.

En este tiempo, parte de los resultados preliminares han sido presentados públicamente en congresos nacionales e internacionales de la especialidad. Además hemos de destacar que este trabajo ha conseguido un nivel científico de suficiente relevancia como para derivar en la publicación de un artículo científico en una revista científica indexada:

Bonilla Palomas JL, Gámez López AL, Anguita Sánchez M, Castillo Domínguez JC, García Fuertes D, Crespín Crespín M, López Granados A, Suárez de Lezo J. Influencia de la desnutrición en la mortalidad a largo plazo de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2011; 64: 752-8. El factor de impacto de la revista en el año 2011 fue 2,530.

A nuestro juicio, pues, el trabajo reúne la calidad suficiente para ser defendido ante el tribunal correspondiente y el doctorando los méritos necesarios para poder optar al grado de Doctor.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Lo que hacemos constar en Córdoba, a 22 enero de 2013.

Dr. Manuel Anguita Sánchez
F.E.A Cardiología

Dr. José Suarez de Lezo Cruz-Conde
Catedrático de Universidad

**A Paco y a María del Carmen, mis padres,
que han hecho de mi *querer* su *poder*.**

**A Mirian,
el nombre que siempre digo.**

**A Juan Víctor,
que en su escaso año de vida ya me ha enseñado tantas cosas.**

Agradecimientos

Cuando el esfuerzo brota de un sustento sólido, uno tiene definitivamente el convencimiento de que el resultado ha de ser necesariamente bueno. Pero también se es consciente de que, tácitamente, se adquiere un compromiso ineludible con el trabajo bien hecho. Por eso entiendo como un privilegio haber compartido mis años de formación como cardiólogo y tener como referentes perennes a los doctores Manuel Anguita y José Suárez de Lezo.

Puesto que la tesis doctoral supone la culminación de una larga travesía de formación académica, me gustaría que este trabajo fuese un homenaje a todas aquellas personas que en algún momento han dedicado parte de su tiempo a enseñarme alguna cosa. También me gustaría que fuese un reconocimiento a los que me mostraron el valor de la creatividad, del entusiasmo, del optimismo, de la alegría, de la confianza, de la dignidad, de la bondad, de la razón, del individuo, del esfuerzo, de la ambición y la insatisfacción permanente como motores de la vida en su huida de la mediocridad. Este trabajo es de todos ellos.

Índice

I. PREÁMBULO.....	13
II. INSUFICIENCIA CARDIACA	17
1. Conceptos generales	19
1.1. Definición	19
1.2. Clasificación de la insuficiencia cardiaca en base a su presentación .	20
1.3. Clasificación de la insuficiencia cardiaca en base a los síntomas:	
Clasificación funcional.....	21
1.4. Insuficiencia cardiaca sistólica frente a diastólica	22
1.5. Insuficiencia cardiaca anterógrada o retrógrada	22
1.6. Insuficiencia cardiaca izquierda o derecha	22
1.7. Insuficiencia cardiaca de gaso elevado.....	23
2. Etiología.....	24
3. Fisiopatología	28
3.1. El modelo hemodinámico	28
3.2. La insuficiencia cardiaca como modelo progresivo	30
4. Diagnóstico	47
4.1. Manifestaciones clínicas	47
4.2. Exploraciones complementarias	48
4.3. Pruebas de laboratorio	51
4.4. Péptidos natriuréticos	51
4.5. Otras exploraciones.....	52
5. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida	53
5.1. Objetivos del tratamiento	53
5.2. Tratamiento farmacológico	53

5.3. Defibrilador automático implantable.....	65
5.4. Terapia de resincronización cardiaca	67
5.5. Trasplante cardiaco	69
5.6. Dispositivos de asistencia circulatoria.....	69
6. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada...	70
7. Otras medidas terapéuticas en el paciente con insuficiencia cardiaca	71
7.1. Revascularización coronaria	71
7.2. Tratamiento de las valvulopatías.....	71
7.3. Ejercicio físico.....	71
7.4. Programas de manejo extrahospitalario.....	72
7.5. Tratamiento de las comorbilidades	73
8. Epidemiología	74
8.1. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca.....	74
8.2. Incidencia de la insuficiencia cardiaca.....	74
8.3. Ingresos por insuficiencia cardiaca	76
8.4. Supervivencia de la insuficiencia cardiaca	77
8.5. Mortalidad por insuficiencia cardiaca	78
8.6. Causas de la muerte en los pacientes con insuficiencia cardiaca.....	79
9. Determinantes pronósticos.....	81
III. ESTADO NUTRICIONAL	85
1. Desnutrición: concepto y significación clínica	87
2. Valoración del estado nutricional	89
2.1. Evaluación clínica	89
2.2. Evaluación de la ingesta	91
2.3. Valoración bioquímica.....	91
2.4. Valoración antropométrica	98
2.5. Instrumentos de evaluación para la detección de desnutrición	102
IV. ESTADO NUTRICIONAL E INSUFICIENCIA CARDIACA	107
1. Caquexia cardiaca	109
2. Parámetros nutricionales con significado pronóstico en el paciente con insuficiencia cardiaca.....	114

V. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	125
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	129
1. Aspectos generales	131
2. Valoración nutricional	132
3. Variable principal del estudio	134
4. Definición de eventos	134
5. Análisis estadístico	135
VII. RESULTADOS	137
VIII. DISCUSIÓN	161
1. Epidemiología	164
2. Estado nutricional y supervivencia	166
3. Conclusiones.....	176
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	177



PREÁMBULO

A pesar de los avances realizados en su tratamiento y el beneficio pronóstico asociado a ello¹, la insuficiencia cardíaca (IC) continúa presentando una elevada morbimortalidad^{2, 3}. En el estudio de su evolución se han identificado un gran número de factores con influencia pronóstica^{1, 3, 4}, cuyo conocimiento nos permite optimizar el manejo del paciente en un intento por modificar el curso natural de la enfermedad. Se trata de una lista dinámica en permanente expansión. Al centrar la atención sobre la desnutrición, constatamos que aún no ha sido suficientemente aclarado su papel a este respecto.

Enfermedad crónica y estado nutricional mantienen una relación bidireccional. De un lado, conocemos el efecto deletéreo que la enfermedad crónica presenta sobre el estado nutricional del paciente⁵⁻⁹. La fisiopatología de este proceso es compleja y, probablemente, multifactorial. De otro, nos interesa determinar en qué grado el estado nutricional (no necesariamente vinculado a la propia enfermedad, pero, en cualquier caso, sí con el que ésta se afronta) afecta al curso de la enfermedad y al pronóstico del paciente⁹⁻¹³.

Como en el resto de enfermedades crónicas, la relación entre insuficiencia cardíaca y estado nutricional puede ser abordada desde esta doble vertiente.

El deterioro impuesto por la IC encuentra su aspecto más conocido en lo que clásicamente se ha denominado caquexia cardíaca¹⁴⁻¹⁶, en torno a la cual existe una prolija producción científica y a la que algunos estudios le atribuyen un significado pronóstico^{17, 18}. En las últimas décadas se han propuesto varios mecanismos que intentan explicar este deterioro, justificado en gran parte por el aumento del estado catabólico impuesto por la enfermedad, bien sea asociado a factores neurohormonales o inmunológicos (donde se implica la actuación de ciertas citokinas como el factor de necrosis tumoral- α y la interleukina-6)^{14, 15, 19-22}, pero también están implicados el

malestar general, la pérdida de apetito, la inmovilidad, el éstasis venoso en el territorio esplácnico y hepático y la malabsorción^{16, 21, 23}.

Por el contrario, cuando se trata de concretar cómo afecta el estado nutricional en la evolución de la IC, los interrogantes se multiplican. Sólo desde una perspectiva parcial, diferentes estudios han subrayado la relevancia de algunos componentes del estado nutricional en el pronóstico del paciente con IC, como el índice de masa corporal (IMC)²⁴ o la albuminemia²⁵. Ahora bien, ningún parámetro aislado puede valorar el estado nutricional de forma precisa, lo que obliga a aproximarnos a él desde una visión integradora que incluya la valoración de múltiples aspectos complementarios entre sí²⁶⁻²⁹. Esta visión se concreta y es la base de diferentes sistemas de puntuación que tratan de servir como herramientas de detección o diagnóstico de desnutrición desde una perspectiva global o, al menos, más compleja, incluyendo varios de los elementos de la valoración nutricional^{27, 30}.

En la actualidad, los datos disponibles son insuficientes para definir de forma global el estado nutricional de los pacientes con IC, cuál es su perfil antropométrico y cuáles de entre los parámetros bioquímicos que valoran el estado nutricional se encuentran alterados y en qué grado. Del mismo modo, no conocemos la influencia pronóstica de todos los parámetros que componen el perfil nutricional ni la del estado de desnutrición como diagnóstico global. A ello dedicamos este trabajo.



INSUFICIENCIA CARDIACA

1. CONCEPTOS GENERALES.

1.1. Definición.

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome constituido por una constelación de signos y síntomas típicos, entre los que destacan la fatiga, la disnea o la congestión, pulmonar o periférica, que responde a la existencia de una anomalía cardiaca estructural o funcional que ha de ser evidenciada objetivamente y que, en definitiva, supone una alteración de la capacidad del ventrículo para llenarse de sangre o para expulsarla, o ambas³¹. Tras las muchas definiciones aparecidas en las últimas décadas, esta definición de IC, propuesta por las Sociedad Europea de Cardiología y compartida por las sociedades americanas, American College of Cardiology (ACC) y American Heart Association (AHA)³², presenta un sentido eminentemente práctico. Además, la inclusión del término funcional permite englobar a un número no desdeñable de pacientes que presentan el síndrome clínico sin que se observen anomalías estructurales en los estudios de imagen³¹. Tras el diagnóstico del cuadro clínico hemos de empeñarnos en buscar una causa subyacente que lo explique. Cualquier alteración cardiaca asintomática, estructural o funcional, puede favorecer el desarrollo de síntomas de IC, esto es, ha de considerarse precursora de la IC sintomática³³, suponiendo su aparición, la fase final de la enfermedad subyacente, cuando los mecanismos compensadores se tornan ineficaces³². Y en la práctica clínica ha de concebirse la IC de esta forma, es decir, como un continuo cuyo comienzo ha de situarse incluso en los pacientes que aun sin cardiopatía estructural o funcional, presentan un alto riesgo de desarrollar IC (pacientes con diabetes o con hipertensión), y que finaliza en los pacientes con IC refractaria al tratamiento convencional. Esta idea se sintetiza en la consideración realizada por la ACC/AHA, que distinguen 4 etapas de la enfermedad³².

En cada una de ellas ha de definirse un objetivo terapéutico específico, encaminado a reducir la morbimortalidad del paciente.

Etapa A: incluye pacientes con alto riesgo de desarrollar IC, pero sin cardiopatía estructural ni síntomas de IC. Son pacientes con hipertensión, diabetes, obesidad, síndrome metabólico o enfermedad aterosclerótica, pero también pacientes que consumen o son sometidos a tratamientos con fármacos cardiotóxicos o aquellos con historia familiar de miocardiopatía.

Etapa B: incluye pacientes con cardiopatía estructural, pero sin signos ni síntomas de IC. En este grupo ha de considerarse, por ejemplo, a pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) previo, con hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI), con disfunción sistólica asintomática o con enfermedad valvular asintomática.

Etapa C: incluye a pacientes con cardiopatía estructural que han desarrollado síntomas de IC.

Etapa D: incluye a pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento convencional y que requieren intervenciones especiales.

1.2. Clasificación de la IC en base a su presentación.

En IC, los adjetivos aguda o crónica han de entenderse como indicadores de tiempo. No obstante, la historia natural del síndrome puede describirse de una forma más precisa clasificándolo en tres categorías³¹: IC de nueva aparición, IC transitoria e IC crónica. La IC de *nueva aparición*, se refiere a la primera presentación de IC, es decir, a una IC de debut, y puede presentar un curso agudo o subagudo. La IC *crónica*, la forma persistente, puede evolucionar de una forma estable o presentar en su curso alguna descompensación o empeoramiento (igualmente agudo o subagudo). Una tercera forma en base a su presentación es la IC *transitoria*, si los síntomas se manifiestan

durante un periodo de tiempo limitado, y puede ser recurrente o circunscribirse a un único episodio. La insuficiencia cardíaca *aguda*, podrá ser, por tanto, una IC de nueva aparición (transitoria o no, lo dirá la evolución) o una descompensación de una IC crónica³¹.

1.3. Clasificación de la IC en base a los síntomas: clasificación funcional.

Aunque los términos leve, moderada o grave pueden utilizarse en ocasiones para describir la intensidad de los síntomas de la IC, en la práctica clínica habitual, no digamos en el contexto de ensayos clínicos, resultan imprecisos. En este sentido goza de gran difusión y aceptación la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)^{31, 32, 34}. Esta clasificación establece cuatro grados funcionales según la severidad de los síntomas:

Grado I: Pacientes con enfermedad cardíaca pero sin limitación de la actividad física.

La actividad física habitual no causa síntomas de IC.

Grado II: Pacientes con enfermedad cardíaca que produce ligera limitación de la actividad física. No presentan síntomas en reposo, pero la actividad física habitual produce síntomas.

Grado III: Pacientes con enfermedad cardíaca que produce limitación notable de la actividad física. No presentan síntomas en reposo, pero actividades físicas inferiores a la habitual producen síntomas.

Grado IV: Pacientes con enfermedad cardíaca que produce incapacidad para realizar cualquier actividad física sin síntomas. Los síntomas de IC pueden estar presentes incluso en reposo, y aumentan con cualquier actividad física.

Convocando al sentido común y con ánimo de mantener una coherente posición integradora, convenimos en que todos los pacientes con IC sintomática declarada han de estar encuadrados en las etapas C y D definidas previamente.

1.4. Insuficiencia cardiaca sistólica frente a diastólica.

Estos términos se refieren a la posibilidad de que el paciente con signos y/o síntomas de IC presente una fracción de eyección del VI (FEVI) deprimida o conservada, respectivamente^{31,34}. La FEVI es el porcentaje que representa el volumen eyectado (volumen diastólico final menos volumen sistólico final) con respecto al volumen diastólico final. No obstante, esta distinción resulta un tanto arbitraria. En primer lugar, porque no existe consenso en cuanto al punto de corte para definir una FEVI conservada (>40 – 50%)^{1,35,36}; en segundo lugar, porque en una proporción importante de pacientes con IC con disfunción sistólica, hay también evidencias de disfunción diastólica^{1,31,35}. Por ello, para referirse a los pacientes con signos y/o síntomas de IC y una FEVI conservada, en lugar de IC diastólica, muchos autores prefieren el término de IC con función sistólica conservada (IC-FSC) o IC con fracción de eyección conservada^{1,31,36}, distinguiéndola de la IC con función sistólica deprimida (IC-FSD).

1.5. Insuficiencia cardiaca anterógrada o retrógrada.

Estos términos, en desuso, hacen referencia a la preponderancia de los síntomas relacionados con la perfusión tisular o con la congestión, respectivamente³¹.

1.6. Insuficiencia cardiaca izquierda o derecha.

Distingue los síntomas y signos derivados de la congestión pulmonar de aquellos otros derivados de la congestión venosa, respectivamente³¹.

1.7. Insuficiencia cardiaca de gasto elevado.

La IC de gasto elevado o de alto gasto se refiere a una serie de entidades específicas que producen manifestaciones clínicas similares a los signos y síntomas de la IC³¹. Las causas más frecuentes de los estados de gasto elevado que se asemejan a la IC son la anemia, la tirotoxicosis, la septicemia, la insuficiencia hepática, los cortocircuitos arteriovenosos, la enfermedad de Paget y el beriberi³¹. La enfermedad cardiaca no es la afección principal de estas entidades, que son además reversibles con tratamiento. En esos casos sería más adecuado utilizar la expresión “IC secundaria a trastornos circulatorios de gasto elevado”; esta diferenciación es importante, ya que dichas entidades son tratables y deben excluirse del diagnóstico de IC³¹.

2. ETIOLOGÍA

La IC puede ser el resultado de cualquier trastorno que conduzca a una alteración de la estructura o de la función cardíaca y, en consecuencia, puede encontrar su origen en cualquier alteración del pericardio, del miocardio o del endocardio^{1, 32} (**Tabla 1**). Ahora bien, en la mayoría de los pacientes con IC los síntomas son debidos a un deterioro de la función del VI. En este sentido, la IC se asocia a un amplio espectro de alteraciones funcionales del VI que van desde pacientes con alteración de la función diastólica, pero con un VI de tamaño normal y función sistólica conservada, hasta aquellos que presentan una dilatación severa del VI y una marcada reducción de su fracción de eyección³².

La cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial explican la proporción más importante de pacientes con IC en el mundo occidental^{2, 3, 37}, aunque es la cardiopatía isquémica la causa más importante^{3, 37}, suponiendo en algunas series más de la mitad de los casos³⁸. También las enfermedades valvulares constituyen aún hoy una causa común de IC (10%)³¹. Las miocardiopatías representan un porcentaje similar (10%)³¹. En España, el estudio BADAPIC³⁹, que describió las características clínicas, tratamiento y morbimortalidad en pacientes con IC ambulatorios, describió que la etiología de la IC fue: cardiopatía isquémica en el 41% de los casos, hipertensión arterial en el 19%, miocardiopatía dilatada idiopática o alcohólica en el 17%, valvular en el 17% y otras en el 6% restante.

Recientemente, la American Heart Association⁴⁰ primero, y la Sociedad Europea de Cardilogía⁴¹ después, han publicado sendas clasificaciones de las miocardiopatías. *Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio que se asocian a una disfunción mecánica y/o eléctrica y que usualmente (aunque no invariablemente) muestran una hipertrofia o una dilatación ventricular inapropiada y son debidas a*

*múltiples causas que frecuentemente son genéticas. Las miocardiopatías, que pueden confinarse al corazón o ser parte de una enfermedad sistémica, a menudo conducen a la muerte cardiovascular o a una discapacidad vinculada a la IC progresiva*⁴⁰. Como rasgos distintivos de las dos clasificaciones, podríamos señalar que la American Heart Association propone una clasificación que divide a las miocardiopatías en primarias, cuando la patología está confinada exclusivamente al músculo cardíaco, o secundarias, cuando la miocardiopatía es la manifestación miocárdica de una enfermedad que en realidad afecta a múltiples órganos⁴⁰. Con una orientación más genética y molecular, en esta clasificación adquieren la condición de miocardiopatías primarias, entre otras, las canalopatías, definidas por anomalías en los canales de la membrana de los miocardiocitos, que se relacionan con la muerte súbita, como el síndrome del QT largo o el síndrome de Brugada⁴⁰. La clasificación propuesta por la Sociedad Europea de Cardiología, con una perspectiva más clínica, además de los tres tipos clásicos, a saber, la miocardiopatía dilatada, la miocardiopatía hipertrófica y la miocardiopatía restrictiva, incluye la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho y un grupo de miocardiopatías que define como inclasificables (miocardiopatía no compactada y miocardiopatía de estrés o takotsubo)⁴¹. Además se enfatiza el hecho de que presenten o no asociación familiar⁴¹.

Con respecto a la miocardiopatía dilatada, definida por la dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, se conoce que la forma familiar/genética, que podría suponer, según las series, entre el 20 y el 35% de los casos⁴⁰, se ha relacionado con alteraciones de diferentes componentes estructurales del miocardiocito (proteínas contráctiles, citoesqueleto, membrana celular)⁴⁰. Las formas adquiridas más frecuentes están inducidas por tóxicos cardíacos, como el alcohol o determinados agentes quimioterápicos, o por procesos inflamatorios (miocarditis) desencadenados, con

frecuencia, por virus⁴⁰. La miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por un incremento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo en ausencia de otras enfermedades cardiacas o sistémicas capaces de inducir estos cambios⁴⁰. Con mucha frecuencia se trata de una enfermedad familiar con un patrón de herencia autosómica dominante que condiciona alteraciones en diferentes proteínas del miocardiocito⁴⁰. El término que mejor define a la miocardiopatía restrictiva es la rigidez: en diástole, en presencia de volúmenes normales o levemente reducidos, pequeños incrementos en el volumen de sangre determinan un rápido y desmesurado incremento de la presión dentro del ventrículo (fisiología restrictiva)⁴¹. En la clínica, las formas más frecuentes de miocardiopatía restrictiva son consecuencia de enfermedades sistémicas, bien infiltrativas, como la amiloidosis, bien por depósito, como la hemocromatosis o la enfermedad de Fabry^{40, 41}. En la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, el tejido miocárdico es sustituido progresivamente por tejido adiposo y fibroso, lo que determina una alteración estructural y funcional del ventrículo derecho⁴¹. Estas alteraciones también pueden afectar al ventrículo izquierdo, confiriéndole el fenotipo de una miocardiopatía dilatada, pero con evidencia de las alteraciones histológicas propias de la enfermedad⁴¹.

Pero más que detallar pormenorizadamente las causas que conducen a este síndrome, interesa reseñar como concepto fundamental que casi cualquier forma de enfermedad cardíaca, en última instancia, puede conducir al síndrome de la IC.

Tabla 1. Causas de insuficiencia cardiaca. Modificado de McMurray et al.¹.

Por afectación del miocardio

- Cardiopatía isquémica
- Hipertensión
- Miocardopatías familiares: hipertrófica, dilatada, restrictiva, arritmogénica del ventrículo derecho, no compactada
- Miocarditis: virales o por otros agentes infecciosos (T.cruzy, por ejemplo), inmunomediada, tóxica o farmacológica (por ejemplo, agentes quimioterápicos)
- Miocardopatía ligada al embarazo
- Miocardopatía infiltrativa o por enfermedades por depósito

Por afectación del endocardio

- Fibrosis endomiocárdica
- Endocarditis de Löffler (síndrome hipereosinofílico)
- Fibroelastosis endocárdica

Por afectación del pericardio

- Derrame pericárdico
- Pericarditis constrictiva

Valvulopatías

- Sobrecarga de presión por estenosis valvulares
- Sobrecarga de volumen por insuficiencias valvulares

Cardiopatías congénitas

Trastornos de la frecuencia y del ritmo cardiaco

- Bradiarritmias crónicas
- Taquiarritmias crónicas

Sobrecarga de volumen

- Insuficiencia renal
- Yatrógena (por infusión excesiva de fluidos)

Estados de alto gasto cardiaco

- Tirotoxicosis
- Sepsis
- Enfermedad de Paget
- Cortocircuitos arteriovenosos sistémicos
- Anemia crónica

3. FISIOPATOLOGÍA.

A la luz de los conocimientos actuales, no es posible establecer un único paradigma que explique la aparición y la progresión del síndrome de la IC⁴²⁻⁴⁴. Mientras que desde el punto de vista clínico la IC no era otra cosa que un exceso de retención de sal y agua causado por una alteración del flujo renal (*modelo cardiorrenal*), las primeras mediciones hemodinámicas permitieron el desarrollo del *modelo cardiocirculatorio o hemodinámico*, estableciendo que la IC era el resultado de un fallo en la función de bomba del corazón y de una vasoconstricción periférica excesiva⁴⁵.

3.1. El modelo hemodinámico.

Antes de desarrollar este apartado, resultaría interesante detenerse en algunos conceptos de fisiología cardíaca. Así:

*Precarga*⁴⁶. Es la fuerza de distensión de la pared ventricular, que es mayor al final de la diástole y responsable de la longitud del sarcómero al inicio de la sístole. Condicionan el grado de longitud del sarcómero al inicio de la contracción el volumen telediastólico del ventrículo, su diámetro y la presión telediastólica.

*Poscarga*⁴⁶. Es la fuerza de resistencia de la pared ventricular durante la sístole, necesaria para vencer la resistencia vascular periférica.

*Contractilidad*⁴⁶. Es la capacidad intrínseca del miocardio para generar fuerza a una cierta velocidad y en un tiempo determinado (controlado por las condiciones de carga).

*Volumen de eyección*⁴⁶. Es el volumen de sangre que el ventrículo expulsa en cada latido. Es la diferencia entre el volumen telediastólico y el volumen telesistólico. El volumen de eyección depende de la contractilidad y de las condiciones de carga, es decir, de la precarga y de la poscarga⁴⁷.

*Gasto cardiaco*⁴⁶. Es el volumen de sangre que cada ventrículo expulsa en un minuto. Resulta de multiplicar la frecuencia cardiaca por el volumen de eyección.

*Ley de Frank-Starling*⁴⁸. Establece la relación entre precarga e incremento de la fuerza de contracción. Dentro de unos límites fisiológicos, la fuerza de contracción es directamente proporcional a la longitud inicial de la fibra muscular. Así, el incremento del volumen telediastólico conlleva un incremento de la fuerza contráctil y con ello un incremento del volumen de eyección.

Según el modelo hemodinámico, como explica Packer⁴⁵, una lesión inicial condiciona la pérdida de miocardio viable y, con ello, de fuerza contráctil, lo que ejerce un efecto deletéreo sobre la circulación. Este hecho se sigue de un incremento de la presión y el volumen telediastólicos, con lo que el corazón intenta mantener el volumen de eyección con una fracción de eyección reducida. Sin embargo, el incremento de las condiciones de carga (de precarga y poscarga) constituye un importante estrés hemodinámico para los pacientes con IC y podría afectar a la integridad funcional y estructural del miocardio sano. Las consecuencias del estrés hemodinámico son inicialmente funcionales. Mientras que en un corazón sano el incremento de precarga y poscarga conduce a una mejora de la función cardiaca, un incremento similar de las condiciones de carga afectan negativamente a la función del corazón insuficiente. El corazón normal puede utilizar un incremento de la precarga para mejorar el trabajo sistólico (mecanismo de Frank-Starling) y dispone de una capacidad intrínseca de superar el incremento de la poscarga con el incremento de la contractilidad (autorregulación homeométrica). En el corazón insuficiente, el incremento de la precarga no mejora el trabajo sistólico (porque la curva de Frank-Starling está deprimida y aplanada) y además, el miocardio enfermo no puede incrementar la contractilidad en respuesta al incremento de la poscarga. De esta forma, cualquier

intervención que alivie las condiciones de carga mejorará el trabajo cardíaco. De no ser así, el incremento prolongado del estrés hemodinámico conduce a una alteración estructural que afectará subsecuentemente a la función ventricular⁴⁵.

El modelo hemodinámico pudiera explicar en gran medida el inicio de los síntomas, desencadenados cuando la presión venosa central supera un valor crítico o cuando el flujo sanguíneo a los órganos periféricos, especialmente el músculo esquelético, se encuentra severamente disminuido⁴⁵. Dado que las consecuencias funcionales del estrés hemodinámico serían fácilmente reversibles de reducirse éste (con una intervención farmacológica), este modelo no explicaría suficientemente la progresión ineluctable de la enfermedad^{43,45}.

3.2. La IC como un modelo progresivo.

La IC no puede definirse simplemente en términos hemodinámicos⁴². Actualmente, se ha focalizado la atención en los cambios celulares y moleculares que subyacen al síndrome de la IC, con especial énfasis a la activación neurohormonal e inflamatoria y al remodelado ventricular como causas determinantes del progreso de la enfermedad⁴². Mann y Bristow⁴³ han propuesto un marco general conceptual donde centrar el debate sobre el desarrollo y la progresión de la IC (Figura 1). Sucintamente, es como sigue: la IC como síndrome, y la disfunción del VI subyacente, han de concebirse como un proceso patológico progresivo que se inicia después de un *evento índice* que o bien daña el músculo cardíaco, con una pérdida de cardiomiocitos funcionales, o bien determina una pérdida la capacidad del miocardio de generar fuerza, impidiendo que el corazón se contraiga con normalidad. El *evento índice* puede tener un comienzo brusco, como un infarto agudo de miocardio, gradual e insidioso, como una sobrecarga de presión o de volumen, o ser hereditario, como las miocardiopatías genéticas. Con independencia de

la naturaleza del evento índice, el resultado final es un deterioro de la función de bomba del corazón. En muchos casos, el paciente permanece asintomático u oligosintomático tras el deterioro inicial de la función de bomba, probablemente gracias a la activación de diferentes *mecanismos de compensación* que parecen modular la función del VI dentro de un rango fisiológico. El conjunto de mecanismos compensadores que se han descrito incluyen la activación precoz del sistema nervioso adrenérgico y del sistema de retención de agua y sal para mantener el gasto cardiaco, así como la activación de diversas moléculas vasodilatadoras, que contrarrestan la excesiva vasoconstricción periférica fruto de la activación adrenérgica y del sistema renina-angiotensina. La transición a la IC sintomática se acompaña de una mayor activación de sistemas neurohormonales y de citokinas así como de una serie de cambios adaptativos dentro del miocardio que conocemos como *remodelado*. La progresión de la IC ocurrirá con independencia del estado hemodinámico del paciente.

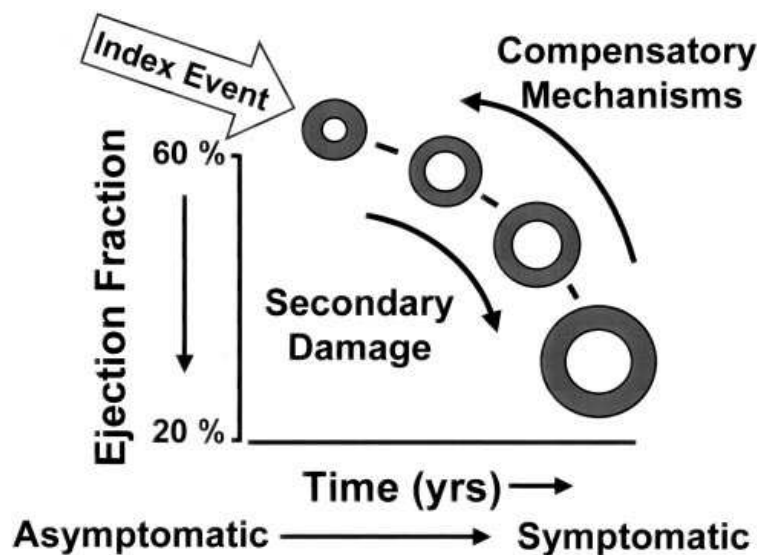


Figura 1. Patogénesis de la IC. Esquema original en el que Mann y Bristow sintetizan el modelo con el que pretenden explicar el desarrollo y la progresión de la IC⁴³.

-Mecanismos neurohormonales.

Entre los mecanismos de compensación que se ponen en marcha en el paciente con disfunción ventricular se incluyen la activación del sistema nervioso adrenérgico⁴⁹⁻⁵¹ y el sistema renina-angiotensina⁵², responsables tanto del mantenimiento del gasto cardiaco mediante el incremento de la retención de sal y agua, la vasoconstricción arterial periférica y el incremento de la contractilidad miocárdica, como de la activación de mediadores inflamatorios responsables de la reparación cardiaca y del remodelado⁴². El modelo neurohormonal, intenta explicar la progresión de la IC como el resultado de la sobre expresión de estas moléculas biológicamente activas (noradrenalina, angiotensina II, endotelina, aldosterona, factor de necrosis tumoral –TNF-), capaces de ejercer un efecto deletéreo sobre el corazón y la circulación^{43, 45}, con independencia del estado hemodinámico del paciente⁴³. Algunas de estas sustancias son producidas por diferentes estirpes de células cardiacas, incluido el cardiomiocito, como la angiotensina II, endotelina, péptidos natriuréticos, TNF, por lo que realizan su acción de forma autocrina o paracrina⁴³. Para sustentar este modelo basta con considerar el nutrido número de modelos experimentales que han mostrado que una concentración fisiopatológicamente relevante de neurohormonas es suficiente para reproducir algunos aspectos de la insuficiencia cardíaca⁵³⁻⁵⁵, así como el resultado de los estudios clínicos que muestran que antagonizar los sistemas neurohormonales conduce a una mejoría clínica del paciente con IC⁵⁶⁻⁶². Adicionalmente, el modelo neurohormonal sostiene que la progresión de la enfermedad también podría estar favorecida por la pérdida de los efectos beneficiosos de ciertos vasodilatadores endógenos, insuficientes para contrarrestar la vasoconstricción periférica consecuencia de la disfunción endotelial y de la acción vasoconstrictora de la angiotensina II y la noradrenalina⁴³.

Activación del sistema nervioso simpático.

La activación del sistema nervioso simpático en IC crónica se ha implicado tanto en su progresión^{43, 51} como en la supervivencia de los pacientes, de forma que una mayor concentración de noradrenalina plasmática se asocia a una mayor mortalidad^{63, 64}, incluso en pacientes con disfunción sistólica del VI asintomáticos⁶⁵.

A través de los receptores β_1 -adrenérgicos, la activación del sistema simpático permite incrementar, especialmente, la función contráctil y la frecuencia cardiaca, y con ello el gasto cardiaco⁵³. A través de los receptores α_1 -adrenérgicos provoca, sobre todo, vasoconstricción periférica⁴³. Sin embargo, el incremento de la señal adrenérgica vinculada los receptores β presenta un efecto cardiomiopático⁵³, de forma que, entre otros, estimula el crecimiento e induce la apoptosis de los miocitos, estimula la hiperplasia de los fibroblastos y presentan un efecto proarrítmico⁴³. Así, el soporte que pudiera suponer la activación del sistema nervioso simpático a corto plazo, puede convertirse a posteriori en un mecanismo mal adaptativo que promueve la progresión de la enfermedad y acelera su historia natural⁴³.

En IC, el incremento de la estimulación del sistema simpático responde al desequilibrio de un complejo sistema de señales inhibitorias y estimuladoras aferentes (especialmente por una depresión de los reflejos simpaticoinhibidores) procedentes de barorreceptores arteriales y cardiopulmonares, quimiorreceptores arteriales, metabolorreceptores musculares y receptores pulmonares (Figura 2)⁵¹. El resultado neto es un incremento del tono simpático eferente (con la atenuación concomitante del tono parasimpático) cuya consecuencia es el incremento de los niveles de noradrenalina circulante, fruto tanto del incremento de su secreción como de la reducción de su recaptación⁴⁹, y cuyos efectos acabamos de enumerar. En contra de las hipótesis iniciales que consideraban que sistema nervioso central (SNC) era un simple integrador

de la información aferente y un transmisor pasivo de las señales eferentes, los modelos actuales establecen que los mecanismos reflejos vegetativos pueden modularse en el SNC por la acción de otras moléculas, como la angiotensina II⁵¹. La angiotensina II se comporta como un estimulador del sistema simpático en el SNC y en las terminaciones nerviosas simpáticas en los tejidos⁶⁶. En incremento de la secreción de renina dependiente de la estimulación simpática, incrementaría la concentración plasmática de angiotensina II, que retroalimentaría positivamente la activación simpática central⁵¹. Con la progresión de la enfermedad existe una disminución de la concentración miocárdica de noradrenalina, probablemente por un fenómeno de agotamiento resultando de la activación adrenérgica prolongada, a lo que se une una disminución de la actividad de la tirosina hidroxilasa miocárdica, enzima limitante de la síntesis de noradrenalina⁴⁹. En contra de lo que se creía, el momento y la magnitud de la estimulación simpática es órgano-específica, no generalizada, e independiente de la función sistólica ventricular⁵¹. Además, ha de contemplarse que la elevación de las presiones de llenado pueden incrementar la noradrenalina cardiaca precozmente mediante la estimulación de un reflejo simpaticostimulador cardioespecífico⁵¹.

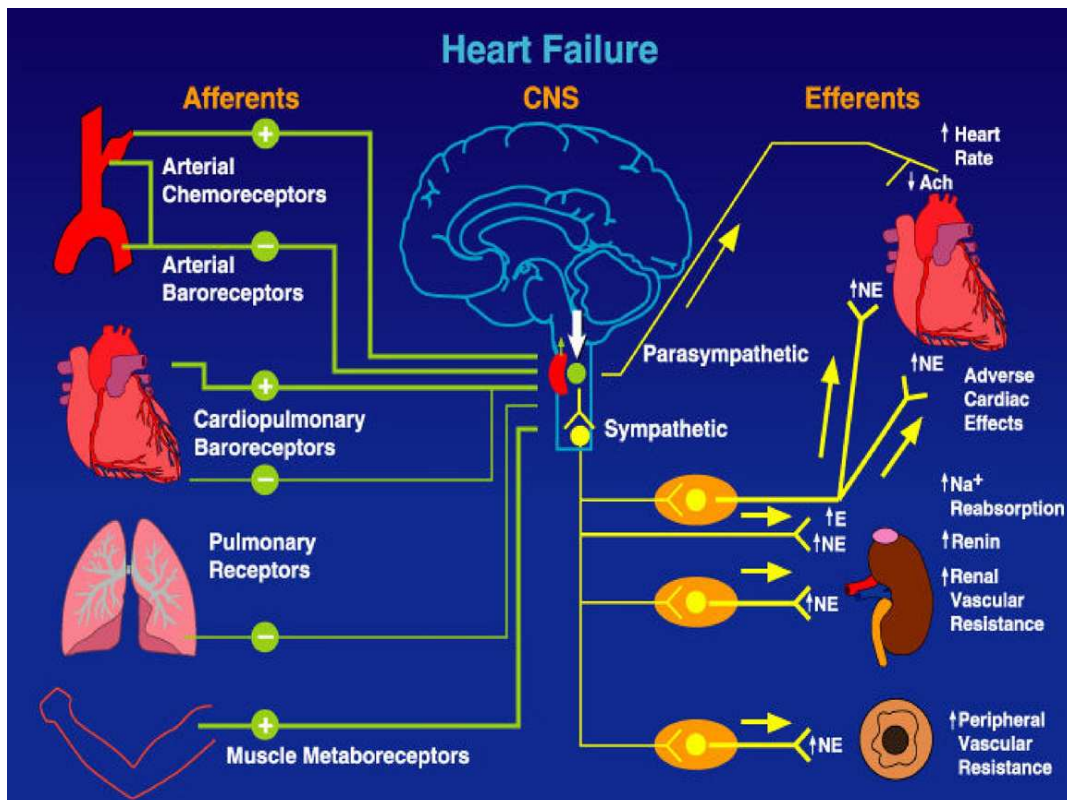


Figura 2. Modelo de los mecanismos responsables de la activación simpática en insuficiencia cardíaca. Tomado de Floras⁵¹.

Activación del sistema renina-angiotensina.

En consonancia con la hipótesis sostenida en torno al mantenimiento de la homeostasis circulatoria, en el paciente con IC también se ha identificado un incremento de la concentración plasmática de angiotensina II^{52, 64}. Como ocurre con la noradrenalina, este péptido ha sido involucrado tanto en la progresión de la enfermedad^{42, 44, 67} como en la supervivencia de los pacientes, de forma que se ha descrito una relación directa entre la concentración plasmática de angiotensina II y la mortalidad⁶⁴.

Ya hemos dejado constancia en el apartado anterior de la interrelación entre este sistema y el sistema adrenérgico, cuya complejidad ha sido resaltada en la literatura científica^{44, 66}.

Los mecanismos implicados en la activación del sistema renina-angiotensina incluyen la hipoperfusión renal, la disminución de la concentración de sodio que alcanza la mácula densa en los túbulos distales y el incremento de la actividad simpática renal, que estimula la secreción de renina desde el aparato yuxtaglomerular^{42, 67}.

El sistema renina-angiotensina ha de considerarse un sistema hormonal circulante y también tisular local, con acción tanto autocrina como paracrina⁶⁸. La angiotensina II presenta varias acciones que son fundamentales para mantener a corto plazo la homeostasis circulatoria⁶⁷. Produce vasoconstricción periférica y renal⁶⁹ e incrementa la reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal de la nefrona⁶⁷. Sin embargo, la expresión mantenida de angiotensina II resulta un mecanismo mal adaptativo, ya que sostiene un incremento de la poscarga⁶⁹ y participa en el proceso de remodelado miocárdico induciendo hipertrofia^{68, 69} y necrosis/apoptosis de los miocitos^{44, 54} y fibrosis intersticial⁷⁰. Además, también puede conducir a un empeoramiento de la activación neurohormonal incrementando la estimulación simpática central y periférica, y con ello la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas⁶⁶, así como estimulando la secreción de aldosterona desde la zona glomerular de la corteza adrenal⁶⁷. De forma análoga, la aldosterona proporciona a corto plazo un soporte de la circulación promoviendo la reabsorción de sodio, que es intercambiado con potasio en los segmentos distales de la nefrona⁶⁷. Sin embargo, la expresión sostenida de aldosterona podría ejercer efectos perjudiciales desencadenando, a través de complejos mecanismos moleculares que involucran al estrés oxidativo, hipertrofia y fibrosis en los vasos y en el miocardio e induciendo disfunción endotelial⁷⁰. La fibrosis cardíaca es un determinante de disfunción diastólica y ofrece el sustrato estructural para la producción de arritmias⁷⁰. Con respecto a las arritmias, modelos animales han puesto de manifiesto que la sobreexpresión de receptores mineralocorticoides específicos cardíacos produce

una elevada mortalidad, que se explica por la inducción de un remodelado de los canales iónicos que desencadena alteraciones de la repolarización ventricular y arritmias ventriculares, mortalidad que puede prevenirse con la administración de espironolactona, un antagonista de estos receptores⁷¹. Adicionalmente, la aldosterona se ha involucrado en la inhibición de la recaptación de noradrenalina⁷². La concentración plasmática de aldosterona también presenta una relación directa con la mortalidad en pacientes con IC⁶⁴.

La participación del riñón en la fisiopatología de la IC es, como hemos expuesto, de primer orden. Para reforzar aún más este protagonismo, faltaría añadir que tanto la estimulación simpática como la angiotensina II conducen a una liberación no dependiente de la osmolalidad plasmática de *arginina-vasopresina* desde la hipófisis posterior⁴⁴. La arginina-vasopresina reduce la excreción renal de agua libre (efecto antidiurético mediado por los receptores V₂) y contribuye al incremento de la vasoconstricción periférica (a través de la unión a los receptores V₁)⁶⁷.

Existen una serie de *sistemas hormonales de contrarregulación* que se activan en IC para compensar el efecto deletéreo de las neurohormonas vasoconstrictoras, entre los que destacan los *péptidos natriuréticos*⁴². Estos péptidos son liberados desde el corazón en respuesta a una sobrecarga de presión o de volumen (que determinan un incremento de la tensión miocárdica)⁷³. Los tres péptidos natriuréticos más relevantes son el péptido natriurético atrial (ANP, del inglés, atrial natriuretic peptide), el péptido natriurético cerebral o tipo-B (BNP, del inglés, brain natriuretic peptide) y el péptido natriurético tipo C (CNP)⁷³. ANP, sintetizado preferentemente en las aurículas, y BNP, preferentemente en los ventrículos, son liberados como hormonas que actúan en diversos tejidos produciendo vasodilatación, natriuresis y diuresis⁷³. CNP, liberado principalmente desde células endoteliales, pero también sintetizado en el miocardio,

presenta un efecto protector frente al remodelado cardiaco tras un infarto de miocardio por oponerse a la fibrosis y a la hipertrofia de los miocitos⁷⁴.

ANP y BNP son liberados en forma de prohormonas (pro-ANP y pro-BNP), de las que se escinden fragmentos N-terminal inactivos (NT-proANP y NTproBNP), quedando los péptidos biológicamente activos (ANP y BNP)⁷³.

En el contexto de una expansión de volumen o una sobrecarga de presión ventricular, la liberación de BNP resulta en un incremento del lusotropismo, esto es, mejora la relajación miocárdica⁷³, y se comporta como un importante mecanismo de regulación provocando natriuresis, diuresis, vasodilatación y reduciendo la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{73, 75}.

Además de su indiscutible papel biológico, los péptidos natriuréticos han adquirido gran relevancia diagnóstica y pronóstica en IC^{73, 75}.

Alteraciones neurohormonales en la circulación periférica.

En pacientes con IC, la interacción de los diferentes sistemas de regulación pretende conservar el flujo cerebral y miocárdico, mientras el flujo decae en piel, músculo esquelético, territorio esplácnico y riñones. En este sentido, juega un papel fundamental la acción simpática mediante la noradrenalina, pero también intervienen otros vasoconstrictores conocidos como la angiotensina II, la endotelina, el neuropéptido Y, la urotensina II, tromboxano A2 y la arginina-vasopresina⁴². Todos ellos contribuirán al mantenimiento de la presión arterial, pero también incrementan el tono venoso, lo que permite mantener el retorno venoso y con ello el llenado ventricular, contribuyendo de esta forma al mantenimiento de la función cardiaca según la ley de Frank-Starling⁴².

Endotelina (ET): Existen tres isoformas, ET-1, ET-2 y ET-3, todas ellas potentes vasoconstrictores, aunque la isoforma predominante es la ET-1⁴². La concentración de ET-1 circulante se encuentra incrementada en pacientes con IC y presenta influencia pronóstica⁷⁶. Además la ET-1 se ha involucrado en la patogénesis del remodelado vascular y miocárdico⁷⁷. Sobre la base de las propiedades biológicas de la endotelina y el resultado de estudios experimentales, se desarrollaron antagonistas de los receptores de ET que, sin embargo, no han presentado el beneficio clínico esperado en paciente con IC¹. Sí han mostrado beneficio, en cambio, en el tratamiento de la hipertensión pulmonar⁷⁸.

Neuropéptido Y. Es un agente vasoconstrictor liberado junto con noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas. Su papel en la IC aún no se ha determinado, pero sus concentraciones plasmáticas en paciente con IC sintomática están incrementados⁷⁹.

Urotensina II (U-II). Es uno de los más potentes agentes vasoconstrictores y cardioestimuladores identificados hasta la fecha, involucrada en el mantenimiento del tono vascular y el incremento de la contractilidad de aurículas y ventrículos⁴². La U-II puede producir hipertrofia de las células de la musculatura lisa vascular y de los miocitos y fibroblastos cardiacos⁸⁰. Se ha evidenciado un incremento de la concentración plasmática de U-II en pacientes con IC, en los que se ha detectado que la U-II presenta un efecto vasoconstrictor dosis-dependiente, lo que sugiere que pudiera contribuir al incremento del tono vascular que ocurre en estos pacientes⁸¹.

En la circulación periférica, de forma análoga a lo que ocurre con la activación de los péptidos natriuréticos en el miocardio, en respuesta a las neurohormonas vasoconstrictoras se activan diferentes sistemas de contrarregulación con respuesta

vasodilatadora que incluyen prostaglandinas, óxido nítrico (NO), bradikinas, adrenomedulina y apenina.

Prostaglandinas. La prostaglandina E y la prostaciclina son agentes vasodilatadores. Su síntesis se encuentra incrementada por la acción de la angiotensina II, la noradrenalina y la estimulación nerviosa renal, con lo que se atenúa el efecto vasoconstrictor de estos tres estímulos⁶⁷.

Óxido nítrico (NO). El endotelio vascular produce NO, un potente vasodilatador. En pacientes con IC avanzada, la respuesta vasodilatadora mediada por el NO se encuentra atenuada por una disminución en la actividad de la NO sintasa (NOS), lo que contribuye a exacerbar la vasoconstricción periférica^{44, 67}. En el miocardio, la acción del NO es compleja e incluye tanto alteraciones a corto plazo en la función y en la producción energética como efectos a largo plazo sobre la estructura⁸²⁻⁸⁴. El NO modula la actividad de diversos canales de calcio involucrados tanto en el acoplamiento excitación-contracción como en la cadena respiratoria mitocondrial, el proceso que aporta energía a ese acoplamiento⁸². Las diferentes isoformas de la NOS también pueden participar en el proceso de remodelado cardiaco que sigue a un infarto de miocardio^{83, 84}.

Sistema calicreína-kininas. Las kininas son vasodilatadores liberados en una forma inactiva (kininógenos) que se transforman por acción de enzimas proteolíticas denominadas calicreínas. Se ha sugerido que la bradikina pudiera jugar un papel importante en la regulación del tono vascular en IC⁸⁵. La lisis de la bradikina está catalizado por la ECA. De esta manera, este enzima no sólo participa en la formación de un potente vasoconstrictor (angiotensina II), sino que, además, media en la destrucción de un vasodilatador (bradikina)⁴².

Adrenomedulina. Se trata de un péptido vasodilatador, con propiedades inotrópicas y natriuréticas, cuya producción se encuentra estimulada por una sobrecarga de presión o de volumen cardiacos⁷⁵. La concentración plasmática de adrenomedulina es mayor en IC y se eleva de manera proporcional a la severidad hemodinámica del cuadro⁸⁶. Existen evidencias de que el papel que juega la adrenomedulina en la IC es el de agente compensador de la excesiva vasoconstricción periférica⁸⁷. Su administración mejora la presión arterial, las presiones de llenado ventriculares, el gasto cardiaco, la función renal y suprime la aldosterona plasmática⁸⁷.

Apelina. Es un ligando endógeno del receptor APJ, acoplado a poroteína G, que se expresa en múltiples órganos (corazón, pulmón, endotelio vascular)⁸⁸. En el sistema cardiovascular presenta una acción vasodilatadora mediada por NO y, además, presenta una potente efecto inotropo positivo sin estimulación concomitante de hipertrofia de los miocitos⁸⁸. La producción miocárdica de apelina está disminuía en pacientes con IC y disfunción ventricular⁸⁹. La disminución de la expresión de apelina y del receptor APJ en miocardio puede resultar relevante en modelos experimentales de IC avanzada⁹⁰.

Citokinas proinflamatorias.

En la actualidad existe sobrada evidencia de la participación de la inflamación en la fisiopatología de la IC⁹¹. Las citokinas más importantes y mejor estudiadas en la fisiopatología de la IC son el factor de necrosis tumoral (TNF)- α y la interleukina (IL)-6⁹¹.

El TNF- α se encuentra elevado en el paciente con IC^{92, 93}, y su concentración es más elevada en los pacientes con un estadio más avanzado de la enfermedad⁹². Modelos experimentales han puesto de manifiesto que el propio miocardio es capaz de producir TNF- α en respuesta a diferentes estímulos^{94, 95}. Esta molécula se ha identificado en

corazones explantados de pacientes que iban a ser sometidos a un trasplante⁹⁶. Además, la concentración de TNF- α y la de sus receptores solubles TNFR1 y TNFR2 presentan una asociación directa con la mortalidad y son predictores independientes de mortalidad en pacientes con IC⁹⁷.

El TNF- α induce disfunción sistólica del VI, efecto en el que se ha involucrado al NO⁴⁴ y a la alteración de la homeostasis del calcio⁵⁵ y participa en el remodelado ventricular⁹¹. Así, induce apoptosis y estimula el crecimiento y la hipertrofia de los miocitos y conduce a dilatación ventricular posiblemente por la activación de metaloproteinasas de la matriz extracelular^{75,91}.

La IL-6 también se encuentra elevada en los pacientes con IC y disfunción ventricular con respecto a los controles sanos, y su concentración es mayor en los pacientes con peor clase funcional⁹³. La concentración plasmática de IL-6 también presenta una relación directa con la mortalidad y es un predictor independiente de mortalidad en el paciente con IC⁹⁷. Al igual que el TNF- α , la IL-6 produce disfunción ventricular e hipertrofia de los miocitos^{75,91}.

Ambas citocinas se han involucrado en la producción de caquexia cardíaca¹⁵. Debido al interés que esto suscita en la relación entre estado nutricional e IC, otros aspectos relevantes que vinculan a estas moléculas con la IC serán discutidos más adelante.

-Remodelado

El remodelado ventricular, directamente relacionado con el deterioro de la función ventricular y con el desarrollo y la progresión de la IC, no solo se refiere a los cambios que se observan en la geometría y en la estructura del VI, sino también a una serie de sucesos que atañen a la biología del cardiomiocito y a los componentes del

miocardio⁴³ y que ya se han apuntado en los apartados anteriores. Todos ellos se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Componentes del remodelado ventricular⁴³.

Alteraciones en la biología del miocito

Anomalías en el acoplamiento excitación-contracción

Alteración de la expresión de proteínas contráctiles

Desensibilización de los receptores β -adrenérgicos

Hipertrofia de los miocitos

Miocitólisis

Alteraciones del citoesqueleto

Cambios miocárdicos

Pérdida de miocitos por necrosis/apoptosis

Alteración de la matriz extracelular

Degradación de la matriz que es reemplazada por fibrosis

Alteración en la geometría del ventrículo izquierdo

Dilatación del ventrículo izquierdo

Incremento de la esfericidad del ventrículo izquierdo

Adelgazamiento de la pared del ventrículo izquierdo

Incompetencia de la válvula mitral (insuficiencia mitral funcional)

3.3. Insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada.

La IC con función sistólica conservada supone en la actualidad en torno a la mitad de los pacientes con IC^{98,99}, y también supone en torno a la mitad de los pacientes que ingresan por IC⁹⁸. Estudios observacionales muestran que su pronóstico es muy parecido al de la IC con función sistólica deprimida⁹⁹ y, por el contrario, no goza de un tratamiento específico que aporte beneficio pronóstico¹.

En este caso, el VI presenta una función sistólica conservada y el síndrome de la IC se produce por una alteración diastólica aislada, asociada, especialmente, a la hipertrofia ventricular o a la cardiopatía isquémica³⁶. La disfunción diastólica, que implica una lenta relajación y un incremento de la rigidez diastólica del VI, no es el único factor implicado en la fisiopatología de la ICFSC, ya que habría que considerar otros mecanismos como la alteración de la interacción ventricular-arterial, la alteración de la función endotelial, la disminución de la reserva cardiovascular al esfuerzo y la hipertensión arterial pulmonar³⁶.

Disfunción diastólica.

La rigidez miocárdica está regulada por dos de sus componentes: la matriz extracelular y los cardiomiocitos.

En lo que se refiere a la *matriz extracelular*, el incremento de la rigidez viene determinada por un incremento del depósito del colágeno tipo I, no solo por el exceso de producción sino también por la reducción de su degradación³⁶. La síntesis se ve favorecida por el incremento de las cargas (precarga y poscarga) y por la activación neurohormonal, incluyendo el sistema renina-angiotensina y el sistema simpático, mientras que la degradación está medida por las metaloproteinasas de la matriz¹⁰⁰.

Con respecto a los *cardiomiocitos*, su implicación en la disfunción diastólica se vincula a 1) el incremento de la rigidez miocárdica, ligada a las proteínas del citoesqueleto¹⁰⁰, especialmente a la titina^{36, 100}, y 2) una lenta relajación del VI, que depende a su vez de dos mecanismos: del desprendimiento del Ca^{2+} de los puentes cruzados de actina y miosina, y del proceso de recaptación del Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico³⁶. Estos procesos, son dependientes de energía, por lo que el enlentecimiento de la relajación podría ser consecuencia de un déficit energético^{36, 100},

como ocurre en la isquemia miocárdica. El NO también podría estar implicado: el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), mediador de la acción del NO, reduce la sensibilidad al Ca^{2+} de los miofilamentos favoreciendo su desprendimiento³⁶.

Alteración de la interacción ventricular-arterial.

En los pacientes con ICFSC no sólo está alterada la rigidez ventricular, sino que también la rigidez vascular se encuentra incrementada¹⁰¹. Esta combinación conduce a una gran labilidad de la presión arterial, de forma que los cambios de la PA se amplifican con cualquier cambio en la precarga o en la poscarga¹⁰¹. Durante una situación de estrés, el incremento de las cargas condiciona un incremento desmesurado de la PA que, a su vez, retroalimenta el circuito determinando un empeoramiento de la función diastólica por el incremento de las presiones de llenado ventricular, al tiempo que condiciona un incremento en los requerimientos de consumo de oxígeno por el miocardio, lo que también contribuye al empeoramiento de la función diastólica^{36, 101}.

Disfunción vascular e hipertensión pulmonar.

En los pacientes con ICFSC se ha detectado una atenuación de la vasodilatación durante el ejercicio y una alteración de la vasodilatación medida por flujo³⁶. Esta disfunción vascular también se extiende al territorio pulmonar, de forma que la presencia de hipertensión arterial pulmonar es frecuente en los pacientes con ICFSC¹⁰². Mediante estimación ecocardiográfica, en una serie de 244 pacientes con ICFSC, Lam et al. hallaron hipertensión pulmonar en el 83% de los pacientes¹⁰². Con los resultados del estudio, los autores concluyeron que el incremento de las presiones pulmonares en estos pacientes era debida tanto al incremento de las presiones del corazón izquierdo como al incremento de las resistencias vasculares pulmonares¹⁰². Además, la presión

arterial pulmonar mostró ser un potente predictor de mortalidad, con un riesgo relativo de 1,3 por cada incremento de 10 mmHg en la presión arterial pulmonar¹⁰².

Alteración de la reserva cardiovascular.

Se ha subrayado la relevancia de la alteración de la reserva cardiovascular en la fisiopatología de la IC-FSC³⁶. Durante el ejercicio, el gasto cardiaco ha de incrementar a expensas del incremento del retorno venoso, de la vasodilatación periférica, de la contractilidad miocárdica y de la FC. Pues bien, en la adaptación al esfuerzo, en el paciente con ICFSC se han detectado anormalidades en cada uno de estos componentes: menos capacidad para incrementar el volumen telediastólico, mayor incremento de la presión telediastólica, incompetencia cronotropa, atenuación de la vasodilatación y menor incremento de la contractilidad¹⁰³.

4. DIAGNÓSTICO.

Todavía hoy existe dificultad para establecer de forma adecuada el diagnóstico de la IC. Recientemente, un subanálisis del estudio CHARM (que comparó el efecto de candesartan frente a placebo en pacientes con IC) puso de manifiesto que podría haberse cometido un sesgo de inclusión por la posibilidad de haber cometido un error diagnóstico en un número no desdeñable de pacientes¹⁰⁴. Diversos intentos por sistematizar el diagnóstico (como los criterios de Framingham) han sido abandonados. Las recomendaciones actuales para el diagnóstico de la IC se han mantenido sin cambios sustanciales en la última década. Se trata de identificar el síndrome clínico mediante la manifestación de una serie de síntomas y signos típicos que han de dirigir una serie de exploraciones complementarias destinadas al hallazgo de alguna anomalía cardiaca estructural o funcional^{1, 31, 32, 34, 105}.

El diagnóstico de *IC con función sistólica deprimida (IC-FSD)* requiere la presencia de síntomas y signos típicos de IC y una FEVI deprimida^{1, 34}.

El diagnóstico de *IC con función sistólica conservada (IC-FSC)* requiere la presencia de síntomas y signos típicos de IC, una FEVI normal o sólo levemente deprimida ($\geq 45\%$ ^{34, 106} o, más recientemente, $>50\%$ ^{35, 36}) y una cardiopatía estructural relevante o evidencias de disfunción diastólica^{1, 34-36}.

4.1. Manifestaciones clínicas.

El síndrome clínico de la IC está compuesto por una constelación de síntomas y de signos. Ahora bien, muchos de los síntomas no son específicos y los más específicos son menos comunes¹. La tabla 3 recoge los síntomas y signos típicos de la IC y que han de alertar sobre la presencia del síndrome.

Tabla 3. Síntomas y signos típicos de la insuficiencia cardiaca. Adaptado de McMurray et al.¹.

Síntomas	Signos
<i>Típicos</i>	<i>Más específicos</i>
Disnea	Presión venosa central elevada
Ortopnea	Reflujo hepatoyugular
Disnea paroxística nocturna	Ritmo de galope por tercer tono
Intolerancia al esfuerzo	Impulso apical desplazado lateralmente
Fatiga, cansancio o mayor tiempo de recuperación tras un esfuerzo	Soplo cardiaco
Inflamación de tobillos	
<i>Menos típicos</i>	<i>Menos específicos</i>
Tos nocturna	Edema periférico (tobillos, sacro, escroto)
Sibilancias	Crepitantes pulmonares
Aumento de peso (>2kg/semana)	Semiología de derrame pleural
Pérdida de peso (IC avanzada)	Taquicardia
Sensación de hinchazón	Pulso irregular
Pérdida de apetito	Taquipnea (>16 rpm)
Confusión	Hepatomegalia
Depresión	Ascitis
Palpitaciones	Bajo peso
Síncope	

4.2. Exploraciones complementarias.

Radiografía de tórax.

En la práctica clínica habitual, la radiografía de tórax aún conserva su espacio en el diagnóstico de la IC ya que puede mostrar cardiomegalia, signos de congestión pulmonar o derrame pleural^{31, 107}. Además contribuye a valorar otras causas de disnea¹.

³¹. Se ha de reseñar, no obstante, que la cardiomegalia radiológica puede estar ausente en el paciente con IC^{1, 31}.

Electrocardiograma.

El electrocardiograma (ECG) ofrece información sobre la existencia de alguna patología que explique el cuadro clínico, de forma que puede mostrar signos de hipertrofia del VI, ondas Q de necrosis o alteraciones de la repolarización¹⁰⁷. Además informa sobre la frecuencia y el ritmo cardiaco y revela alteraciones de la conducción¹. Al ECG normal se le ha atribuido un valor predictivo negativo el 98% para la detección de disfunción sistólica del VI, entre pacientes con sospecha clínica¹⁰⁸.

Ecocardiograma.

El ecocardiograma ofrece información instantánea sobre los volúmenes de las cámaras cardiacas, el grosor de la pared del VI, la existencia de signos indicativos de patología del pericardio, permite valorar las funciones sistólica y diastólica ventriculares, la función valvular y permite estimar la presión de la arteria pulmonar¹. La ecografía es, por tanto, crucial para establecer el diagnóstico etiológico y ofrece, además, información pronóstica (fracción de eyección del VI, patrón de llenado VI patológico, insuficiencia mitral funcional, etc.)¹⁰⁷. La valoración ecocardiográfica incluye la ecocardiografía bidimensional/tridimensional, el Doppler de onda continua y pulsada, el Doppler de flujo en color y las imágenes de Doppler tisular¹.

En la valoración de la función sistólica, es posible determinar la FEVI, que como ya hemos expuesto, es el porcentaje que representa el volumen eyectado (volumen diastólico final menos volumen sistólico final) con respecto al volumen diastólico final. El método recomendado es el Simpson biplanar¹. FEVI no ha de confundirse, por tanto, con el volumen de eyección, que puede ser normal en pacientes con una dilatación del

VI y una FEVI deprimida y puede estar reducido en pacientes con hipertrofia concéntrica del VI y una FEVI conservada¹.

Dado que no existe ningún parámetro ecocardiográfico lo suficientemente preciso para la evaluación de la función diastólica, para tal fin se recomienda la valoración exhaustiva de datos estructurales y funcionales^{1, 34-36, 106, 109}. Se debe valorar la hipertrofia ventricular o el tamaño de la aurícula izquierda y realizar una evaluación funcional mediante estudio Doppler del flujo mitral (con el que puede determinarse el tiempo de relajación isovolumétrica, el tiempo de desaceleración, el pico E, el pico A y la relación E/A), estudio Doppler del flujo venoso pulmonar y estudio de Doppler tisular (ondas E' y A', pudiéndose obtener entonces en cociente E/E' cuyo valor se correlaciona con las presiones de llenado del VI)^{1, 34-36, 109}. La relación E/A del flujo mitral permite distinguir 4 patrones: normal (E/A entre 1 y 2), déficit de relajación (E/A<1), pseudonormal (E/A entre 1 y 2, y precisa de otros datos, especialmente los que aporta el estudio Doppler tisular, para distinguirlo del patrón normal) y restrictivo (E/A>2)^{34-36, 109}. Con respecto al cociente E/E', un valor <8 indica una presiones de llenado bajas, un valor >15 indica que las presiones de llenado son elevadas. Si el cociente E/E' se encuentra entre 8 y 15, la alteración diastólica ha de completarse con otros parámetros^{34-36, 109}.

Otras modalidades de imagen cardiaca.

Otras modalidades de imagen cardiaca no incluidas en el algoritmo diagnóstico habitual y que pudieran ofrecer información etiológica en casos seleccionados son la ecocardiografía transesofágica, la ecocardiografía de esfuerzo, la resonancia magnética cardiaca, las exploraciones con radioisótopos (tomografía por emisión monofotónica, la ventriculografía isotópica, tomografía por emisión de positrones), la angiografía

coronaria y la tomografía computarizada cardiaca, especialmente en lo concerniente a la valoración de la anatomía coronaria¹.

4.3. Pruebas de laboratorio.

Se recomienda la realización de un hemograma para la determinación de anemia, ya que esta situación podría empeorar la IC o incluso suponer una explicación alternativa a los síntomas del paciente, además de aportar información pronóstica^{1,34}.

Se recomiendan las determinaciones de química sanguínea (sodio, potasio, calcio, urea/nitrogeno ureico en sangre, creatinina/tasa de filtrado glomerular estimada, enzimas hepáticas y bilirrubina, ferritina) y la función tiroidea para: 1) evaluar si el paciente es apto para tratamiento diurético, anticoagulante o con antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona, 2) detectar causas reversibles/tratables de la IC (por ejemplo, hipocalcemia, disfunción tiroidea) y comorbilidades (como la ferropenia), y 3) obtener información pronóstica^{1,34}.

4.4. Péptidos natriuréticos.

Ya se ha comentado el papel de los péptidos natriuréticos como *sistema hormonal de contrarregulación* en IC para compensar el efecto deletéreo de las neurohormonas vasoconstrictoras⁴². Además de su indiscutible papel biológico, los péptidos natriuréticos han adquirido gran relevancia diagnóstica y pronóstica en IC, especialmente el BNP^{73,75}. El BNP es liberado en forma de prohormona (pro-BNP), de la que se escinde el fragmento N-terminal inactivo (NTproBNP), quedando el péptido biológicamente activo, BNP⁷³. En el contexto de una expansión de volumen o una sobrecarga de presión ventricular, la liberación de BNP resulta en un incremento del lusotropismo, esto es, mejora la relajación miocárdica⁷³, y se comporta como un

importante mecanismo de regulación provocando natriuresis, diuresis, vasodilatación y reduciendo la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{73, 75}. La determinación del BNP puede utilizarse como criterio de exclusión para el diagnóstico de IC, estableciéndose un umbral de exclusión diferente según el cuadro clínico sea agudo (o se trate de una descompensación) o insidioso¹. En base a las evidencias, las recomendaciones actuales de la Sociedad Europea de Cardiología establecen los siguientes puntos de corte óptimos para la exclusión de IC: para pacientes con clínica aguda o descompensación, 300 pg/ml para el NTproBNP y 100 para el BNP; para pacientes con una presentación no aguda, 125 pg/ml para el NTproBNP y 35 pg/ml para el BNP¹.

4.5. Otras exploraciones.

Otras exploraciones que pudieran aportar información para el estudio etiológico son el cateterismo cardiaco, para el estudio de la hemodinámica constrictiva o restrictiva; la biopsia, en la sospecha de enfermedades inflamatorias o infiltrativas del miocardio; o los tests genéticos, en las miocardiopatías¹.

5. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FUNCIÓN SISTÓLICA DEPRIMIDA

5.1. Objetivos del tratamiento.

Aunque la influencia de un tratamiento en la supervivencia del paciente sigue siendo, como no podía ser de otra manera, la medida de mayor trascendencia clínica, actualmente se aceptan otros beneficios diferentes a la mortalidad, de manera que el tratamiento de los pacientes con IC ha de contemplar un triple propósito: 1) mejorar los síntomas, la calidad de vida y la capacidad funcional del paciente, 2) evitar las descompensaciones y los ingresos hospitalarios y 3) mejorar la supervivencia¹.

5.2. Tratamiento farmacológico.

Se considera que se debe iniciar tratamiento con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y un betabloqueante tan pronto como se diagnostique la IC-FSD.

Tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)

Dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados, los estudios CONSENSUS⁵⁶, en pacientes con IC en clase funcional IV de la NYHA, y SOLVD⁵⁷, en pacientes de cualquier clase funcional, valoraron la influencia del tratamiento con enalapril en pacientes con IC-FSD (en este caso una FEVI \leq 35%). Ambos estudios demostraron que el tratamiento con el IECA disminuía la mortalidad.

En el estudio CONSENSUS, al año de seguimiento, la mortalidad se redujo en un 31% en el grupo de enalapril (en dosis de 2,5 a 40 mg/día) respecto a placebo. Esta reducción se produjo como consecuencia de la disminución de la mortalidad asociada a la progresión de la IC, sin efecto sobre la muerte súbita⁵⁶. Años más tarde, el análisis de

los datos de la misma cohorte de pacientes determinó que el beneficio sobre la mortalidad se mantenía o incluso se acrecentaba en la valoración a largo plazo tras el *uso abierto* del fármaco¹¹⁰. El estudio SOLVD demostró que la adición de enalapril (en dosis de 2,5 a 20 mg/día) se asociaba a una reducción de la mortalidad y de las hospitalizaciones en pacientes con una FEVI deprimida ($\leq 35\%$) y en clase funcional de la NYHA II y III⁵⁷. En este estudio se obtuvo una reducción del riesgo de muerte del 23% a los 24 meses de seguimiento y una reducción del evento combinado muerte o ingreso por IC del 30% a los 24 meses⁵⁷. En consonancia con lo reportado en el estudio precedente, la disminución de la mortalidad se atribuyó a la asociada a la progresión de la IC, sin incidencia en la atribuida a arritmias malignas⁵⁷.

En el estudio AIRE, en pacientes con clínica de IC desarrollada en cualquier momento tras un IAM, la adición de ramipril (dosis diana 5 mg dos veces al día) supuso una reducción de la mortalidad por todas las causas del 27%¹¹¹.

Las dosis recomendadas de IECA han de ser las valoradas en los ensayos clínicos, a menos que el paciente no las tolere. Dosis mayores de enalapril (60 mg/día), por ejemplo, a las utilizadas en estos estudios no se han acompañado de un beneficio en términos de supervivencia¹¹². Pero tampoco parece apropiado mantener al paciente con dosis bajas. Así, en el ensayo clínico ATLAS, en el que se aleatorizaron 3164 pacientes con IC en clase funcional de la NYHA II a IV y $FEVI \leq 30\%$ a recibir dosis bajas frente a dosis altas de lisinopril, aunque no encontró diferencias en cuanto a la mortalidad entre los dos grupos de tratamiento, reveló que el evento combinado muerte o ingreso por IC fue un 12% menor y las hospitalizaciones por IC un 24% menos frecuentes en el grupo de dosis altas⁵⁸.

El efecto de los IECA también se ha documentado en pacientes en estadio B de la ACC/AHA, es decir, con daño miocárdico pero sin síntomas de IC. Así, en pacientes

con disfunción sistólica del VI (FEVI \leq 35%) asintomáticos y tras una mediana de seguimiento de 34,4 meses (rango intercuartilico, 14,6-62 meses), enalapril redujo significativamente los eventos combinados muerte o desarrollo de IC (reducción del 29%) y muerte o ingreso por IC (reducción del 20%)¹¹³. El estudio SAVE, que valoró el efecto de captopril (dosis diana 50 mg tres veces al día) frente a placebo en pacientes con disfunción sistólica del VI (FEVI \leq 40%) tras un IAM, sin clínica de IC, demostró una reducción de la mortalidad por cualquier causa del 19%, una reducción del 37% del riesgo de desarrollar IC severa y del 22% de hospitalizaciones por IC¹¹⁴. El estudio TRACE también valoró el efecto de un IECA, en este caso trandolapril (dosis diana 4 mg/día), sobre la morbimortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda (FEVI \leq 35%) tras un IAM¹¹⁵. En este estudio, en el que casi un 80% de los pacientes no presentaban historia clínica de IC, la adición de trandolapril se asoció a una reducción de la mortalidad por cualquier causa (riesgo relativo 0,78, IC95%, 0,67-0,91) y a un menor desarrollo de IC severa (riesgo relativo 0,71, IC95%, 0,56-0,89)¹¹⁵.

Tratamiento con β -bloqueantes.

Como hemos comentado, el incremento de la actividad simpática centra la fisiopatología de la IC-FSD. La estimulación simpática crónica determina una disminución de la densidad de receptores β que puede revertirse con el tratamiento con β -bloqueantes, lo que concluye en una mejora de la respuesta inotropa y cronotropa miocárdica¹¹⁶. El tratamiento con β -bloqueantes ha demostrado mejorar la función sistólica del VI^{117, 118} y tener un efecto positivo sobre el remodelado, con la reducción de los volúmenes sistólico y diastólico¹¹⁸. Diversos estudios han demostrado el beneficio clínico del uso de bisoprolol, metoprolol y carvedilol en IC-FSD.

Los beneficios del carvedilol, un β -bloqueante no selectivo con efecto adicional α -1 bloqueante, han sido probados en pacientes con IC en cualquier clase funcional así como en pacientes con disfunción sistólica del VI tras un IAM.

En 1996, dos ensayos clínicos estadounidenses pusieron de manifiesto el beneficio pronóstico del uso de carvedilol en pacientes con IC leve o moderada^{117, 119}. En el primero de ellos, con 345 pacientes, Bristow et al.¹¹⁷ detectaron una reducción de la mortalidad en el grupo de carvedilol del 73%. El mismo grupo (United States Carvedilol Heart Failure Study Group), con un estudio que incluyó a 1094 pacientes con IC en clase funcional II a IV (aunque muy pocos pacientes se encontraban en clase funcional IV) y con FEVI \leq 35%, el uso de carvedilol se tradujo en una reducción de la mortalidad de un 65% atribuido tanto a la reducción de mortalidad por la progresión de la IC como por muerte súbita tras un periodo de seguimiento medio de 6,5 meses¹¹⁹. En este estudio, el 90% de los pacientes tomaban digoxina y el 95% diuréticos de asa e IECA. Adicionalmente, se constató una disminución del riesgo de hospitalización de causa cardiovascular¹¹⁹. Años más tarde, en 2001, el estudio COPERNICUS demostró el beneficio pronóstico del carvedilol en pacientes con IC avanzada y con una FEVI $<$ 25%⁶⁰. Prácticamente la totalidad de los pacientes tomaba diuréticos, el 97% tomaba un IECA o un ARA II y en torno al 65% digoxina. En este estudio la reducción del riesgo de muerte en el grupo de carvedilol fue del 35%, y la reducción del evento combinado muerte o ingreso por cualquier causa fue del 24%. El análisis por subgrupos mostró que este beneficio sobre la mortalidad se mantenía tanto en miocardiopatía dilatada isquémica como no isquémica, y tanto en pacientes con una hospitalización reciente como en aquellos que no la habían sufrido⁶⁰. El beneficio del carvedilol también se extiende a los pacientes con disfunción sistólica del VI (FEVI \leq 40%) tras un IAM, como muestra el estudio CAPRICORN¹²⁰. La adición de carvedilol determinó una

disminución de la mortalidad por cualquier causa del 20% y de la mortalidad cardiovascular de un 21,4%, aunque no se observaron diferencias en el objetivo primario combinado de muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardiovascular¹²⁰.

Los beneficios en la supervivencia del metoprolol, un fármaco con efecto bloqueante selectivo sobre los receptores adrenérgicos β -1, quedaron establecidos en el estudio MERIT-HF⁶². En este estudio, metoprolol succinato (dosis diana de 200 mg/día) frente a placebo, en pacientes con IC con clase funcional II-IV (mayoritariamente II-III) y una FEVI \leq 40%, consiguió una reducción de la mortalidad del 34,5% al año de seguimiento, incluyendo la muerte de causa cardiovascular (reducción del riesgo del 38%), la muerte súbita (del 41%) y la atribuida a la progresión de la IC (del 49%)⁶². Análisis posteriores mostraron que metoprolol no solo mejoraba la supervivencia sino que, además, mejoraba la clase funcional de los pacientes y reducía la necesidad de hospitalización por descompensación de la IC¹²¹.

Tras los resultados del ensayo clínico COMET¹²², que comparó el efecto sobre la supervivencia de carvedilol (25 mg dos veces al día) frente a metoprolol tartrato (50 mg dos veces al día) en una serie amplia de pacientes con IC en clase funcional II-IV y una FEVI $<$ 35%, se postuló que carvedilol podría ser superior metoprolol. En este estudio, después de un seguimiento medio de 58 meses, la mortalidad por cualquier causa en el grupo de carvedilol fue del 34% y del 40% en el grupo tratado con metoprolol¹²². No obstante, habría que matizar que la FC fue más baja en el grupo de carvedilol, que se utilizó metoprolol tartrato, de acción corta, y que la dosis de metoprolol fue la mitad que la dosis diana del estudio MERIT-HF. Todo ello podría haber influido en los resultados.

En un primer ensayo clínico (CIBIS), bisoprolol, otro bloqueante selectivo de los receptores β -1, sólo pudo demostrar un efecto estadísticamente significativo en la mejora de la clase funcional y en la reducción de los ingresos por descompensación de

la IC, pero no sobre la mortalidad¹²³. Años más tarde, el estudio CIBIS-II, de mayor potencia estadística, mostró que bisoprolol (en dosis diaria de 10 mg/día) proporcionaba una reducción de la mortalidad de un 31,8% con respecto a placebo en pacientes con IC en clase funcional III o IV y una FEVI \leq 35%⁵⁹. Este efecto se mantenía en la reducción de la muerte de origen cardiovascular, en la muerte súbita, en la hospitalización por cualquier causa y en la hospitalización por IC descompensada. En el análisis por subgrupos, el efecto se mantuvo en pacientes con miocardiopatía dilatada de origen isquémico y en los pacientes en clase funcional III de la NYHA⁵⁹.

Otros betabloqueantes, como el nebivolol, han tenido un efecto muy modesto, especialmente si lo comparamos con los resultados previos. Así, el estudio SENIORS, que evaluó el efecto de nebivolol frente a placebo sobre el evento combinado mortalidad o ingreso de causa cardiovascular en pacientes con IC (el 35% de la serie presentaba una FEVI $>$ 35%) y edad \geq 70 años, mostró una reducción del evento combinado del 12%, pero no redujo la mortalidad¹²⁴. En el estudio BEST, bucindolol, un β -bloqueante con actividad simpaticomimética intrínseca, tampoco reportó ningún beneficio pronóstico a pacientes con IC en clase funcional III de la NYHA, mayoritariamente, y una FEVI \leq 35%¹²⁵.

En general, el inicio de los β -bloqueantes ha de realizarse en pacientes estables y se ha de incrementar la dosis progresivamente según la tolerabilidad. Ahora bien, el inicio del tratamiento en pacientes con una descompensación reciente o con descompensaciones recurrentes no solo es seguro sino que es eficaz en términos de supervivencia, de forma que permite disminuir la mortalidad precozmente, como lo demuestran los datos del estudio COPERNICUS¹²⁶. Durante una descompensación, mantener el tratamiento con β -bloqueantes no condiciona una menor probabilidad de

mejoría sintomática ni la retrasa, pero favorece la prescripción crónica de estos fármacos, con el consabido beneficio pronóstico que ello conlleva¹²⁷.

Tratamiento con antagonistas de la aldosterona.

El empleo de fármacos antagonistas de la aldosterona se sustenta en las implicaciones fisiopatológicas de la aldosterona que ya han sido expuestas. Antagonizar los efectos de la aldosterona puede prevenir la aparición de hipopotasemia inducida por diuréticos de asa o tiazídicos, que pudiera resultar arritmogénica. Adicionalmente, recordaremos que espironolactona demostró prevenir la elevada mortalidad asociada a arritmias ventriculares en modelos animales en los que se inducía una sobreexpresión de receptores mineralocorticoides específicos cardiacos⁷¹. El incremento de la concentración de aldosterona detectado en pacientes con IC en tratamiento con IECA puede conducir a una estimulación inapropiada de los receptores mineralocorticoides a pesar del bloqueo del eje renina-angiotensina¹²⁸, por lo que el bloqueo adicional con antagonistas de estos receptores, aun con un tratamiento óptimo, podría resultar beneficioso para el paciente. Así lo confirman los resultados de los estudios RALES y EMPHASIS-HF en pacientes con IC crónica. En el estudio RALES¹²⁹, 1663 pacientes con IC-FSD (FEVI \leq 35%) y clase funcional de la NYHA III o IV con una creatinina <2,5 mg/dl y una kaliemia <5 mEq/l fueron aleatorizados a recibir espironolactona (25 mg/día) o placebo. Tras un periodo de seguimiento medio de 24 meses, el estudio fue interrumpido precozmente tras detectarse la eficacia de espironolactona en un análisis intermedio. Con espironolactona se redujo el riesgo de muerte un 30%, atribuible tanto a la disminución de la muerte por progresión de la IC como a la disminución de la muerte súbita. Todos los pacientes tomaban un diurético de asa, casi el 95% tomaban un IECA, el 75% digoxina, pero solo el 10% tomaba un β -bloqueante, fármacos que, en el

momento de puesta en marcha del estudio RALES, como ya hemos visto, apenas comenzaban a mostrar su eficacia en los pacientes con IC. Adicionalmente, los pacientes que recibían espironolactona mostraron una mejoría significativa de los síntomas de IC y la frecuencia de hospitalización por empeoramiento de la IC fue un 35% menor en ese grupo¹²⁹. Hubo que esperar una década para que un antagonista de la aldosterona de segunda generación, eplerenona, mostrara también su eficacia pronóstica en pacientes con IC crónica. En el estudio EMPHASIS-HF¹³⁰, 2737 pacientes con IC-FSD (FEVI \leq 30%, \leq 35% si la duración del QRS era $>$ 130 ms) en clase funcional II de la NYHA fueron aleatorizados a recibir eplerenona (máximo de 50 mg/día) o placebo. Como ya ocurriera en el estudio RALES, el estudio EMPHASIS-HF también hubo de suspenderse precozmente tras una mediana de seguimiento de 21 meses. El tratamiento con eplerenona redujo el evento combinado muerte cardiovascular u hospitalización por IC un 29% con respecto a placebo. En este estudio en torno al 95% de los pacientes tomaban un IECA, un ARA II o ambos, y casi el 87% tomaba un β -bloquante. También se observó en el grupo de eplerenona una reducción significativa de la mortalidad, de la mortalidad cardiovascular, de la hospitalización por IC y de la hospitalización por cualquier causa.¹³⁰ Fuera del ámbito de la IC crónica, eplerenona también ha mostrado beneficio pronóstico. Así, en el estudio EPHEBUS¹³¹ se evaluó el efecto de eplerenona (dosis máxima 50 mg/día) sobre la morbimortalidad en una cohorte de pacientes con IAM complicado con disfunción sistólica del VI (FEVI \leq 40%) y que, adicionalmente, presentaran o clínica de IC o fueran diabéticos. En este estudio, tras un seguimiento medio de 16 meses, la adición de eplerenona resultó en una reducción de la mortalidad por cualquier causa del 15%, del evento combinado muerte de origen cardiovascular o ingreso de causa cardiovascular del 29%, del evento combinado muerte de cualquier causa o ingreso de cualquier causa, de la mortalidad de causa cardiovascular y de la

muerte súbita. Este beneficio pronóstico se obtuvo en pacientes que incluían mayoritariamente tratamiento con IECA o ARA II (87%) y β -bloqueantes (75%)¹³¹.

Espironolactona y eplerenona pueden causar hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal, efectos adversos, no obstante, poco frecuentes en los estudios comentados. Sólo se deben utilizar estos fármacos en pacientes con función renal adecuada y una concentración sérica de potasio normal; si se utiliza alguno de ellos, es obligatorio realizar una monitorización seriada de los electrolitos séricos y la función renal¹.

Tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II).

Los ARA II, en pacientes con IC-FSD, han mostrado ser un tratamiento efectivo tanto en aquellos pacientes que presentan intolerancia a IECA o como tratamiento alternativo a estos. Los estudios que valoran el efecto de la combinación de ambos tipos de fármacos arrojan resultados contradictorios, sobre todo si el paciente recibe también tratamiento con β -bloqueantes, por lo que la combinación IECA-ARA II no parece una propuesta terapéutica plenamente aceptada, especialmente si consideramos el riesgo de hiperpotasemia que un ARA II añadiría sobre un tratamiento previo con IECA y antagonistas de la aldosterona.

Los resultados del estudio ELITE¹³² sugerían que losartan en dosis de 50 mg era superior a captopril (50 mg tres veces al día) en reducción de mortalidad en pacientes con IC-FSD (FEVI \leq 40%) y clase funcional II-IV de la NYHA. Dado que ese no era el objetivo primario del estudio, los resultados fueron valorados con cautela y dieron lugar al diseño del estudio ELITE II¹³³, que finalmente no mostró diferencias en mortalidad entre los dos fármacos. Pocos años más tarde, el estudio OPTIMAAL¹³⁴ volvió a comparar losartan (50 mg/día) frente a captopril (50 mg tres veces al día) en pacientes

con IAM y desarrollo de IC en la fase aguda o aparición de una nueva onda Q anterior o reinfarto. Los datos volvieron a insistir en la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en mortalidad entre los dos grupos del estudio. Losartan se convertía así en una alternativa terapéutica en pacientes con intolerancia a IECA. Posteriormente, el estudio HEAAL¹³⁵, en pacientes con IC-FSD (FEVI \leq 40%), clase funcional II-IV de la NYHA e intolerancia a IECA, pudo demostrar que 150 mg diarios de losartan eran superiores a 50 mg diarios, dosis que se había utilizado en los ensayos previos, de forma que altas dosis de losartan mostraron reducir un 10% el evento combinado muerte o ingreso por IC. Además de losartan, también valsartan y candesartan han mostrado beneficios en reducción de mortalidad en pacientes con intolerancia a IECA. Así, el estudio CHARM-alternative¹³⁶, demostró una reducción del evento combinado muerte cardiovascular o ingreso por IC descompensada al comparar candesartan (dosis diana 32 mg/día) con placebo en pacientes con IC-FSD (FEVI \leq 40%) y clase funcional de la NYHA II-IV. Un beneficio aún más contundente se obtuvo en un subgrupo de análisis del estudio Val-HeFT en el que valsartan comparado con placebo en pacientes con IC-FSD (FEVI $<$ 40%), clase funcional II-IV de la NYHA e intolerancia a IECA, mostró una reducción de la mortalidad por todas las causas y del evento combinado mortalidad y morbilidad (definida esta como parada cardíaca resucitada, hospitalización por IC o necesidad de tratamiento inotropeo o vasodilatador intravenoso durante al menos 4 horas)¹³⁷. Los resultados globales del estudio Val-HeFT¹³⁸, señalaban que la adición de valsartan al tratamiento previo suponía una reducción del evento combinado mortalidad y morbilidad. Sin embargo, la observación *post hoc* de un incremento en mortalidad y morbilidad en los pacientes que recibían valsartan, un IECA y un β -bloqueante, puso en entredicho la seguridad de esta combinación¹³⁸. En este sentido, el estudio CHARM-added¹³⁹ arrojaba resultados totalmente opuestos. Así, en pacientes con IC-FSD

(FEVI \leq 40%) y clase funcional de la NYHA II-IV, añadir candesartan supuso una reducción del evento combinado muerte cardiovascular o ingreso por IC y de cada uno de ellos por separado. El beneficio de candesartan fue significativo incluso entre los pacientes que tomaban β -bloqueantes y dosis máximas de IECA¹⁴⁰.

También un ARA II, valsartan, como en su momento mostrara captopril en los estudios AIRE y SAVE, ha mostrado en el estudio VALIANT¹⁴¹ ser tan eficaz como este IECA en la reducción de mortalidad en pacientes que tras un IAM presentaron IC, disfunción sistólica del VI (FEVI \leq 35% por ecocardiografía o angiografía o \leq 35% por ventriculografía isotópica) o ambos. La asociación de los dos fármacos no aportó beneficio pronóstico y sí supuso, por el contrario, un incremento en la incidencia de efectos adversos¹⁴¹, lo que refuerza la idea manifestada previamente en torno a la asociación de IECA-ARA II en un mismo paciente.

Tratamiento con ivabradina.

La ivabradina es un inhibidor de los canales I_f del nodo sinusal cuyo único efecto conocido es disminuir la frecuencia cardiaca en pacientes en ritmo sinusal. El estudio SHIFT¹⁴² aleatorizó 6558 pacientes con IC-FSD (FEVI \leq 35%), clase funcional de la NYHA II-IV (pero mayoritariamente II y III, sólo un 2% del total se encontraba en clase funcional IV) y ritmo sinusal con una FC \geq 70 lpm a recibir ivabradina o placebo. Tras una mediana de seguimiento de 22,9 meses, el evento combinado muerte cardiovascular o ingreso por IC fue un 18% inferior en el grupo de ivabradina, efecto especialmente debido a la disminución de los ingresos por IC y de la mortalidad por la progresión de la IC. Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular ni en la mortalidad por todas las causas. Además, los pacientes que recibían un 50% o más de la dosis diana de betabloqueantes no

obtuvieron beneficio en la reducción del evento combinado ni en ninguno de los componentes de la mortalidad, aunque sí redujo también en este subgrupo los ingresos hospitalarios por IC un 19%¹⁴².

Tratamiento con digoxina

En el estudio DIG¹⁴³, 6800 pacientes con IC en clase funcional de la NYHA I-IV (principalmente II y III) y una FEVI \leq 45%, fueron aleatorizados a recibir digoxina (0,25 mg diarios) o placebo. En este estudio, digoxina no redujo la mortalidad, pero sí las hospitalizaciones totales y las debidas a un empeoramiento de la IC. Además, hay que señalar que el estudio se llevó a cabo antes de que el tratamiento con β -bloqueantes estuviera reconocido en IC-FSD.

Tratamiento con la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida

En un estudio aleatorizado y controlado que incluyó sólo varones (642) y realizado en la década de los 80, antes de que se utilizaran los IECA y los β -bloqueantes en el tratamiento de la IC, esta combinación de vasodilatadores produjo una reducción casi significativa en la mortalidad respecto a placebo¹⁴⁴. Posteriormente, en otro estudio aleatorizado y controlado, esta vez sobre pacientes afroamericanos, añadir esta combinación a la terapia convencional redujo la mortalidad, el riesgo de hospitalización por IC y mejoró la calidad de vida¹⁴⁵.

Ácidos grasos poliinsaturados ω -3

Como se ha comentado, en IC existe una activación inmunológica-inflamatoria. Los ácidos poliinsaturados ω -3 presentan un efecto antiinflamatorio, reducen la producción de citokinas y mejoran la función endotelial, razón esta por la que el efecto

de los ácidos poliinsaturados ω -3 fue estudiado en pacientes con IC sintomática en clase funcional II-IV de la NYHA y una FEVI \leq 40% (o, si $>$ 40%, hospitalización por IC en el año previo) en el estudio GISSI-HF¹⁴⁶. El tratamiento con los ácidos poliinsaturados ω -3 ocasionó una reducción del 8% del evento combinado muerte o ingreso de causa cardiovascular, un 10% la muerte de origen cardiovascular y un 7% la hospitalización de causa cardiovascular.

Tratamiento con diuréticos

No se han estudiado los efectos de los diuréticos en la mortalidad ni en la morbilidad de los pacientes con IC, a diferencia de lo que ocurre con otros fármacos de uso reconocido. No obstante, los diuréticos resultan eficaces para aliviar la disnea y los edemas, y por ello se recomiendan para pacientes con signos y síntomas de congestión, independientemente de la FEVI¹.

5.3. Desfibrilador automático implantable (DAI).

La prevención de la muerte súbita es un objetivo de primer orden en el paciente con IC-FSD. Ya hemos visto el beneficio que sobre ello presentan ciertos fármacos como los β -bloqueantes^{59, 62, 119} o los antagonistas de la aldosterona^{129, 131}. Claro es, estos fármacos reducen el riesgo de muerte súbita, pero no la impiden, de ahí la relevancia del DAI cuando se pretende reducir la muerte súbita por arritmias ventriculares.

Prevención secundaria de la muerte súbita cardiaca

Los DAI reducen la mortalidad de los pacientes que sobreviven a una parada cardiaca por arritmias ventriculares y de aquellos que presentan taquicardias

ventriculares sostenidas sintomáticas¹⁴⁷. Este beneficio es especialmente relevante en pacientes con disfunción sistólica del VI¹⁴⁸. Por ello, se recomienda, con independencia de la FEVI, un DAI para este tipo de pacientes con buen estado funcional, esperanza de vida superior a un año para quienes lo que se pretende es aumentar la supervivencia¹.

Prevención primaria de la muerte súbita

En el ensayo clínico SCD-HeFT¹⁴⁹, se aleatorizaron 2.521 pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica y no isquémica, sin antecedentes de arritmia ventricular sintomática, con una FEVI $\leq 35\%$ y en clase funcional II o III de la NYHA, a recibir placebo, amiodarona o un DAI. El 96% de los pacientes incluía un IECA/ARA-II y el 69% un β -bloqueante. No se ofrece información acerca del uso de antialdosterónicos. Los resultados mostraron que amiodarona no reportaba beneficios en términos de supervivencia frente a placebo, mientras que los pacientes con DAI presentaron una reducción de la mortalidad por todas las causas del 23%. El efecto beneficioso se mantuvo independientemente de la etiología de la IC. Ahora bien, el beneficio fue significativo en pacientes en clase funcional II de la NYHA y no en los de clase funcional III. En estos últimos, amiodarona disminuyó la supervivencia con respecto a placebo¹⁴⁹.

Antes del estudio SCD-HeFT, en pacientes con disfunción ventricular de origen isquémico, el beneficio del DAI quedó patente en el estudio MADIT II¹⁵⁰. En este estudio se aleatorizaron 196 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y una FEVI $\leq 30\%$, en clase funcional I-III de la NYHA, con un episodio documentado de taquicardia ventricular no sostenida o taquicardia ventricular inducible en un estudio electrofisiológico, a recibir tratamiento convencional (un porcentaje bajo de pacientes recibía IECA o β -bloqueantes) o tratamiento convencional más DAI. El uso de DAI

redujo el riesgo de muerte un 31%. Otros dos estudios aleatorizados y controlados no han mostraron beneficio en pacientes tratados con DAI inmediatamente después de sufrir un IAM (≤ 40 días)^{151, 152}. Por ello, el uso de DAI en pacientes con cardiopatía isquémica resulta beneficioso, pero únicamente para los pacientes que continúen con disfunción ventricular izquierda transcurridos al menos 40 días del infarto de miocardio.

A pesar de los resultados del mencionado estudio SCD-HeFT, los beneficios del DAI en pacientes con MCD no isquémica no resultan tan evidentes en otros estudios, eso sí, con un menor número de pacientes. En estos pacientes, los estudios CAT¹⁵³, en pacientes con MCD de menos de 9 meses de evolución y una FEVI $\leq 30\%$, y DEFINITE¹⁵⁴, en pacientes con una FEVI $\leq 35\%$, no mostraron que la implantación de DAI redujera la muerte por cualquier causa, aunque el segundo, los pacientes con DAI presentaron una menor incidencia de muerte súbita por arritmias ventriculares. Un metaanálisis de estudios con este tipo de pacientes (en total, 1854 pacientes) mostró una reducción de la mortalidad del 25% en el grupo de pacientes asignados a implantación de DAI¹⁵⁵.

5.4. Terapia de resincronización cardiaca (TRC).

Los pacientes con IC-FSD con una FEVI $\leq 35\%$ de etiología isquémica y no isquémica, en ritmo sinusal y con un QRS ≥ 120 ms, en clase funcional de la NYHA III-IV y tratamiento médico óptimo, obtienen una relevante reducción de la morbimortalidad con la TRC, como así lo muestran los resultados de los estudios COMPANION y CARE-HF. El estudio COMPANION¹⁵⁶ aleatorizó a 1520 pacientes a tratamiento óptimo, tratamiento óptimo más TRC o tratamiento óptimo más TRC-DAI. Con respecto al tratamiento farmacológico óptimo, TRC redujo un 34% el evento combinado de muerte o ingreso por cualquier causa y un 40% cuando se sumaban TRC

y DAI. Sólo este último tratamiento consiguió disminuir de forma significativa la muerte por cualquier causa (un 36%). El estudio CARE-HF incluyó a 813 pacientes quienes, además de recibir el tratamiento farmacológico óptimo, fueron aleatorizados a recibir o no TRC. En este estudio la TRC redujo el evento combinado muerte por cualquier causa o ingreso de origen cardiovascular, las hospitalizaciones de causa cardiovascular, la muerte por cualquier causa y las hospitalizaciones por IC. En ambos estudios la TRC mejoró los síntomas y la calidad de vida. Adicionalmente, en el estudio CARE-HF se observó una reducción de los volúmenes ventriculares y una mejoría en la FEVI. El mayor beneficio en los dos estudios lo obtuvieron los pacientes con un QRS más ancho: ≥ 160 ms en el CARE-HF y ≥ 148 ms en el COMPANION (en este caso, el beneficio fue mayor aún con $QRS > 168$ ms).

En pacientes con IC y síntomas leves a moderados, los estudios MADIT-CRT¹⁵⁷ (el 85% de los pacientes encontraban en clase funcional II y el 15% en clase funcional I de la NYHA) y RAFT¹⁵⁸ (el 80% se encontraban en la clase II y el 20% en clase III) han mostrado también el beneficio pronóstico de la TRC. En ambos estudios los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento óptimo más DAI o tratamiento óptimo más TRC-DAI. En el estudio MADIT-CRT, que incluyó a pacientes con una $FEVI \leq 30\%$ y en ritmo sinusal con un $QRS \geq 130$ ms, añadir la TRC redujo el evento combinado muerte o ingreso por IC y de los ingresos por IC analizados aisladamente, pero no redujo la mortalidad. En el estudio RAFT, que incluyó a pacientes con una $FEVI \leq 30\%$ y un $QRS \geq 130$ ms (el 13% presentaban una fibrilación auricular o un flutter auricular permanentes), la adición de TRC supuso igualmente una reducción del evento combinado muerte o ingreso por IC y de los ingresos por IC, pero además, en este estudio, la TRC redujo la mortalidad de cualquier causa y la de causa cardiovascular. En los pacientes en fibrilación auricular o flutter, la adición de TRC no supuso beneficio

pronóstico. Ambos estudios mostraron que el beneficio era mayor en los pacientes con un $QRS \geq 150$ ms, y el estudio RAFT mostró lo mismo en los pacientes con bloqueo de rama izquierda. Estos datos son congruentes con lo ya mostrado en los estudios en pacientes con clase funcional avanzada.

5.5. Trasplante cardiaco.

En IC terminal con síntomas graves, mal pronóstico y sin más alternativas de tratamiento, el trasplante cardiaco es un tratamiento aceptable¹, siempre que se cumplan las exigencias en cuanto a la indicación, a la motivación del paciente y a la ausencia de contraindicaciones¹⁵⁹.

5.6. Dispositivos de asistencia circulatoria.

Debido al incremento del número de pacientes con IC terminal y a la creciente escasez de donantes, para algunos pacientes, los dispositivos de asistencia circulatoria se consideran una alternativa terapéutica¹. Y lo es en varios escenarios clínicos: como terapia que propicie que un paciente no apto para trasplante lo sea tras la recuperación de la disfunción de otros órganos; como puente al trasplante; como puente a la recuperación, por ejemplo, en las miocarditis agudas fulminantes; como tratamiento de destino como alternativa al trasplante en pacientes no aptos para el mismo¹⁶⁰.

6. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FUNCIÓN SISTÓLICA CONSERVADA.

En la actualidad ningún tratamiento ha mostrado beneficio pronóstico en los pacientes con IC-FSC.

Estudios con un reducido número de pacientes han mostrado una mejoría de la capacidad funcional con el uso de losartan¹⁶¹ y de verapamilo¹⁶². Con anterioridad, estos hallazgos habían sido demostrados con verapamilo en pacientes con miocardiopatía hipertrófica¹⁶³.

Grandes ensayos clínicos en pacientes con IC-FSC no han mostrado beneficio pronóstico ni con IECA ni con ARA II. Ni el estudio CHARM-preserved¹⁶⁴, que estudió el efecto de candesartan en pacientes con FEVI>40% y clase funcional II-IV de la NYHA, ni el estudio PEP-CHF¹⁶⁵, que estudió el efecto de perindopril en pacientes de 70 años o más, con IC y una FEVI>40%, mostraron una reducción del evento combinado muerto o ingreso por IC. Ambos estudios sólo mostraron una reducción de los ingresos por IC en el grupo de tratamiento. El estudio I-preserved¹⁶⁶, que englobó 4218 pacientes con una FEVI≥45% y clase funcional II-IV de la NYHA, no mostró ningún beneficio pronóstico (muerte o ingreso cardiovascular) de irbersartan frente a placebo.

Las recomendaciones terapéuticas se basan en el manejo etiológico (tratamiento de la isquemia miocárdica o de la hipertensión arterial), en el control de la FC en pacientes con FA y en el uso de diuréticos para mitigar los síntomas congestivos^{1, 31, 34}.

7. OTRAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDIACA.

7.1. Revascularización coronaria.

En los pacientes en los que se desconoce el estado de las arterias coronarias, se recomienda una coronariografía cuando presentan angina de pecho, signos de isquemia reversible en las pruebas no invasivas o cuando vayan a ser sometidos a una cirugía valvular^{1, 31}. La revascularización coronaria ha de abordarse conforme a las recomendaciones actuales¹⁶⁷.

7.2. Tratamiento de las valvulopatías

La presencia de una lesión valvular puede ser el origen de una IC o agravarla. Su corrección ha de realizarse conforme a las evidencias recogidas en las guías de práctica clínica en cada caso¹⁶⁸. Aunque su desarrollo excede las pretensiones de este trabajo, resulta interesante, al menos, resaltar el desarrollo actual de las técnicas percutáneas que se ofrecen como alternativa a la cirugía para el tratamiento de la estenosis aórtica¹⁶⁹ y la insuficiencia mitral¹⁷⁰.

7.3. Ejercicio físico.

Los programas de ejercicio han mostrado mejorar la calidad de vida y reducir los ingresos por IC en pacientes con IC-FSD¹⁷¹. Recientemente, los resultados del estudio HF-ACTION¹⁷², que valoró el efecto de un programa de ejercicio físico en pacientes con IC-FSD (FEVI \leq 35%) y clase funcional II-IV de la NYHA, han mostrado una reducción de los eventos combinados muerte o ingreso de cualquier causa y muerte cardiovascular o ingreso por IC, pero no mostró reducción de la mortalidad. Por ello, se

recomienda la realización de ejercicio físico en pacientes con IC clínicamente estables¹,

173

7.4. Programas de manejo extrahospitalario para pacientes con insuficiencia cardiaca.

La realidad de la IC que hemos expuesto pone de manifiesto que, a pesar de los avances terapéuticos, la morbimortalidad de este síndrome sigue siendo elevada. Es por ello que se insiste en la necesidad de optimizar el manejo del paciente, esto es, acercarlo al tratamiento recomendado según las evidencias científicas, lo que es posible mediante la adhesión a programas estructurados de seguimiento. Varios ensayos clínicos¹⁷⁴⁻¹⁷⁷, metaanálisis¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ y revisiones sistemáticas^{178, 181} han mostrado el beneficio pronóstico de estos programas en términos de supervivencia y reingresos por IC. Ciertamente, la revisión de la literatura pone de manifiesto la heterogeneidad de estos programas: seguimiento multidisciplinar en unidades de IC, contacto telefónico, visitas domiciliarias, educación en medidas de autocuidados. No obstante, se propone que los programas de manejo de la IC han de contar con una serie de componentes fundamentales: especialista en cardiología, enfermería especializada, capacidad de funcionar en todos los niveles de asistencia sanitaria, consultas ambulatorias de IC, adhesión a las evidencias científicas¹⁸². Un programa de manejo IC nace con el propósito de proporcionar a todos los pacientes un diagnóstico preciso, la aplicación de un tratamiento adecuado basado en la evidencia científica y una educación adecuada del paciente y sus cuidadores (por ejemplo, reconocimiento y control de los síntomas, insistir en la importancia de la adherencia al tratamiento, reconocer los efectos secundarios de los fármacos o recomendaciones dietéticas, de consumo de tóxicos o de

ejercicio físico), todo ello con el objetivo principal de mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente¹⁸².

7.5. Tratamiento de las comorbiliades.

La comorbilidad es frecuente en el paciente con IC, añade complejidad al manejo clínico y empeora el pronóstico del paciente. Haber sufrido un infarto de miocardio⁴, la concentración de creatinina plasmática o la insuficiencia renal¹⁸³⁻¹⁸⁷, la diabetes mellitus^{4, 183, 187, 188} o la anemia o la cifra de hemoglobina¹⁸⁹⁻¹⁹¹ son potentes variables pronósticas en el paciente con IC. Cualquier proceso coexistente en un mismo paciente ha de abordarse convenientemente, aunque determinadas medidas solo tengan impacto en la mejoría sintomática o la calidad de vida y no conlleven un beneficio pronóstico. Esto ocurre, por ejemplo, con el déficit de hierro. Así, en pacientes con IC-FSD, clase funcional II-III de la NYHA y ferropenia (con o sin anemia: hemoglobina entre 9,5 y 13,5 mg/dl), el tratamiento con carboximaltosa férrica intravenosa demostró mejorar los síntomas, la clase funcional y la calidad de vida¹⁹².

8. EPIDEMIOLOGÍA.

8.1. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca.

La IC presenta una prevalencia creciente en las últimas décadas. Diversas razones se han esgrimido para explicar este hecho: 1) el envejecimiento de la población; 2) la mayor supervivencia de enfermos con miocardiopatía isquémica o con hipertensión arterial (las dos causas principales de IC en nuestro medio) debido a la mejora del abordaje farmacológico y no farmacológico, lo que permite que los pacientes acaben desarrollando IC, vía final común de muchas cardiopatías, y 3) el uso de mejores tratamientos para la propia IC². Los estudios epidemiológicos coinciden en señalar que, aproximadamente, entre el 1 y el 2% de la población adulta en los países desarrollados presenta insuficiencia cardíaca, prevalencia que incrementa con la edad, situándose alrededor del 10% en sujetos mayores de 70 años^{3, 193}. En España, el estudio PRICE mostró unas cifras notablemente superiores¹⁹⁴. Así, entre los mayores de 45 años, se halló que la prevalencia de IC era del 6,8%, dato congruente con el 5% ofrecido por Cortina et al. unos años antes, aunque, en este caso, referido sólo a la población asturiana¹⁹⁵. El estudio PRICE mostró además que, en nuestro país, la prevalencia de IC se mantiene similar en ambos sexos¹⁹⁴ y que, en consonancia con estudios previos¹⁹⁵, se duplica con la edad, alcanzando el 16% entre los mayores de 75 años¹⁹⁴.

8.2. Incidencia de la insuficiencia cardiaca.

Se estima que la incidencia de IC es de 5-10/1000 personas por año³. A comienzo de la década de los 90, el estudio Framingham mostró que la incidencia de la IC era mayor en varones que en mujeres, que aumentaba con la edad y alcanzaba el 10/1000 al año en los sujetos mayores de 65 años¹⁹⁶. Años más tarde, los datos de los estudios Hillingdon³⁷, publicado en 1999, y Rotterdam¹⁹⁷, publicado un lustro después,

mostraron discordancias con respecto a la incidencia de IC. Mientras que el primero de ellos halló una incidencia de 1,3/1000 personas año, el segundo detectó hasta 14,4/1000 personas año. Esta discrepancia se ha atribuido a las diferentes metodologías usadas más que a diferencias reales³. A pesar de estas diferencias, ambos estudios, como ya había mostrado el estudio Framingham, coincidieron en señalar que la incidencia de IC era significativamente mayor en varones que en mujeres y que incrementaba notablemente en cada grupo de edad estudiado (tabla 4).

Tabla 4. Incidencia de IC por edad según los datos de los estudios Hillingdon y Rotterdam.

Edad (años)	Estudio Hillingdon ³⁷	Estudio Rotterdam ¹⁹⁷
25 – 34	0,02	-----
35 – 44	0,2	-----
45 – 54	0,2	-----
55 – 64	1,2	2,7
65 – 74	3	8,4
75 – 84	7,4	22,3
≥85	11,6	43,9
Total	1,3	14,4

Incidencia expresada como número de casos por 1000 personas por año.

En consonancia con lo expuesto respecto a la etiología, el estudio Framingham mostró que la incidencia IC era 2 veces mayor en los sujetos hipertensos que en los normotensos y hasta 5 veces mayor en los sujetos que habían tenido un infarto de miocardio que en los que no lo habían tenido¹⁹⁶.

8.3. Ingresos por insuficiencia cardiaca.

La IC conduce, en los estadios avanzados, a numerosos reingresos hospitalarios que motivan la mayoría de los costes asistenciales en este síndrome². Sin duda alguna, los datos relacionados con las hospitalizaciones por IC son de gran valor y contribuyen a enfatizar su relevancia clínica. No obstante, estos datos son difíciles de interpretar pues están sujetos a múltiples determinantes como la prevalencia, la incidencia o la supervivencia de la enfermedad, pero también a las políticas de admisión, a las prácticas en cuanto a la codificación de la información sanitaria e incluso a los recursos asistenciales de cada región^{3, 198}. En España se producen cerca de 80.000 ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca cada año². En su mayoría son pacientes mayores de 65 años^{199, 200}. Además, los ingresos por IC muestran un claro patrón estacional, de forma que son más frecuentes en los meses invernales que durante el estío²⁰⁰. El número de ingresos hospitalarios aumentó progresiva y notablemente en España desde 1980 hasta 1993 (entre uno y otro año los ingresos por IC experimentaron un incremento del 71%)¹⁹⁹, una tendencia muy parecida a la de la mayoría de los países desarrollados³. En ese periodo la insuficiencia cardíaca fue la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años y supuso aproximadamente el 5% de todas las hospitalizaciones¹⁹⁹. A pesar de que la predicción inicial indicaba el mantenimiento de una tendencia creciente debido, fundamentalmente, al envejecimiento de la población, parece que el pico de hospitalizaciones se alcanzó a mediados de la década de los noventa, posiblemente por las mejoras alcanzadas en el tratamiento y manejo de los pacientes a partir de ese momento³.

8.4. Supervivencia de la insuficiencia cardiaca.

No hay duda de que el pronóstico de los pacientes con IC sigue siendo pobre, incluso tras del desarrollo actual de un ingente número de medidas terapéuticas eficaces, farmacológicas y no farmacológicas. Según los datos del estudio Framingham, la supervivencia al año de seguimiento desde el debut de la enfermedad fue del 70%. A los 5 años desde el inicio de la enfermedad, solo el 35% de los pacientes participantes en este estudio permanecía con vida²⁰¹. La supervivencia en el estudio Rotterdam fue algo mayor, aunque se trataba de un estudio de casos prevalentes. Al año, a los 2 años y a los 5 años, la supervivencia fue, respectivamente, del 89%, 79% y 59%¹⁸³, lo que representa un riesgo de muerte tres veces superior al de la población general a igual sexo y edad³. No obstante, análisis más actuales de este último estudio que incluyen casos incidentes, entre los que se encuentran las hospitalizaciones, ofrecen datos de supervivencia peores (del 63% al año, del 51% a los 2 años y del 35% a los 5 años)¹⁹⁷ y similares a los del estudio Framingham.

Aunque se dispone de evidencia suficiente para afirmar que la supervivencia de la IC ha mejorado en los últimos años, la mejoría pronóstica de los casos de IC de la comunidad es inferior a lo deseable². Los ensayos clínicos muestran, como es esperable, datos de supervivencia que no se corresponden con los hallados en la población general, donde la comorbilidad, en muchas ocasiones criterio de exclusión de los ensayos, juega un papel determinante en el pronóstico del paciente³. Otro aspecto que no debemos olvidar para valorar adecuadamente los datos de supervivencia es que aunque la IC constituye un único síndrome, está conformada en realidad por un amplio espectro etiopatogénico, fisiopatológico y clínico. Esto quiere decir que hemos de analizar una serie no pequeña de factores determinantes del pronóstico del paciente. Esto será analizado en profundidad en el apartado correspondiente.

8.5. Mortalidad por insuficiencia cardiaca.

La mortalidad por IC informa del impacto demográfico de este problema de salud, pero su magnitud puede encontrarse subestimada debido, lógicamente, a los problemas de asignación de la causa de la muerte ya que, tratándose la IC de la vía final común de la historia natural de una gran variedad de enfermedades, es posible que se asigne la causa de muerte a la enfermedad subyacente cuando está bien identificada (por ejemplo, a la cardiopatía isquémica), aunque la IC esté presente^{2, 202}.

En España, el análisis de los datos del Instituto Nacional de Estadística entre 1980 hasta 1993 mostró que la IC era la tercera causa de muerte cardiovascular por detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. Las tasas de mortalidad permanecieron estables desde el inicio hasta el final del periodo, aunque se puso de manifiesto una tendencia descendente en las tasas de mortalidad por IC ajustada por edad y que ésta se concentraba en los grupos de población de más edad (en 1993 el 88,3% de todas las muertes por IC ocurrieron en mayores de 65 años)¹⁹⁹. El análisis ampliado desde 1977 hasta 1998, confirmó la tendencia descendente de la mortalidad por IC²⁰³. Así, en 1998, la IC provocó el fallecimiento de más de 21.000 personas, lo que supuso el 6% de la mortalidad por todas las causas, (el 4% en varones y el 8% en mujeres), y el 16% de la mortalidad cardiovascular, el 12% en varones y el 19% en mujeres²⁰³. Los datos se mantienen prácticamente idénticos para el año 2003. En ese año la IC fue la causa del 5,2% de todas las muertes (el 3,3% en varones y el 7,1% en mujeres) y representó el 15,3% de todas las muertes de causa cardiovascular (el 11,3% en varones y el 18,6% en mujeres)²⁰². Además, nuevamente se puso de manifiesto que la mortalidad se concentra en las edades más avanzadas²⁰².

8.6. Causas de la muerte en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

La valoración de la causa de muerte en pacientes con IC tampoco está exenta de dificultades. En muerte por todas las causas, habitualmente, se distingue entre muerte súbita (o inexplicada), muerte por progresión de la propia IC, muerte debido a otras causas cardiovasculares o muerte por otras causas no cardiovasculares³. Ha de anotarse que muerte cardiovascular engloba a muerte súbita y a muerte por IC (además, claro está, de a otras causas de muerte cardiovascular, como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular)²⁰⁴. Aunque los diferentes ensayos clínicos puedan mostrar diferencias cuando se valora la proporción que representa cada modalidad de muerte cardiovascular sobre el total, de lo que no cabe duda es de que la inmensa mayoría de los pacientes con IC fallecen por una causa cardiovascular. El ensayo clínico ATLAS (que comparó el efecto de dosis altas frente a dosis bajas de lisinopril en pacientes con IC, disfunción ventricular y clase funcional de la NYHA II a IV)²⁰⁴, detectó que el 43% de los pacientes fallecieron de muerte súbita, el 32% por la progresión de la IC y el 25% restante, por otras causas. En el ensayo clínico SHIFT (que valoró el efecto de ivabradina frente a placebo en pacientes con IC y disfunción ventricular)¹⁴² la muerte de origen cardiovascular supuso hasta el 89% del total (el 25% por IC y el 64% restante por otras causas cardiovasculares no especificadas). La misma tendencia se mantiene en pacientes con IC y función sistólica conservada. Así, el análisis del estudio I-Preserve (que valoró el efecto de irbesartan frente a placebo en pacientes con IC y función sistólica conservada)²⁰⁵, mostró que el 60% de las muertes fueron de origen cardiovascular, el 30% no cardiovasculares y el 10% de causa desconocida. Del 60% de la muerte de origen cardiovascular, la distribución por causa específica fue la siguiente: el 26% por muerte súbita, el 14% por IC y el 20% restante por otras causas (infarto de miocardio, ACV, procedimientos cardiovasculares y otros). En España, el seguimiento a

largo plazo de una cohorte de casi 1000 pacientes tanto con IC-FSC como IC-FSD, mostró la causa de la muerte fue cardiovascular en el 65,5% de los pacientes, siendo las causas más frecuentes, la progresión de la IC y la muerte súbita¹⁸⁷. Las causas de la muerte fueron muy similares entre pacientes con IC-FSD y IC-FSC, mostrando los primeros una mayor incidencia de muerte súbita¹⁸⁷.

9. DETERMINANTES PRONÓSTICOS.

La definición del pronóstico del paciente con IC es un asunto complejo, pues se trata de un síndrome único detrás del cual existe una enorme heterogeneidad en diversos aspectos, como la etiología, la fisiopatología o las causas de la muerte³¹. Para la práctica clínica diaria, no es preciso conocer ni son útiles todos los parámetros con significado pronóstico, pues la combinación de unos cuantos, relevantes y accesibles, es suficiente para guiar el manejo del paciente³, como la edad, la etiología, la clase funcional de la NYHA, la FEVI, las comorbilidades clave (insuficiencia renal, diabetes mellitus, anemia) y la concentración plasmática de péptidos natriuréticos¹.

Constantemente se van sumando nuevas variables pronósticas que, en conjunto, pueden agruparse en distintas categorías: demográficas, clínicas, comorbilidad, pruebas de laboratorio, neurohormonas y marcadores biológicos, parámetros electrocardiográficos, parámetros relacionados con la imagen, variables funcionales, variables hemodinámicas y tratamiento^{1, 3, 4, 183}.

Variables demográficas.

La edad es una de las variables pronóstico más potentes^{4, 183, 184}, atribuyéndosele un riesgo relativo de hasta 2 (IC95%, 1,39-2,87), por cada 10 años¹⁸³.

Con respecto al sexo, diversos estudios otorgan al sexo femenino un beneficio en términos de supervivencia^{4, 187}.

Variables clínicas.

La etiología isquémica^{185, 187, 206}, una FC elevada^{4, 207, 208}, una menor presión arterial sistólica^{4, 183}, una peor clase funcional de la NYHA^{4, 185, 187}, la hospitalización previa por IC⁴, los signos de congestión o de hipoperfusión¹⁸⁵, la pérdida de peso^{17, 18, 209}

o un menor índice de masa corporal^{4, 24}, son algunas variables clínicas pronósticas bien definidas.

Comorbilidad.

La comorbilidad puede valorarse conjuntamente mediante determinados índices, alguno de los cuales, como el índice de Charlson²¹⁰, han sido utilizados en pacientes con IC, dejando patente que el incremento de la comorbilidad presenta una asociación directa con la mortalidad²¹¹. Pero resulta especialmente útil analizar también la comorbilidad por variables independientes, pues la presencia de algunas de ellas presenta gran relevancia pronóstica y determina sustancialmente el manejo del paciente. Así, haber sufrido un infarto de miocardio⁴, la concentración de creatinina plasmática o la insuficiencia renal¹⁸³⁻¹⁸⁷, la diabetes mellitus^{4, 183, 187, 188} o la anemia o la cifra de hemoglobina¹⁸⁹⁻¹⁹¹ son potentes variables pronósticas ligadas a la comorbilidad del paciente con IC.

Parámetros de laboratorio.

Además de la hemoglobina y la creatinina plasmática, otros parámetros de laboratorio presentan una importante influencia pronóstica. En este sentido cabe resaltar la influencia pronóstica del sodio sérico^{184, 185}, del ácido úrico²¹², de la albúmina sérica²⁵ y la amplitud de distribución eritrocitaria²¹³.

Marcadores biológicos.

Se trata de un número importante de enzimas, hormonas y otras moléculas que se consideran marcadores de estrés y/o disfunción cardíaca así como de lesión miocárdica y que han adquirido una importancia clínica creciente⁷⁵. Un biomarcador

debería cumplir tres criterios para considerarse de utilidad: 1) las mediciones de estas moléculas han de ser precisas y reproducibles y deben estar disponibles para el clínico a un coste y en un tiempo razonables; 2) el biomarcador debe proporcionar información adicional a la que aportan las exploraciones habituales y presentar una potente asociación con los eventos; 3) conocer su valor debería ayudar a la toma de decisiones médicas: modificar su valor con terapias específicas o que el seguimiento guiado por el biomarcador mejore el cuidado del paciente²¹⁴.

Braunwald⁷⁵ ha expuesto una clasificación de los biomarcadores agrupados en 6 categorías: de inflamación (proteína C reactiva, TNF- α , IL-1, IL-6), de estrés oxidativo (mieloperoxidasa, lipoproteínas de baja densidad oxidadas), relacionados con el remodelado de la matriz extracelular (metaloproteinasas, inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, propéptidos de colágeno) neurohormonas (noradrenalina, angiotensina II, aldosterona, endotelina), relacionados con la lesión o daño miocárdico (troponinas cardioespecíficas I y T, la fracción MB de la creatinquinasa) y vinculados con el estrés del miocito (BNP, NTproBNP, fragmento de la región media de la proadrenomedulina o la molécula ST2 –miembro de la familia de receptores de la IL-1).

Distintos trabajos han establecido la influencia pronóstica de múltiples biomarcadores, algunos de ellos ya comentados. Así, se asocian con la mortalidad el incremento en los valores de TNF- α ⁹⁷, IL-6⁹⁷, mieloperoxidasa²¹⁵, propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III²¹⁶, noradrenalina^{63-65, 217}, renina²¹⁸, angiotensina II⁶⁴, aldosterona⁶⁴, endotelina⁷⁶, troponinas I²¹⁹ y T^{220, 221}, BNP²²²⁻²²⁴, NTproBNP^{224, 225} y de ST2²²⁶.

Tratamiento.

Remitimos a lo discutido en el apartado correspondiente.

Parámetros electrocardiográficos.

El electrocardiograma proporciona una valiosa información que trasciende a su valor diagnóstico, de manera que la presencia de algunos signos presentan un marcado significado pronóstico. En este sentido, resulta interesante conocer el valor pronóstico de la anchura del complejo QRS^{4, 227}, de los signos de hipertrofia del VI^{184, 228}, de la presencia de fibrilación auricular^{4, 183}, de la aparición de arritmias ventriculares^{184, 217} o de la baja variabilidad de la FC^{184, 229}.

Variables relacionadas con la imagen.

Resulta interesante resaltar la asociación independiente con la mortalidad de un mayor índice cardiotorácico en la radiografía de tórax^{4, 217}, una menor FEVI^{4, 217}, un mayor tamaño de la aurícula izquierda²³⁰, el patrón de llenado mitral pseudonormal¹⁰⁴ o restrictivo^{104, 231}, la insuficiencia mitral⁴ o la disfunción sistólica del VD^{232, 233}.

Variables funcionales.

Los pacientes con peor capacidad funcional, expresada ésta como un bajo consumo pico de O₂²³⁴ o como una menor distancia recorrida en el test de los 6 minutos marcha²³⁵, presentan una peor supervivencia.

Variables hemodinámicas.

Presentan peor pronóstico aquellos pacientes con cifras mayores de presión capilar pulmonar¹⁸⁵ o de presión arterial pulmonar^{102, 236}, y aquellos con un menor índice cardiaco¹⁸⁵.



ESTADO NUTRICIONAL

1. DESNUTRICIÓN. CONCEPTO Y RELEVANCIA CLÍNICA.

La malnutrición es el estado producido tanto por una ingesta insuficiente de nutrientes (que desencadena una desnutrición proteico-energética y a un déficit de vitaminas y minerales), como por una ingesta excesiva (que conduce a la obesidad) o por el consumo excesivo de sustancias inapropiadas tales como el alcohol. Cuando hablamos de desnutrición nos referimos, por tanto, a la primera parte de la definición, con la consiguiente disminución de la reserva de nutrientes²⁷.

Desentrañar o definir el estado nutricional de un sujeto no ha de entenderse como una tarea simple y la mejor forma de abordarlo es siempre mediante una visión integral del paciente que ha de incluir la valoración de múltiples aspectos complementarios entre sí²⁹. Esta visión se concreta y es la base de diferentes encuestas o sistemas de puntuación que tratan de servir como herramientas de detección o diagnóstico de desnutrición desde una perspectiva global o, al menos, más compleja, incluyendo varios de los elementos de la valoración nutricional²⁷. Algunas de estas encuestas están muy extendidas en la práctica clínica y son de uso frecuente para el diagnóstico de desnutrición, como ocurre con la encuesta Mini Nutritional Assessment (MNA)²³⁷.

No cabe duda de que esta complejidad a la que aludimos en la valoración del estado nutricional dificulta la existencia de una definición única de desnutrición con unos criterios diagnósticos estandarizados y universales, lo que complica el análisis epidemiológico de este fenómeno²³⁸. No obstante, esta dificultad no ha de servir de cortina para ocultar un problema de salud relevante tanto en pacientes ambulatorios²³⁸ como en pacientes hospitalizados²³⁹⁻²⁴¹, pero especialmente en estos últimos. La detección de la desnutrición como una situación clínica preocupante en el paciente hospitalizado no es nueva²⁴². Asumiendo, como decimos, que el diagnóstico de

desnutrición puede establecerse desde distintas aproximaciones, la desnutrición en el paciente hospitalizado puede alcanzar una prevalencia elevada, en torno al 20% en algunas series²⁴⁰, y, en concreto, en el caso de la IC, puede afectar a la mitad de los pacientes²⁴³. Claro está, el fenómeno de la desnutrición en el paciente hospitalizado adquiere significación clínica cuando se vincula a un incremento de la morbimortalidad. Y así es, la desnutrición no solo se ha asociado a una mayor estancia hospitalaria^{239, 241} y a una mayor incidencia de infecciones nosocomiales²³⁹, sino también al incremento de la mortalidad intrahospitalaria²⁴¹ y a largo plazo^{241, 244}. Por otro lado, la desnutrición ensombrece el pronóstico de los pacientes con enfermedades crónicas. Ocurre así, por ejemplo, en los pacientes con insuficiencia renal en diálisis^{9, 12, 13} o en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹¹.

2. VALORACIÓN EL ESTADO NUTRICIONAL.

Exponemos a continuación los elementos que han de componer la valoración completa del estado nutricional de un sujeto.

2.1 Evaluación clínica.

Anamnesis.

Una buena entrevista clínica resulta especialmente útil para identificar a pacientes en riesgo de desnutrición. Desde el punto de vista nutricional, uno de los aspectos más relevantes que ha de recogerse en la historia clínica es la existencia de pérdida de peso²⁷,²⁹. Pamuk et al., en un estudio observacional prospectivo que incluyó a 4690 sujetos entre 45 y 74 años, tras un seguimiento de varios años, establecieron una asociación entre la pérdida de peso y el incremento de la mortalidad, resultado la pérdida de peso un factor pronóstico independiente²⁴⁵. Ahora bien, tan importante es detectar la pérdida de peso como, una vez constatada, dirigir la entrevista hacia la detección de aquellos factores desencadenantes, especialmente aquellos que puedan condicionar una adecuada ingesta, como la pérdida de apetito, las restricciones dietéticas, la capacidad para adquirir y elaborar los alimentos, la capacidad para alimentarse por sí mismo, la existencia de dificultades para la masticación o la deglución o alteraciones en el hábito intestinal²⁹. Por otro lado, diferentes enfermedades crónicas se han relacionado con la producción de desnutrición de forma directa o por mecanismos indirectos. La enfermedad inflamatoria intestinal⁸, la cirrosis hepática⁷, la insuficiencia renal en hemodiálisis⁹, la IC crónica¹⁵, el cáncer⁶, la infección por el VIH⁵ o las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer²⁴⁶ o la enfermedad de Huntington²⁴⁷, son algunas de las más representativas. Todo ello, por supuesto, ha de quedar recogido en la historia clínica. Y en este contexto, es igualmente imprescindible

conocer si el paciente es independiente para el desarrollo de las actividades de la vida diaria²⁹.

El historial psiquiátrico también resulta importante. Entre las patologías por abuso de sustancias, el alcoholismo, por ejemplo, se acompaña con mucha frecuencia de un estado nutricional inadecuado. Un porcentaje elevado de trastornos por depresión suelen acompañarse de pérdida de peso, que se explica por la pérdida de apetito o el abandono de los cuidados personales, entre otros^{27, 29}.

Hemos de interesarnos así mismo por los fármacos que el paciente toma asiduamente. Algunos de ellos pueden ser la causa de la pérdida de peso en sujetos adultos ya que, como efectos secundarios, pueden disminuir el apetito, producir dispepsia o náuseas, alterar la absorción de determinados nutrientes o inducir alteraciones metabólicas²⁷.

Exploración física.

La desnutrición proteico-energética desencadena bajo peso, atrofia muscular, pérdida de tejido adiposo subcutáneo o edemas generalizados por hipoproteinemia. Los signos clásicos relacionados con la desnutrición hacen referencia a déficits de nutrientes específicos. Así, por ejemplo, la oftalmoplejia y la hiporreflexia se relacionan con el déficit de vitamina B1, la alteración de la propiocepción con déficit de vitamina B12, las úlceras corneales o la piel seca con el déficit de vitamina A, la hipertrofia y el sangrado gingivales (escorbuto) con el déficit de vitamina C, la osteomalacia con el déficit de vitamina D, la disgeusia con déficit de cinc, etc²⁹.

2.2 Evaluación de la ingesta (consumo de alimentos).

Consiste en obtener información directa acerca de los hábitos nutricionales y el consumo de alimentos. Para ello existen cuatro métodos fundamentales²⁷:

- Registro de alimentos (diario): el paciente registra en cada momento todos los alimentos que consume durante un periodo de tiempo (se aconseja unos 7 días).

- Recordatorio de 24 horas: se insta al paciente a recordar los alimentos que consumió durante las últimas 24 horas.

- Cuestionario de frecuencia de alimentos: el paciente responde a preguntas sobre sus hábitos de ingesta de nutrientes durante un largo periodo de tiempo (habitualmente un año).

- Historia dietética: se trata de la elaboración de una completa historia dietética mediante la realización de preguntas abiertas.

2.3. Valoración bioquímica.

Determinados parámetros bioquímicos pueden reflejar un estado de desnutrición y pueden contemplarse dentro en la valoración del estado nutricional son: proteínas séricas, parámetros que valoran la función inmune, colesterol sérico y hemoglobina. La valoración de estos parámetros aporta como ventaja fundamental la capacidad para identificar a los sujetos que pudieran beneficiarse de una intervención nutricional. Además son más sensibles que otros parámetros para detectar cambios recientes en el estado nutricional²⁸. Como contrapartida hay que señalar que la alteración de estos parámetros bioquímicos puede estar sujeta a otras causas no vinculadas a la nutrición²⁸.

2.3.1 Proteínas séricas.

Las proteínas séricas representan un importante marcador del total de proteínas corporales. Entre las proteínas cuantificables se encuentran la albúmina, la transferrina, la prealbúmina o transtirretina, la proteína de unión al retinol, la fibronectina, la proteína C reactiva (PCR) y otras. Mientras que las proteínas con una larga vida media resultan útiles para la evaluación de cambios nutricionales crónicos de pacientes ambulatorios, aquellas con una corta vida media son más útiles en la valoración de los casos de desnutrición agudos o subagudos²⁸.

Albúmina.

La albuminemia ha sido ampliamente utilizada para la valoración de la desnutrición, especialmente para establecer el diagnóstico de desnutrición proteica o kwashiorkor. La albúmina presenta una vida media larga, de en torno a 18 días, por lo que la hipoalbuminemia como marcador de desnutrición adquiere significación en estados de desnutrición prologada o severa^{28, 248}. Ahora bien, su concentración sérica está condicionada no solo por la ingesta proteica, sino también por la velocidad de síntesis hepática, su degradación y las pérdidas²⁴⁹. La síntesis de albúmina, exclusivamente hepática, puede estar disminuida por las alteraciones de la función hepatocelular o por la acción de ciertas citocinas como la interleukina (IL)-2 y la IL-6 con acción inhibitoria sobre su síntesis; las hormonas tiroideas y los glucocorticoides, por el contrario, presentan una acción estimuladora sobre su síntesis. Durante diferentes procesos inflamatorios, en los que participan la IL-2, la IL-6 y el interferón- α , se produce un incremento la permeabilidad del endotelio vascular favoreciendo con ello la fuga transcáptilar de la albúmina, esto es, su paso del compartimento intra al extravascular^{28, 249}. Esto último, además de la adopción de la posición de decúbito que

favorece el incremento del volumen intravascular, podría explicar la disminución de la albuminemia que suele encontrarse tras un ingreso hospitalario^{28, 250}. Así mismo, ha de considerarse que existen pérdidas renales en el síndrome nefrótico²⁸ y pérdidas entéricas en los estados de congestión esplácnica, como ocurre en la IC con disfunción biventricular²⁵¹. Por tanto, y puesto que, como se ha expuesto, la albuminemia está condicionada por multitud de causas no vinculadas a la nutrición, es lógico que en determinadas situaciones clínicas su valor como marcador nutricional haya sido cuestionado^{28, 252, 253}. No obstante, al margen de su valor como parte integrante de la valoración nutricional, las implicaciones pronósticas de la hipoalbuminemia son tan importantes en multitud de escenarios clínicos que su determinación rutinaria parece incuestionable^{28, 252, 253}. La hipoalbuminemia se ha asociado a un incremento de la morbilidad y mortalidad en ancianos^{254, 255}, en pacientes críticos²⁵⁶, en pacientes hospitalizados^{254, 257}, en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis²⁵⁸, en pacientes con cáncer²⁵⁹ o en pacientes posquirúrgicos^{10, 260}. También en el paciente con IC²⁵, como analizaremos posteriormente.

Transferrina

La transferrina ha sido también usada ampliamente como marcador nutricional²⁸, y aunque se ha querido implicar en la morbimotalidad del paciente, lo cierto es que no se ha establecido una clara relación entre las cifras de transferrina con la aparición de eventos²⁸. Esta proteína, de síntesis hepática, tiene una vida media de 9 días y su función principal es la fijación y el transporte de hierro férrico hasta las membranas celulares. Por ello su determinación es relevante en el estudio de la anemia ferropénica. Desde el punto de vista nutricional, se estima que un valor inferior a 100 mg/dl indica una depleción proteica visceral severa²⁶¹. No obstante, como ocurre con la albúmina, las

cifras de transferrina sérica pueden afectarse por múltiples circunstancias distintas a la desnutrición. Así, la ferropenia o la hepatitis aguda pueden incrementarla, mientras que podrían condicionar una disminución de la transferritinemia la hepatopatía crónica, algunas neoplasias o el uso de ciertos antibióticos²⁹. Diferentes estudios han puesto de manifiesto que el rango de normalidad es amplio, por lo que la transferrina, en todo caso, no sería un buen marcador de desnutrición leve o moderada^{262, 263}. Si a ello sumamos su vida media, también sería cuestionable, como ocurre con la albúmina, su valor como marcador de desnutrición aguda^{28, 248}.

Prealbúmina

La transtirretina, más conocida como prealbúmina, es una proteína transportadora de tiroxina, aunque también participa en el transporte de la vitamina A (retinol) tras la formación del complejo prealbúmina-proteína de unión al retinol²⁸. La prealbúmina destaca por su corta vida media (en torno a 2 días)²⁹, por lo que, a diferencia de las dos proteínas previas, se ha popularizado por su sensibilidad para la evaluación de los cambios nutricionales agudos²⁴⁸: la prealbuminemia decrece rápidamente en casos de depleción proteica e incrementa también rápidamente cuando acontece una reposición proteica tras la implementación de una dieta adecuada en pacientes desnutridos²⁶⁴. La hipoprealbuminemia es muy común en el paciente anciano hospitalizado²⁵⁴ y se ha vinculado a un incremento de la estancia hospitalaria²⁵⁴. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con la albúmina, la prealbuminemia, no parece ser un factor predictor independiente de mortalidad^{254, 258, 260, 265}. Rambod et al. en pacientes en hemodiálisis, han descrito una asociación entre hipoprealbuminemia y mortalidad que se mantiene incluso en el análisis ajustado por sexo y edad, pero al realizar el análisis multivariante (modelo final), la hipoprealbuminemia no resultó un

factor predictor independiente de mortalidad²⁶⁵. La prealbúminemia también puede verse afectada por factores no nutricionales: la hepatopatías avanzadas, estados de inflamación o la ferropenia, pueden determinar un decremento, mientras que la insuficiencia renal o el uso de corticoides pueden originar lo contrario²⁹.

Proteína de unión al retinol (PUR)

Se trata de una proteína de vida media muy corta (unas 12 horas) estrechamente relacionada con la prealbúmina y se considera, igual que esta, un indicador sensible para los cambios agudos en el estado nutricional, especialmente, claro está, de la depleción proteica²⁹. Junto con la prealbúmina, forma un complejo necesario para estabilizar la unión entre PUR y retinol (vitamina A), molécula a la que se encarga de transportar protegiéndola de la oxidación²⁸. Sus cifras en plasma se afectan, prácticamente, por los mismos condicionantes que la prealbúmina²⁸, pero dado que la PUR se requiere para el transporte de retinol sus niveles en plasma decrecen notablemente en presencia de un déficit de vitamina A, debido al bloqueo de la secreción hepática, y ascienden rápidamente tras administras vitamina A en pacientes malnutridos²⁶⁶.

Factor de crecimiento similar a la insulina-I

Más conocido por el acrónimo inglés, IGF-I (insulin-like growth factor-I), media el efecto de la hormona de crecimiento en los tejidos²⁸. Se trata de una proteína de vida media ultracorta (2 – 4 horas)²⁸ cuya concentración plasmática cae durante la privación dietética de proteínas y asciende rápidamente con la realimentación proteica²⁶⁷, por lo que nuevamente nos encontramos frente a un excelente indicador de desnutrición energético-protéica²⁶⁸. A su valor como indicador de desnutrición se suma su significado pronóstico. En pacientes ancianos, Van Bunderen et al. han descrito una

mayor mortalidad en el grupo de pacientes (separados por quintiles) con una menor cifra de IGF-I. Así, para el quintil (Q) 1 se obtuvo un riesgo relativo de 1,28 (intervalo de confianza: 1,01-1,63) con respecto al Q 3, que se usó de referencia²⁶⁹. Con respecto a la mortalidad cardiovascular, la relación entre IGF-I y la mortalidad describió una curva en U, de modo que, tanto el Q 1 como el Q 5 presentaron una mayor mortalidad con respecto al Q 3²⁶⁹.

Fibronectina

Su valor como marcador nutricional viene nuevamente determinado por su vida media ultracorta, en torno a 4 horas, pero además porque su síntesis no es exclusivamente hepática²⁹. La infusión de fibronectina intravenosa se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la desnutrición proteica severa en niños²⁷⁰. Se trata de una glicoproteína que participa en la opsonización y la fagocitosis, y su valor puede verse disminuido tras el daño tisular ocasionado por quemaduras, infecciones o la situación de shock, principalmente por la precipitación local²⁸. No se le atribuye significado pronóstico como marcador nutricional, aunque sí como marcador de daño-reparación tisular en determinados contextos clínicos, por ejemplo, en la hepatitis aguda²⁷¹ o en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica²⁷².

2.3.2. Colesterol total.

La hipocolesterolemia, reflejo de una concentración baja de lipoproteínas, se han vinculado a un decremento en las proteínas viscerales²⁷³. Ahora bien, en el curso de la desnutrición, la hipocolesterolemia parece ocurrir de forma tardía, lo que limita el uso del colesterol para el diagnóstico precoz²⁸. Sin embargo, el significado pronóstico de la colesterolemia mantiene vivo el interés clínico por su determinación rutinaria. La

hipercolesterolemia es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y para la mortalidad vinculada a ella²⁷⁴. Sin embargo, de forma paradójica, también la hipocolesterolemia se ha asociado con la mortalidad en estudios prospectivos sobre la población general mayor de 70 años²⁷⁵. En poblaciones seleccionadas, con mayor riesgo de desnutrición y en donde esta condición alcanza una elevada prevalencia, como en ancianos institucionalizados²⁷⁶, o en pacientes con insuficiencia renal^{277, 278}, los análisis multivariantes han condicionado el incremento de la mortalidad asociado a la hipocolesterolemia, precisamente al estado de desnutrición del paciente hipocolesterolémico.

2.3.3. Función inmune.

Una de las complicaciones más relevantes asociadas al estado de desnutrición es el incremento de la frecuencia y la severidad de procesos infecciosos²³⁹. Ello es debido a que la desnutrición determina un estado de inmunodeficiencia cuyas causas son complejas, y que afecta tanto a la inmunidad humoral como a la celular²⁷⁹⁻²⁸¹. Un efecto frecuentemente detectado y fácilmente medible es la disminución del número de linfocitos totales²⁸⁰⁻²⁸². De esta manera, el número de linfocitos se ha establecido como marcador de desnutrición^{28, 280}. A ello hay que añadir el significado pronóstico de esta determinación, en este caso, tanto en su consideración absoluta como relativa, de forma que un menor número de linfocitos se asocia a un incremento de la mortalidad en multitud de escenarios clínicos. Así, por ejemplo, en pacientes hospitalizados por una fractura de cadera²⁸³, en pacientes en hemodiálisis²⁸⁴, o en pacientes con IC²⁸⁵⁻²⁸⁷, como detallaremos más adelante.

2.4. Valoración antropométrica.

La valoración antropométrica del paciente constituye uno de los pilares fundamentales de la valoración nutricional. La determinación del peso y de la composición corporal, especialmente en lo que respecta a los componentes grasa y muscular, ofrece, en este contexto, una información de primera magnitud^{288, 289}. La desnutrición determina una disminución de cualquiera de esos dos componentes^{289, 290}. Existen muchos métodos, directos o indirectos, para determinar la composición corporal. Entre las medidas directas, más precisas, pero más sofisticadas y menos accesibles, se encuentran el peso bajo el agua, la tomografía computarizada o la resonancia magnética; entre las indirectas, destacan la impedanciometría bioeléctrica y las medidas antropométricas²⁷. Desde el punto de vista clínico, las medidas antropométricas resultan incruentas, accesibles y fáciles de obtener. Estas medidas incluyen el peso, la altura, perímetros y pliegues grasos subcutáneos²⁸⁹. Aunque circunferencias y pliegues grasos pueden obtenerse de múltiples áreas, bastaría con concretar las medidas al brazo, pues el pliegue tricípital (PT) ofrece una estimación de la grasa corporal, mientras que el perímetro muscular del brazo (PMB) lo hace de la masa muscular^{26, 291-293}. Estas medidas han de tomarse conforme a una metodología estandarizada²⁸⁹. Ahora bien, la composición corporal es diferente entre hombres y mujeres y se modifica con la edad, por lo que las medidas antropométricas de un sujeto deben valorarse en función de su sexo y edad, de forma que para cada medida, el sujeto se encontrará en un percentil determinado para la población de referencia^{294, 295}.

2.4.1. Índice de masa corporal.

El peso del paciente es uno de los parámetros principales de la valoración antropométrica. Cuando se pondera por la talla del sujeto, se obtiene el denominado

índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet, un parámetro útil para determinar de una manera simple la existencia de bajo o sobrepeso^{27, 289}, lo que, en última instancia, podría ser interpretable en términos de composición corporal, relacionándose su valor de forma directa con la cantidad de tejido graso del sujeto^{296, 297}. El IMC se calcula mediante la fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso(Kg)}}{\text{Talla}^2(\text{m}^2)}$$

No existe un valor estándar que defina satisfactoriamente el peso corporal deseable^{289, 297}, especialmente en lo que se refiere al límite inferior. James et al.²⁹⁸, en 1988, acuñaron el término de *deficiencia energética crónica* para referirse a los sujetos con un IMC < 18,50 kg/m², con tres grados, el más severo se refería a sujetos con un IMC < 16 kg/m². Más adelante, el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se refería a este mismo grupo de sujetos con el término *delgadez*, marcando como puntos de corte los mismos valores del IMC²⁸⁹. A este respecto, interesa conocer que los valores extremos del IMC se relacionan con un incremento del riesgo de muerte, por lo que esta relación dibuja una curva en forma de J o U, tanto en hombres como en mujeres^{297, 299-301}. El comité de expertos de la OMS, estableció, según el IMC, cuatro categorías²⁸⁹: delgadez, normopeso, sobrepeso y obesidad, cuyos puntos de corte se muestran en la Tabla 5.

2.4.2. Composición corporal.

Para la estimación de la composición corporal, el IMC, por tratarse de una medida simple para tal propósito, presenta sus limitaciones, ya que, realmente, este índice no discrimina entre masa grasa y libre de grasa, por lo que algunos individuos musculados podrían ser catalogados como obesos sin serlo³⁰², ni ofrece información acerca de los cambios en la composición corporal que pudieran acaecer en respuesta al

ejercicio, a la enfermedad o a la edad²⁹⁷. De ahí la relevancia de completar el estudio antropométrico con medidas que ayuden a discriminar la masa grasa de la masa magra²⁸⁹. Para ello, como ya se ha comentado, existen varios métodos, pero bastaría con ceñirse al registro de dos medidas fáciles de obtener: el pliegue tricipital (PT), que ofrece una estimación de la grasa corporal, y el perímetro muscular del brazo (PMB), que lo hace de la masa muscular^{26, 291, 292}.

Tabla 5. Clasificación según el índice de masa corporal de la Organización Mundial de la Salud²⁸⁹.

	IMC (Kg/m ²)
<i>Delgadez</i>	< 18,50
Severa	< 16,00
Moderada	16,00-16,99
Leve	17,00-18,49
<i>Rango de normalidad</i>	18,50-24,99
<i>Sobrepeso</i>	25-29,99
<i>Obesidad</i>	≥30,00
Obesidad grado I	30,00-34,99
Obesidad grado II	35,00-39,99
Obesidad grado III	≥40,00

IMC, índice de masa corporal.

Pliegue tricipital.

Los pliegues grasos presentan una alta correlación con la grasa corporal, especialmente si se combinan entre sí, pero tomados de forma aislada, el más preciso para este fin parece ser el PT²⁹³. El PT, expresado en milímetros, se obtiene con la ayuda de un plicómetro siguiendo la metodología estandarizada²⁸⁹: se mide en la línea media de la cara posterior del brazo, sobre el músculo triceps, a media distancia entre

acromion y olécranon, que ha de marcarse. Con el sujeto erecto, el brazo colgando junto al tronco y con las palmas dirigidas hacia los muslos, se toma suavemente un pliegue vertical de piel y tejido subcutáneo con los dedos índice y pulgar, aproximadamente a 1 cm por encima de la marca realizada. Las pinzas del plicómetro se aplican perpendiculares al pliegue en el punto marcado.

Dados los cambios antropométricos que acontecen con la edad, el valor obtenido ha de valorarse según la población de referencia, de forma que los valores absolutos de la medida quedan codificados en forma de percentiles^{294, 295}. Los valores extremos se vinculan con una alteración del estado nutricional^{290, 294, 295}. En la población general mayor de 70 años, los sujetos con un PT por debajo del percentil 5 presentan un incremento significativo del riesgo de muerte, vínculo que se mantiene en el análisis de regresión logística múltiple³⁰³. No ocurre lo mismo con los sujetos con un PT por encima del percentil 90³⁰³.

Perímetro muscular del brazo (PMB) y área muscular del brazo (AMB).

Ambos parámetros se han utilizado como indicadores de la masa muscular^{289, 292}. Para poder calcularlos, es preciso obtener el PT y la circunferencia mediobraquial (CMB). El PMB se obtiene mediante la ecuación de Jelliffe²⁶:

$$\text{PMB (cm)} = \text{CMB (cm)} - [\pi \times \text{PT (cm)}]$$

El AMB se obtiene mediante la siguiente ecuación²⁹⁴:

$$\text{AMB(cm}^2\text{)} = \frac{(\text{CMB} - \pi \times \text{PT})^2}{4\pi}$$

Según la metodología estandarizada²⁸⁹, la CMB se mide con el sujeto erecto, con el brazo colgando junto al tronco y con las palmas hacia los muslos, en el mismo punto donde se ha tomado el PT. La cinta métrica rodea al brazo en el punto marcado, perpendicular al eje largo del brazo.

Como ocurre con el PT, los valores absolutos quedan codificados como percentiles según la población de referencia^{294, 295}. Los valores inferiores al percentil 5 se vinculan con el estado de desnutrición^{290, 294, 295}. También estas medidas presentan significado pronóstico, de forma que en la población general mayor de 70 años, los sujetos con un AMB por debajo del percentil 5, incluso por debajo del percentil 10, presentan un incremento significativo del riesgo de muerte, vínculo que se mantiene en el análisis de regresión logística múltiple³⁰³.

2.5. Instrumentos de evaluación para la detección de desnutrición.

Como adelantábamos en la introducción, fruto de la ausencia de una definición única de desnutrición con unos criterios diagnósticos estandarizados y universales, en la actualidad existen a disposición del clínico una serie de instrumentos de evaluación que, a modo de sistemas de puntuación, tratan de acercarse al diagnóstico de desnutrición de una forma más precisa, abordando este asunto desde una perspectiva más compleja, esto es, incluyendo varios de los elementos de la valoración nutricional^{27, 30}. Entre los más destacados se encuentran:

Instant Nutritional Assessment (INA)³⁰⁴, que depende de la evaluación de tres parámetros: linfocitos, albúmina y cambio de peso por unidad de tiempo.

Subjective Global Assessment (SGA)³⁰⁵, que incorpora datos sobre la historia clínica del paciente, de la exploración física y el juicio global que el clínico emite sobre el paciente. A diferencia del anterior, no incorpora parámetros bioquímicos.

Malnutrition Risk Scale (MRS)³⁰⁶, también conocido como *SCALES*, acrónimo inglés de los 6 elementos que lo componen, a saber, tristeza (Sadness), colesterol (Cholesterol), albúmina < 4g/dl (Albumin), pérdida de peso (Loss of weight), problemas

de alimentación (Eating problems), problemas para comprar o incapacidad para preparar la comida (Shopping problems or inability to prepare a meal).

Controlling Nutritional status (CONUT)³⁰⁷, que establece tres grados de desnutrición, leve, moderada o severa, utilizando un sistema de puntuación de acuerdo con los valores de tres parámetros que incorpora: albúmina sérica, colesterol total y recuento de linfocitos totales.

Mini Nutritional Assessment (MNA)³⁰⁸, es, sin duda, la escala más extendida en la práctica clínica habitual²³⁷. Se compone de 18 ítems distribuidos en 4 apartados: antropometría, estado general, aspectos dietéticos y valoración subjetiva (Figura 3). Con ello se obtiene una puntuación final (máximo 30 puntos) que clasifica al sujeto en tres categorías posibles: bien nutrido (≥ 24 puntos), en riesgo de desnutrición (17-23,5 puntos) y mal nutridos (< 17 puntos).

Se trata de un test validado para proporcionar, de una manera simple y rápida, una información inmediata sobre el estado nutricional del paciente³⁰⁸⁻³¹⁰. Este test ha sido usado en multitud de contextos clínicos, y tanto en pacientes hospitalizados, como institucionalizados o ambulatorios²³⁷. Aunque se establece, en su origen, que fue diseñado para la determinación del estado nutricional en la población anciana³⁰⁸, habría que realizar una matización importante y es que en los estudios de desarrollo (Toulouse 91) y validación (Toulouse 93) de la encuesta³⁰⁸, un 10% y un 8% de los pacientes, respectivamente, eran menores de 65 años, con lo que el término anciano quizá no resulte apropiado para referirse al total de las series. Este hecho unido a las altas sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la encuesta para el diagnóstico de desnutrición²³⁷, han animado a emplearla en una población más joven, extendiéndose actualmente su uso a pacientes quincuagenarios, con resultados satisfactorios³¹¹⁻³¹³. La prevalencia de desnutrición en el paciente hospitalizado valorada mediante la encuesta

MNA, en general, es elevada, en torno al 25%²³⁷, y está condicionada, obviamente, por las características de la población en estudio. En series de pacientes muy ancianos (con un rango de edad que alcanza los 103 años) la desnutrición según la encuesta MNA afecta, prácticamente, a la mitad de los pacientes²⁴¹. Y al contrario, Venzin et al, en una serie con un rango de edad muy amplio e incluyendo a pacientes muy jóvenes, observó que la prevalencia de desnutrición alcanzaba el 10%²³⁹. Series extremas han detectado desnutrición en el 1% de los pacientes³¹⁴ o, al contrario, casi en el 70%³¹³. Como otros componentes de la valoración nutricional, el estado de desnutrición determinado mediante la encuesta MNA presenta significado pronóstico. Así, en pacientes hospitalizados, el estado de desnutrición según la encuesta MNA no solo condiciona una estancia hospitalaria más prolongada^{239, 241, 315} sino que, además, se asocia a una mayor probabilidad de reingreso³¹⁵ y a una mayor mortalidad intrahospitalaria²⁴¹ y a largo plazo^{241, 244}.

En 2001, se desarrolló y validó una forma abreviada de la encuesta MNA, denominada MNA-short form (MNA-SF), compuesta sólo por 6 ítems³¹⁶. Cuando se usa esta forma abreviada, sólo sirve de cribado inicial: si con la puntuación se determina una posible desnutrición, ha de completarse la encuesta en su formato original²³⁷.

Figura 3. Componentes de la encuesta Mini Nutritional Assessment (MNA).

VALORACIÓN ANTROPOMÉTRICA	
1. Índice de masa corporal (Kg/m ²)	
a. <19	0 puntos
b. 19 a <21	1 punto
c. 21 a <23	2 puntos
d. ≥23	3 puntos
2. Circunferencia mediobraquial (cm)	
a. <21	0 puntos
b. 21-22	0,5 puntos
c. >22	1 punto
3. Circunferencia pantorrilla (cm)	
a. <31	0 puntos
b. ≥31	1 punto
4. Pérdida de peso durante los últimos 3 meses	
a. Mayor de 3 Kg	0 puntos
b. No sabe	1 punto
c. Entre 1 y 3 Kg	2 puntos
d. No pérdida de peso	3 puntos
VALORACIÓN GENERAL	
5. Vida independiente (no en residencia ni hospital)	
a. No = 0 puntos	b. Sí = 1 punto
6. Toma más de tres fármacos al día	
a. No = 1 punto	b. Sí = 0 puntos
7. Ha sufrido estrés psicológico o enfermedad aguda en los últimos 3 meses	
a. No = 2 puntos	b. Sí = 0 puntos
8. Movilidad	
a. En cama o sillón	0 puntos
b. Capaz de levantarse de cama/sillón pero no sale	1 punto
c. Puede salir	2 puntos
9. Problemas neuropsicológicos	
a. Demencia severa o depresión	0 puntos
b. Demencia leve	1 punto
c. No problemas psicológicos	2 puntos
10. Úlceras de decúbito	
a. Sí = 0 puntos	b. No = 1 punto

VALORACIÓN DIETÉTICA

11. ¿Cuántas comidas completas realiza al día?
- a. 1 comida 0 puntos
 - b. 2 comidas 1 punto
 - c. 3 comidas 2 puntos
12. Indicadores de ingesta proteica
- Al menos un servicio diario de productos lácteos (leche, queso, yogurt): Sí o No
 - Dos o más servicios de legumbres o huevos a la semana: Sí o No
 - Carne, pescado o pollo cada día: Sí o No
- a. Si 0 ó 1 sí 0 puntos
 - b. Si 2 síes 0,5 puntos
 - c. Si 3 síes 1 punto
13. ¿Consumes dos o más servicios de fruta o verduras por día?
- a. No = 0 puntos
 - b. Sí = 1 punto
14. ¿Ha reducido el consumo alimenticio en los últimos tres meses por pérdida de apetito, problemas digestivos o dificultades para masticar o tragar?
- a. Severa pérdida de apetito 0 puntos
 - b. Moderada pérdida de apetito 1 punto
 - c. No pérdida de apetito 2 puntos
15. ¿Cuánto líquido (agua, zumo, café, té, leche) consumes diariamente?
- a. Menos de 3 tazas 0 puntos
 - b. De 3 a 5 tazas 0,5 puntos
 - c. Más de 5 tazas 1 punto
16. Manera de alimentarse
- a. Incapaz de alimentarse sin ayuda 0 puntos
 - b. Sólo, pero con dificultad 1 punto
 - c. Sólo, sin problemas 2 puntos
- ## VALORACIÓN SUBJETIVA
17. ¿Cree que tiene problemas nutricionales?
- a. Malnutrición severa 0 puntos
 - b. No sabe o malnutrición moderada 1 punto
 - c. Sin problemas nutricionales 2 puntos
18. Comparándose con gente de su misma edad, ¿cómo considera su estado de salud?
- a. No tan bueno 0 puntos
 - b. No sabe 0,5 puntos
 - c. Igual de bueno 1 punto
 - d. Mejor 2 puntos

IV

ESTADO NUTRICIONAL E INSUFICIENCIA CARDIACA

Como en el resto de enfermedades crónicas, la relación entre IC y estado nutricional puede abordarse de forma bidireccional: por un lado nos preguntamos cómo la IC deteriora el estado nutricional, y cuáles son sus implicaciones clínicas, y por otro, cómo los diferentes parámetros que componen el estado nutricional pueden afectar al curso de la enfermedad y en el desarrollo de eventos, incluida la muerte del paciente. No cabe duda de que este abordaje bidireccional presenta imbricaciones ciertamente difíciles de desenmarañar, pues lo que parecen factores de riesgo, pudieran ser marcadores del estado de la enfermedad, alteraciones que aparecen en el curso natural de la enfermedad y que marcan el avance de la misma, y viceversa.

1. CAQUEXIA CARDIACA.

La caquexia es un proceso caracterizado por la pérdida de peso y de masa corporal magra metabólicamente activa que acontece en el curso de múltiples trastornos crónicos y que se asocia a un peor pronóstico³¹⁷. Se denomina caquexia cardiaca cuando el proceso es atribuible a la evolución de la IC¹⁶, en cuyo caso, se ha documentado una pérdida de peso que acompaña a un proceso de cambio en la composición corporal con pérdida no solo de masa muscular, sino también de masa grasa y masa ósea²⁰. Clínicamente, la aparición de caquexia en un paciente con IC resulta del máximo interés, pues presenta implicaciones pronósticas, de manera que se ha documentado que la caquexia cardiaca es un predictor independiente de mortalidad^{17, 18}. Anker et al¹⁷. en un estudio que incluía a 171 pacientes con IC y FSD, mostraron que la mortalidad de los pacientes con IC caquéticos (el 16% de una serie) fue del 39% a los 12 meses de seguimiento y del 50% a los 18 meses.

Aunque en su evolución histórica la definición de caquexia cardiaca no ha sido unívoca, parece que la mejor forma de definirla, por su simplicidad y utilidad clínica, es

como *pérdida de peso*. Así, Anker y Sharma¹⁶ propusieron la siguiente definición: “*En pacientes con IC crónica de al menos 6 meses de evolución, sin evidencias de otros estados caquéticos primarios (como el cáncer, la patología tiroidea o la hepatopatía severa), la caquexia cardiaca puede ser diagnosticada cuando se aprecia una pérdida de peso >7,5% del peso normal previo durante un periodo > 6 meses*”. A este respecto, los autores realizaban dos advertencias: la primera, que el punto de corte era arbitrario, la segunda, que si bien una pérdida de peso significativa en un periodo de tiempo más corto podría tratarse igualmente de una caquexia cardiaca, habían de considerarse y descartarse detenidamente otros procesos¹⁶. Que el punto de corte era arbitrario quedó patente tras evaluar la pérdida de peso en 1929 pacientes procedentes del estudio SOLVD¹⁸. De este análisis se desprendía que cualquier porcentaje de pérdida de peso que superara el 5% del basal se asociaba a un incremento de la mortalidad, y que el mejor punto de corte para la predicción de eventos era una pérdida de peso del 6% o superior. A la luz de estos resultados, para dotarla de significación clínica, la caquexia cardiaca debería ser definida, según los autores del estudio, como una pérdida de peso >6%¹⁸. Pero la relevancia pronóstica de la pérdida de peso en el paciente con IC trasciende a la definición de caquexia o, al menos, pone de manifiesto la inutilidad de establecer un punto de corte. Esto se deduce de los resultados de un análisis post hoc de los datos del estudio CHARM, pertenecientes a 6933 pacientes con IC con FSC y FSD, que muestra que cualquier porcentaje de pérdida de peso que supere el 1%, respecto al basal, en 6 meses, presenta significado pronóstico, estableciéndose una relación directa entre el porcentaje de pérdida de peso y el riesgo de muerte²⁰⁹. Ese estudio mostró que para los pacientes que habían experimentado una pérdida de peso entre el 5-7% en 6 meses, el riesgo de muerte fue un 50% superior al de aquellos que mantenían un peso

estable ($\pm 1\%$ del basal), y fue un 62% superior para aquellos cuya pérdida de peso superaba el 7% en 6 meses²⁰⁹.

En cuanto a la etiología, parece claro que los mismos mecanismos que explican la evolución de la IC podrían explicar la aparición de la caquexia cardíaca, que no sería más que el resultado de un desequilibrio entre catabolismo/anabolismo a favor del primero fruto de la activación neurohormonal e inflamatoria-inmunológica que acontece en la IC^{14-16, 19-22}. Pittman y Cohen²³ en 1965 realizaron una primera aproximación a la complejidad fisiopatológica de la caquexia cardíaca. Estos autores sugerían que la caquexia cardíaca era el resultado de la combinación de una serie de factores presentes en el paciente con IC: una menor disponibilidad de nutrientes, fruto a su vez de una menor ingesta y de la malabsorción, una menor eficacia metabólica impuesta por la hipoxia tisular, y, finalmente, un incremento del metabolismo basal²³. Actualmente, como hemos comentado, el desajuste metabólico a favor del catabolismo, se impone como teoría primordial para explicar la aparición de la caquexia cardíaca.

Activación neurohormonal.

De los sistemas neurohormonales activados en la IC, probablemente sea la activación simpática, que incrementa el metabolismo basal y el consumo energético en reposo, la más directamente relacionada con la caquexia cardíaca¹⁶. En pacientes caquéticos se han detectado un incremento de adrenalina y noradrenalina, demostrándose una asociación independiente entre noradrenalina y caquexia¹⁹. La terapia con β -bloqueantes ha demostrado inducir un mayor incremento del peso en pacientes con IC caquéticos frente a aquellos que no lo son³¹⁸. También se ha documentado en estos pacientes un incremento en los niveles de cortisol y una disminución de la hormona anabólica dehidroepiandrosterona con respecto a los no caquéticos, lo que vuelve a poner de manifiesto el desequilibrio metabólico a favor del catabolismo^{19, 20}. La

activación del sistema renina-angiotensina, expresada mediante los niveles de aldosterona, es mayor en los pacientes caquéticos, lo que expresa que este sistema también está implicado en la producción de este proceso¹⁹. En el estudio SOLVD, los pacientes con IC tratados con enalapril, un IECA, mostraron un menor riesgo de sufrir una pérdida de peso significativa (>6%)¹⁸ y en el estudio CHARM, en el grupo de tratamiento con candesartan, un ARA II, el porcentaje de pacientes que mostró una pérdida de peso >5% fue inferior que en el grupo placebo (6,1 frente al 9,2%, respectivamente, $p < 0,0001$)²⁰⁹. Modelos experimentales han sugerido que la angiotensina II podría estar implicada en la aparición de caquexia, especialmente en lo concerniente a la pérdida de masa muscular, por el incremento del estrés oxidativo³¹⁹. Por otro lado, en pacientes con IC no tratados con IECA se han documentado niveles plasmáticos de IGF-I inferiores a los controles sin IC³²⁰, mientras que los niveles de IGF-I son similares a los controles en los pacientes tratados con IECA^{19, 320}. Todo ello sugiere que la implicación del sistema renina-angiotensina en la producción de caquexia también podría estar mediada por una disminución de los niveles de IGF-I²².

Activación inflamatoria-inmunológica.

Existen diversos componentes del sistema inmunológico que, de forma compleja, están involucrados en la aparición de la caquexia cardíaca. En lo que respecta a la caquexia cardíaca, este hecho se ha focalizado especialmente en dos citocinas proinflamatorias, a saber, el TNF- α y la IL-6¹⁵, precisamente las citocinas inflamatorias más importantes involucradas en la fisiopatología y en la progresión de la IC⁹¹. Los efectos catabólicos del TNF- α son diversos: produce anorexia, intolerancia al ejercicio, induce apoptosis, propicia la proteólisis, incrementa la concentración plasmática de leptina, que a su vez actúa disminuyendo la ingesta e incrementando el gasto energético en reposo, y produce disfunción del endotelio vascular incrementando la permeabilidad

a la albúmina y al agua^{16, 21}. Adicionalmente, cabe resaltar que el TNF- α presenta un efecto inotrope negativo⁵⁵. Por otro lado, la IL-6 incrementa los péptidos vasoactivos y es capaz de inducir proteolisis, atrofia muscular y pérdida de peso^{16, 21}. En 1990, Levine et al⁹². en una serie de 33 pacientes con IC crónica con disfunción sistólica severa del VI, detectaron cifras mayores TNF- α con respecto a los controles sanos. Entre los pacientes con IC, aquellos con unos niveles de TNF más elevados presentaban datos que sugerían un estadio más avanzado de la enfermedad y también un menor peso con respecto al peso ideal. Poco después, la valoración de las citocinas proinflamatorias en los pacientes del estudio SOLVD⁹³, volvió a insistir en este hallazgo. Más recientemente, Anker et al¹⁹. han descrito que la concentración plasmática de TNF- α es el parámetro que presenta una asociación independiente más potente con la pérdida de peso en el paciente con IC. Paradójicamente, pacientes con IC terminal sometidos a asistencia biventricular presentaron concentraciones plasmáticas elevadas de IL-6 y IL-8, pero no de TNF- α . Datos del estudio SOLVD mostraron igualmente que la IL-6 también se encontraba elevada en los pacientes con IC y disfunción ventricular con respecto a los controles sanos, y que su concentración era mayor en los pacientes con peor clase funcional⁹³.

Para explicar la activación inflamatoria en la IC se han propuesto tres posibles hipótesis. La primera sitúa al miocardio como la fuente principal de citocinas proinflamatorias. En 1995, el grupo liderado por los doctores Samir Kapadia y Guillermo Torre-Amiore, demostró por primera vez que el miocardio de los mamíferos adultos producía TNF- α biológicamente activo, en esta ocasión, como respuesta a la administración a endotoxinas⁹⁴. Un año más tarde, el estudio de corazones con una función sistólica severamente deprimida explantados de pacientes que iban a someterse a un trasplante cardiaco, les permitió demostrar en ellos la presencia de TNF- α , hallazgo

que no se obtuvo en los controles sanos⁹⁶. Poco después, el mismo grupo demostró, tanto in vivo como ex vivo, que el miocardio de mamíferos adultos elabora TNF- α biológicamente activo también en respuesta a una sobrecarga de presión⁹⁵. Para ofrecer una explicación funcional a este hallazgo, estudiaron la movilidad celular y detectaron que estaba deprimida en los miocitos sometidos a una sobrecarga de presión con respecto a los controles⁹⁵. Este hallazgo, atribuido al TNF- α , es consistente con el efecto negativo ya conocido que esta molécula presenta sobre el inotropismo⁵⁵. La segunda hipótesis explica que la pared intestinal edematizada favorece una translocación bacteriana con el subsecuente incremento de endotoxinas y la activación inmunológica. Esta teoría se soporta en el estudio de Niebauer et al., quienes detectaron que la concentración de lipopolisacáridos, de endotoxinas bacterianas en general y de CD14 soluble (la interacción entre el CD14 y su ligando, lipopolisacáridos, es uno de los estímulos más potentes para la producción de citocinas por los monocitos) era superior en pacientes con IC y desarrollo de edemas frente a aquellos que no presentaban edemas³²¹. Finalmente, existe un grupo de autores que mantienen la hipótesis, extraída del estudio de un reducido número de pacientes en shock cardiogénico, de que el estímulo para propiciar la activación inflamatoria es la hipoxia tisular³²².

2. PARÁMETROS NUTRICIONALES CON SIGNIFICADO PRONÓSTICO EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDIACA.

Bajo peso. La paradoja de la obesidad.

Ya hemos comentado que el IMC es uno de los parámetros más importantes en la valoración nutricional del paciente y que los valores extremos del IMC se relacionan con un incremento del riesgo de muerte, de manera que la relación IMC-mortalidad dibuja una curva en forma de J o U, y esto es así tanto en hombres como en mujeres²⁹⁷,

²⁹⁹⁻³⁰¹. El análisis de los datos del estudio Framingham puso de manifiesto que la obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares³²³. Adicionalmente, se ha establecido una relación directa entre el valor del IMC y el riesgo de desarrollar IC³²⁴. A pesar de todas estas evidencias, en los pacientes con IC ha sido sobradamente establecido que un mayor IMC se relaciona con una mayor supervivencia, lo que se ha denominado paradoja de la obesidad o epidemiología inversa³²⁵. Esta epidemiología inversa en los pacientes con IC también ha sido descrita con otros factores de riesgo cardiovasculares clásicos³²⁵. No fue hasta 2001 cuando se publicaron los primeros datos que establecían la posibilidad de que un mayor IMC pudiera otorgar un beneficio pronóstico a pacientes con IC crónica³²⁶. En un estudio observacional que incluyó a 1203 pacientes con IC y disfunción sistólica del VI, Horwich et al. mostraron que la relación entre IMC y mortalidad no dibujaba la curva descrita para la población general y que los diferentes grupos establecidos según el IMC presentaban una supervivencia similar, es decir, que un mayor IMC no era un factor de riesgo que incrementara la mortalidad, es más, incluso se asoció a una tendencia hacia una mejor supervivencia³²⁶. Probablemente, el resultado obtenido habría sido más contundente con una división por grupos utilizando otros valores más extremos del IMC. A partir de ese año, múltiples estudios³²⁷⁻³³⁴ y un metaanálisis²⁴ han puesto de manifiesto la relación directa entre el valor del IMC y la supervivencia del paciente con IC. Y ha sido así no solo en pacientes estables, sino también en pacientes tras una descompensación³³², en pacientes con IC de etiología isquémica y no isquémica³³⁵ o en pacientes con IC avanzada³³⁶. Además, esta relación directa también se ha establecido con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados por IC descompensada³³⁷. Más controvertido resulta el impacto pronóstico del IMC en pacientes con IC y función sistólica conservada. En una serie amplia que incluía tanto a pacientes con IC con FSC

como con FSD procedentes del estudio CHARM, se mantuvo la relación directa el IMC y la supervivencia³²⁸. Sin embargo, dos estudios actuales que incluyeron sólo a pacientes con IC-FSC, muestran que, en estos pacientes, la relación entre el IMC y la mortalidad dibuja una curva en U^{338, 339}. En el primero de ellos, los autores, con respecto a los pacientes con un IMC entre 26 y 30 kg/m², observaron que la mortalidad era mayor tanto en los pacientes con un IMC < 26 kg/m² como en aquellos presentaban un IMC > 45 kg/m²³³⁸. Un año más tarde, el análisis post hoc de los pacientes del estudio I-Preserve mostró, más contundente, que, con respecto a los pacientes con un IMC entre 26,5 y 30,9 kg/m², la mortalidad era mayor tanto en los pacientes con un IMC inferior a 26,5 kg/m² como en aquellos cuyo IMC era superior a 30,9 kg/m²³³⁹.

Para tratar de explicar esta paradoja, se han propuesto diferentes teorías complementarias:

a) Se ha intentado argumentar que existe un sesgo de selección²⁴, es decir, es posible que los pacientes obesos manifiesten precozmente grados menos severos de la enfermedad y que en sobre ellos se redoblen esfuerzos para el diagnóstico precoz de comorbilidades y su tratamiento agresivo. Ciertamente, aunque se han establecido algunas diferencias entre los pacientes según las categorías definidas por el IMC, los análisis multivariantes han puesto igualmente de manifiesto el efecto protector del sobrepeso y la obesidad en pacientes con IC²⁴.

b) Si retomamos algunos aspectos previamente expuestos, la IC impone un estado catabólico que supone un auténtico síndrome constitucional y que puede conducir a un estado de caquexia. La caquexia, que es un marcador de enfermedad avanzada, se asocia con un peor pronóstico en el paciente con IC. Los pacientes obesos, al contar con una mayor reserva metabólica, podrían tolerar mejor ese proceso consuntivo²⁴.

c) El tejido adiposo produce receptores solubles del TNF- α . Así, el tejido adiposo podría jugar un papel cardioprotector en los pacientes obesos neutralizando los efectos biológicos del TNF- α ²⁴.

d) Dado que los pacientes obesos presentan unas cifras de presión arterial superiores, esto permite un ajuste de tratamiento hacia las dosis óptimas de fármacos con significado pronóstico como los IECA y los betabloqueantes²⁴.

e) Valores elevados de los péptidos natriuréticos también se han asociado a una enfermedad más severa y peor pronóstico. Los pacientes obesos o con sobrepeso con IC estable o aguda, presentan menores cifras de péptidos natriuréticos^{24, 334}.

f) Otro hecho es la asociación entre obesidad y el incremento de las lipoproteínas, que, como desarrollaremos inmediatamente, también se han vinculado con una mayor supervivencia en el paciente con IC, probablemente por su participación en la modulación de la respuesta inflamatoria^{340, 341}, tan relevante en la fisiopatología de la IC.

g) En pacientes con IC, la concentración plasmática de adiponectina es inversamente proporcional al IMC, de forma que cuanto menor es el IMC, mayor es la concentración plasmática de adiponectina³³⁴. Además, la concentración plasmática de adiponectina ha resultado ser un predictor independiente de mortalidad en pacientes con IC³³⁴. La adiponectina es una citokina que incrementa el gasto energético e induce pérdida de peso actuando directamente sobre el cerebro, por lo que concentraciones plasmáticas elevadas hipotéticamente no han de ser beneficiosas en pacientes con IC³³⁴.

Hipocolesterolemia.

En el paciente con IC, los niveles de colesterol se han relacionado con el estado nutricional incluso con independencia del tratamiento con estatinas³⁴². En general, es

bien conocido que la hipercolesterolemia es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y para la mortalidad vinculada a ella²⁷⁴. Sin embargo, en el paciente con IC, el fenómeno de la epidemiología inversa también se ha descrito con la concentración plasmática de colesterol. Así, cuanto menor es la concentración plasmática de colesterol, mayor es la mortalidad tanto en pacientes con IC estable en estadio C³⁴⁰, en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática (no así en la de origen isquémico)³⁴³, como en pacientes con IC avanzada, en estadio D^{344, 345}. Se ha sugerido que este efecto podría estar relacionado con el papel de las lipoproteínas como reguladores de la síntesis de algunas citocinas, como el TNF- α , implicado, como hemos visto, en la progresión y pronóstico de la IC. Este efecto regulador, a su vez, estaría mediado por la capacidad de las lipoproteínas de unirse a los lipopolisacáridos bacterianos, potentes endotoxinas capaces de generar una gran estimulación de la secreción de citocinas inflamatorias^{340, 341}. En IC, lógicamente, los lipopolisacáridos bacterianos también serían importantes estimuladores de la producción de citocinas. Recordemos que en IC, el edema intestinal favorece la translocación bacteriana y el incremento de la concentración de endotoxinas³²¹. Por tanto, cuanto mayor sea la concentración plasmática de lipoproteínas mayor será la capacidad de neutralizar el efecto de las endotoxinas y menor será la respuesta inflamatoria, con el consecuente beneficio sobre la supervivencia del paciente con IC. A esto se ha denominado *hipótesis endotoxina-lipoproteína*³⁴¹. También en sentido inverso, la activación inmunológica-inflamatoria propia de la IC avanzada podría actuar como un mecanismo de retroalimentación negativa y bajar aún más la concentración plasmática de lipoproteínas mediante disminución de su síntesis hepática^{340, 341}. En cualquier caso, cabe resaltar el interés clínico de la determinación de la concentración de colesterol por su valor como predictor de mortalidad.

Hipoalbuminemia.

La determinación de la concentración de albúmina ocupa un lugar destacado en la valoración nutricional. Los pacientes con IC presentan una concentración plasmática de albúmina inferior a la de sujetos sanos³⁴⁶. Entre pacientes con IC aguda, la hipoalbuminemia, definida como una concentración <3 g/dl, llega a afectar hasta al 56% de los pacientes, siendo más prevalente entre los pacientes con función sistólica conservada (68%) que entre los pacientes con función sistólica deprimida (32%)³⁴⁷. Estudios previos, donde se ha efectuado un estudio nutricional mediante parámetros bioquímicos y antropométricos a pacientes con IC crónica, no ofrecen datos sobre la prevalencia de hipoalbuminemia^{243, 348}. Recientemente, el estudio desarrollado por la doctora Horwich y colaboradores²⁵ que incluía a pacientes con IC y disfunción sistólica de todas las clases funcionales, ha mostrado que la prevalencia de hipoalbuminemia (concentración plasmática de albúmina $\leq 3,4$ g/dl) se aproxima al 25%.

Las causas de hipoalbuminemia en el paciente con IC son muy diversas. Además de las estrictamente vinculadas a la ingesta, hay que considerar lo que se refiere a la síntesis hepática, a la degradación y a la extravasación²⁴⁹. En el paciente con IC descompensada, la hipoalbuminemia se ha atribuido, al menos en parte, a la congestión esplácnica que desencadena una suerte de enteropatía pierdeproteínas²⁵¹. Tanto es así que la estabilización del paciente permite la recuperación progresiva de la concentración plasmática de albúmina en las semanas sucesivas²⁵¹. Entre los pacientes con IC, aquellos con una insuficiencia tricuspídea (IT) significativa presentan una concentración plasmática de albúmina inferior a aquellos que no tienen IT³⁴⁶. Durante un ingreso hospitalario, el incremento del volumen intravascular favorecido por la posición de decúbito se ha asociado también al desarrollo de hipoalbuminemia²⁵⁰. La hemodilución también se ha esgrimido como causa de hipoalbuminemia en pacientes con IC estable,

en los que ese estado se ha hallado hasta el en 46% de los pacientes con IC y anemia³⁴⁹. No obstante, probablemente los factores desencadenantes de hipoalbuminemia de mayor trascendencia tengan que ver con la disminución de la síntesis hepática de albúmina bien por disfunción hepatocelular, bien por estados inflamatorios, ya que ciertas citokinas como la IL-2 y la IL-6 presentan una acción inhibitoria sobre su síntesis y además producen un incremento la permeabilidad del endotelio vascular favoreciendo con ello el paso de albúmina del compartimento intra al extravascular²⁴⁹. La consideración de la IC como enfermedad sistémica-inflamatoria ha sido ampliamente discutida más arriba. Así, la hipoalbuminemia en los pacientes con IC podría estar ligada al estado inflamatorio propio de esta enfermedad. En este sentido, el estudio de Horwich et al., puso de manifiesto que entre los pacientes con hipoalbuminemia fue más frecuente la presencia de anemia y de concentraciones más bajas de colesterol, condiciones ambas ligadas también al estado inflamatorio de la IC²⁵.

Con independencia de su etiología, la hipoalbuminemia presenta implicaciones pronósticas en el paciente con IC. En el estudio de Horwich et al²⁵., ya citado, en pacientes con IC estable la hipoalbuminemia se asoció con un incremento de la mortalidad y fue un predictor independiente de mortalidad²⁵. Así, los pacientes con hipoalbuminemia frente a aquellos que presentaban una concentración normal de albúmina la supervivencia al año y a los cinco años de seguimiento fue del 66% frente al 83% ($p<0,0001$) y del 38% frente al 56% ($p<0,0001$), respectivamente. En el análisis multivariante para la muerte por cualquier causa, al año de seguimiento, la hipoalbuminemia con respecto la normoalbuminemia mostró un riesgo relativo de 2,4 (intervalo de confianza al 95%, 1,6-3,7; $p<0,0001$), y a los 5 años de 2,1 (intervalo de confianza al 95%, 1,3-3,6; $p=0,02$).

Para explicar la relación entre albuminemia y supervivencia, se han postulado varias hipótesis: 1) la hipoalbuminemia se asocia a una disminución de la presión oncótica, lo que favorece el desarrollo de edema pulmonar o de descompensaciones agudas de la IC³⁴⁷; 2) la hipoalbuminemia se asocia a un incremento de los mediadores inflamatorios, que se asocian, como ya hemos señalado, a un peor pronóstico²⁵, y, 3) la hipoalbuminemia es fruto de la disfunción hepática debida, a su vez, a la congestión esplácica. En este sentido ya al final de la década de los 90, Carr et al. documentaron que los pacientes con IC desnutridos (bien por parámetros antropométricos o por la presencia de hipoalbuminemia) presentan mayor prevalencia de insuficiencia tricuspídea y unas cifras mayores de presión venosa central²⁴³. El estudio de Horwich et al. corrobora este hallazgo, de forma que la presión venosa central fue significativamente más elevada en los pacientes con hipoalbuminemia (9 ± 5 frente 7 ± 4 , $p=0,0001$)²⁵.

Linfocitopenia.

La desnutrición determina un estado de inmunodeficiencia que afecta tanto a la inmunidad humoral como a la celular, detectándose, en tal caso, un efecto frecuente y fácilmente medible que es la disminución del número de linfocitos, por lo que su recuento puede establecerse como marcador de desnutrición^{280, 281}. En el paciente con IC, este parámetro bioquímico, más allá de su valor nutricional, presenta gran interés clínico por sus implicaciones pronósticas. Así, la linfopenia expresada como un recuento relativo de linfocitos (porcentaje de linfocitos con respecto al total de leucocitos) inferior al rango de normalidad, se asocia con la mortalidad y es un predictor independiente de mortalidad, como han puesto de manifiesto múltiples estudios^{285-287, 350}. Esto es así especialmente en pacientes hospitalizados por IC descompensada^{285, 287} y

en pacientes con una IC avanzada estadio D^{286, 350}. Para estos estudios, se consideró anormal un porcentaje inferior de linfocitos que varió entre 20%²⁸⁷ y el 25%²⁸⁵. De forma similar a lo que ocurre con la albúmina, la linfopenia en el paciente con IC se ha atribuido a las pérdidas entéricas como consecuencia de la congestión esplácnica²⁵¹. En consonancia con esta explicación, se ha establecido una relación inversa entre la presión venosa central (PVC) y el recuento de linfocitos, de forma que cuanto mayor es la PVC, menor es el porcentaje de linfocitos³⁵⁰. Otras teorías que intentan explicar la linfocitopenia asociada a la IC se mueven en el campo de la especulación. La teoría neurohormonal explica que la disminución del porcentaje de linfocitos es un marcador de estrés. Las situaciones de estrés, como pudieran ser la IC aguda o avanzada, determinan un incremento de la producción de cortisol, que a su vez determina una disminución de la proporción de linfocitos^{286, 287}. El cortisol, a su vez, estaría directa o indirectamente involucrado en la activación de otros sistemas hormonales relacionados con la fisiopatología de la IC²⁸⁶. Adicionalmente, los complejos cambios neurohormonales relacionados con la IC podrían activar el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal con la consecuente producción de catecolaminas, que estimularían la producción de IL-6 y esta a su vez, cerrando un complejo círculo, la de cortisol mediante la estimulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal²⁸⁷. Las catecolaminas de por sí inducen apoptosis linfocitaria y regulan a la baja la proliferación y diferenciación de los linfocitos²⁸⁵. La teoría inflamatoria explica que las endotoxinas inducen la apoptosis de los linfocitos, dado que en el paciente con IC existe un incremento de las endotoxinas, éstas podrían estar involucradas en la producción de linfocitopenia³⁵⁰.

La relación entre linfocitopenia y mortalidad aún no se ha aclarado suficientemente. Quizá habría que recurrir a teorías parecidas a las esgrimidas con otros parámetros. La linfocitopenia podría ser el reflejo de una severa activación

neurohormonal e inflamatoria propia de una enfermedad avanzada²⁸⁵ o simplemente contribuir al incremento de la mortalidad favoreciendo el desarrollo de procesos infecciosos²⁸⁵.



HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Este trabajo se establece al amparo de la hipótesis que postula que el pronóstico, en términos de mortalidad, del paciente hospitalizado por IC desnutrido es peor que el del paciente con un adecuado estado nutricional.

OBJETIVOS

-Objetivo primario: Analizar la influencia pronóstica del estado nutricional en pacientes con IC en términos de mortalidad global.

-Objetivos secundarios:

- 1) Definir el perfil nutricional del paciente con insuficiencia cardiaca (parámetros bioquímicos y antropométricos y puntuación en la encuesta Mini Nutritional Assessment –MNA-).
- 2) Analizar las posibles diferencias en el perfil nutricional y su influencia pronóstica entre los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y aquellos con función sistólica conservada.
- 3) Analizar las diferencias entre los grupos establecidos según el estado nutricional definido por la encuesta MNA.
- 4) Identificar las variables relacionadas con el estado de desnutrición definido según la encuesta MNA.



MATERIAL Y MÉTODOS

1. ASPECTOS GENERALES.

Se trata, atendiendo al objetivo primario, de un estudio observacional, analítico y prospectivo.

Criterios de inclusión. Pacientes mayores de 18 años dados de alta consecutivamente desde el Servicio de Cardiología del Hospital Reina Sofía (Córdoba) tras un ingreso por IC crónica descompensada o de nueva aparición.

Criterios de exclusión. Se excluye a los pacientes que durante el ingreso sean sometidos a cirugía o cateterismo cardíaco para corregir la causa de la insuficiencia cardíaca aguda, aquellos a los que no es posible realizar una valoración nutricional completa conforme al diseño establecido o no otorguen su consentimiento para tal propósito.

El diagnóstico de IC se estableció conforme a las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología previas al inicio del estudio³⁴. Así se valoraron para el diagnóstico la clínica, electrocardiograma, radiografía de tórax, analítica, ecocardiograma y péptidos natriuréticos (en nuestro caso el BNP). El diagnóstico de disfunción diastólica y de IC-FSC se realizó siguiendo el mismo documento. A tal fin, se consideró IC-FSC en los pacientes con signos y síntomas de IC, una FEVI \geq 45% y una cardiopatía estructural relevante o evidencias de disfunción diastólica. Durante el ingreso se recogieron datos demográficos, clínicos, analíticos y ecocardiográficos.

El aclaramiento de creatinina (AC) se calculó mediante la ecuación 7 de *The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study*³⁵¹:

$$AC = 170 \times (Cr)^{-0,999} \times (Edad)^{-0,176} \times (SUN)^{-0,170} \times (Alb)^{+0,318}$$

donde *Cr* es la concentración de creatinina sérica, *SUN* es la concentración sérica de nitrógeno urémico (del inglés, serum urea nitrogen) y *Alb* es la concentración sérica de

albúmina. Todo ello multiplicado por 0,762 en caso de mujeres y/o por 1,18 en caso de pacientes de raza negra.

Se valoró la comorbilidad mediante el índice de Charlson²¹⁰. Cuanto mayor es la comorbilidad mayor es el índice, ya que se obtiene de sumar los puntos que se les otorgan a cada una de las comorbilidades. Así, se le otorga 1 punto en caso de presentar anemia (Hemoglobina<12g/dl), IAM, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IC, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad reumática, úlcera péptica, enfermedad hepática leve o diabetes mellitus leve-moderada; se otorgan 2 puntos a presentar diabetes mellitus con complicaciones crónicas, hemiplejia o paraplejia, enfermedad renal (entendida esta como un aclaramiento de creatinina<30 ml/min) o tumor maligno; 3 puntos si presenta enfermedad hepática moderada a grave, y 6 puntos en caso de presentar el paciente un tumor sólido metastático o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

2. VALORACIÓN NUTRICIONAL.

2.1. Parámetros bioquímicos.

Su determinación se realizó en las primeras 72 horas del ingreso. Se eligieron parámetros bioquímicos de reconocido valor en la valoración nutricional que fuesen accesibles y de uso común en la práctica clínica habitual: albúmina, prealbúmina, transferrina, colesterol total y linfocitos. Se consideraron los rangos de referencia del Servicio de Análisis Clínicos de nuestro hospital (Tabla 7). Los datos obtenidos se distribuyeron por percentiles para demostrar el grado de desviación con respecto a la distribución normal. Posteriormente los valores de la serie fueron comparados con los de una muestra de 50 sujetos sin sanos.

2.2. Parámetros antropométricos.

Para cada paciente se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se valoró la composición corporal mediante el pliegue tricípital (PT), como indicador del tejido graso, y el perímetro muscular del brazo (PMB), como indicador del tejido muscular²⁷. Para todo ello fue necesario registrar el peso (en kilogramos), la talla (en centímetros), el PT (en milímetros) y la circunferencia medio braquial (CMB) (en centímetros). Las medidas se obtuvieron en la visita realizada al paciente en día del alta hospitalaria conforme a la metodología estandarizada²⁸⁹. El registro de peso y talla se realizó con el paciente descalzo y con ropa ligera sobre una báscula clínica con tallímetro, con una precisión de la escala de peso de 100 g y de 0,5 cm para la escala de altura. Para la medición del PT se utilizó un plicómetro Holtain, con una precisión de 0,2 mm y una presión de 10 g/mm². Para la medición de la CMB se usó una cinta métrica calibrada en milímetros. De cada parámetro se realizaron tres tomas por paciente y se eligió finalmente la mediana.

El IMC se obtuvo mediante la fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso(Kg)}}{\text{Talla}^2 (\text{m}^2)}$$

El PMB se obtuvo mediante según la ecuación de Jelliffe²⁶:

$$\text{PMB} = \text{CMB} - (\pi \times \text{PT}), \text{ expresada en centímetros.}$$

Según el IMC, los pacientes fueron distribuidos en bajo peso (IMC<18,5), peso normal (IMC entre 18,5 y 24,99), sobrepeso (IMC entre 25 y 29,99) y obesidad (IMC≥30), conforme las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁸⁹.

Siguiendo también las recomendaciones de la OMS, para el pliegue tricípital y el perímetro muscular del brazo los pacientes fueron distribuidos por percentiles conforme

a las tablas de referencia para sexo y edad, utilizando para ello los datos reportados por Frisancho²⁹⁴, y para los mayores de 75 años los ofrecidos por Esquiús et al²⁹⁵. Se consideraron anómalos los valores inferiores al percentil 5 y los superiores al percentil 95.

3.- Encuesta Mini Nutritional Assessment (MNA)³⁰⁹. Los diagnósticos de desnutrición y de riesgo de desnutrición se establecieron según la puntuación de la encuesta MNA^{308, 310}. Se completó en la visita realizada al paciente el día del alta hospitalaria. La encuesta incluye 18 ítems distribuidos en cuatro apartados: antropometría, estado general, aspectos dietéticos y valoración subjetiva. Con ello se obtiene una puntuación final que clasifica al sujeto en tres categorías posibles: bien nutrido (≥ 24 puntos), en riesgo de desnutrición (17-23,5 puntos) y mal nutridos (< 17 puntos).

3. VARIABLE PRINCIPAL DEL ESTUDIO PRONÓSTICO

Para el estudio pronóstico la variable principal fue la muerte por cualquier causa.

4. DEFINICIÓN DE EVENTOS

Muerte de cualquier causa. Se considera el tiempo hasta la muerte del paciente, sea cual sea el origen de la misma.

Muerte de origen cardiovascular. Se consideran como tales la muerte súbita, la muerte por progresión de la IC, la vinculada a un evento coronario o a un accidente cerebrovascular.

Muerte por progresión de la IC. La muerte que acontece por el agravamiento progresivo e irreversible de la IC o de la afectación de otros órganos vitales como consecuencia de la misma.

Muerte súbita. La muerte que aparece de forma inesperada, sin síntomas premonitorios, o que, en caso de existir, ocurren instantes antes de que la muerte sobrevenga.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos cuantitativos se presentan como media \pm desviación estandar. El tiempo de seguimiento se expresa también como mediana con el rango intercuartílico. Los datos cualitativos se expresan en porcentajes. También se realiza una distribución de las variables en percentiles para demostrar el grado de desviación sobre la normalidad (sólo en parámetros bioquímicos). Se estudió el ajuste a la distribución normal de las variables cuantitativas mediante los tests de Komogorov-Smirnoff o de Shapiro-Wilk, según fuera n mayor o menor de 30. Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y la t de Student o la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, según correspondiera. Para el análisis de las variables cuantitativas pertenecientes a más de dos grupos se utilizó el análisis ANOVA o el test de Kruscal-Wallis, según fueran paramétricas o no paramétricas, respectivamente. La relación lineal entre dos variables cuantitativas se estudió mediante una correlación lineal simple (Pearson). Para valorar la asociación de cada variable con el estado de desnutrición se realizó un análisis de regresión logística múltiple. Los resultados se ofrecen como odds ratios (OR) con su intervalo de confianza para un 95% de seguridad. Para valorar la bondad de ajuste se empleó el estadístico de Hosmer-Lemeshow.

Se obtuvieron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que se compararon mediante el test de rangos logarítmicos (log-rank). Para valorar si los diferentes parámetros nutricionales eran predictores independientes de mortalidad se realizó un análisis multivariante mediante el modelo de regresión de Cox. Los resultados se

ofrecen en términos de hazard ratios (HR) y su intervalo de confianza para un 95% de seguridad. Como variable dependiente se usó el tiempo hasta el evento (en meses). Como variables independientes fueron consideradas aquellas que mostraron influencia pronóstica en el análisis univariante ($p < 0,05$ para el estadístico de Wald) y aun otras que si bien no mostraron significación estadística en nuestra serie, son variables de significado pronóstico reconocidas, es decir, variables forzadas. Una vez constituido el modelo inicial, las variables con una $p > 0,15$ para el estadístico de Wald fueron una a una eliminadas del modelo, obteniéndose así el modelo reducido. La comparación entre el modelo reducido y el que incluye las variables eliminadas se realizó mediante el test de la razón de verosimilitud. En este punto se valoró la escala de las variables continuas mediante la prueba de Box Tidwell y se estudiaron las posibles interacciones entre las variables. Las variables del modelo reducido con un valor de $p > 0,05$ fueron estudiadas como posibles factores de confusión (considerándolas como tales cuando el porcentaje de cambio de los coeficientes fuese mayor del 15%) y eliminadas del modelo en caso de no serlo, obteniéndose así el modelo final. La comparación del modelo final con el modelo que sólo incluyese a la constante se realizó nuevamente mediante el test de la razón de verosimilitud. Para valorar la bondad del ajuste se emplearon las representaciones gráficas de los residuos de martingala y de los residuos de Schoenfeld. Todo el análisis estadístico se realiza con el programa SPSS[®] versión 15 (SPSS INC., Chicago, USA).

VII

RESULTADOS

1. GENERALES

Tras 15 meses, entre los meses de enero de 2007 y marzo de 2008, un total de 208 pacientes fueron incluidos en el estudio, con un rango de edad de entre 37 y 94 años. Las características demográficas y clínicas de la serie se muestran en la tabla 6. La FEVI media fue del $45\pm 16\%$ y el BNP al ingreso de $897,46\pm 744,55$ pg/ml.

Con respecto al grupo de sujetos sanos que se utilizó como control para los parámetros bioquímicos no se encontraron diferencias en la edad (72 ± 9 años, $p=0,55$) ni en la distribución por sexos (el 55,6% eran varones, $p=0,86$).

2. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Más de la mitad de los pacientes presentaron cifras de prealbúmina inferiores al rango de normalidad (52,9%). Para el resto de parámetros analizados, los percentiles 50 se hallaban dentro del rango de referencia de nuestro laboratorio (Tabla 7). Presentaron hipocolesterolemia el 5,8% de los pacientes, hipoalbuminemia el 21,2%, hipotransferrinemia el 16,8% y linfocitopenia el 15,9%.

La concentración de albúmina sérica se relacionó de forma directa con la concentración de sodio sérico y de forma inversa con los marcadores de respuesta inflamatoria, cuales son la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Las representaciones gráficas de estas relaciones lineales se muestran, respectivamente, en las figuras 4, 5 y 6.

Con respecto al grupo de sujetos sanos (Tabla 8), los pacientes con insuficiencia cardíaca presentaron cifras inferiores de albúmina, prealbúmina y linfocitos.

Tabla 6. Características demográficas y clínicas de los pacientes.

Edad (años)	73±10,1
Varones, n (%)	112 (53,8)
IC crónica descompensada, n (%)	116 (55,8)
Ingresos previos por IC, n (%)	55 (26,4)
Función sistólica deprimida (FEVI<45%), n (%)	115 (55,3)
Etiología de la IC, n (%)	
Isquémica	87 (41,8)
MCD/alcohólica	27 (13)
Valvular	28 (13,5)
Hipertensiva	42 (20,2)
Otras	24 (11,5)
HTA, n (%)	158 (76)
Hiperlipemia, n (%)	72 (34,6)
Diabetes, n (%)	121 (58,2)
Anemia (Hb<12 g/dl), n (%)	100 (48,1)
AC < 60 ml/min, n (%)	129 (62)
IAM previo, n (%)	63 (30,3)
Tabaquismo, n (%)	
Actual	22 (10,6)
Ex fumador	57 (27,4)
Alcoholismo, n (%)	
Actual	18 (8,7)
Ex alcohólico	4 (1,9)
Cardiopatía isquémica previa, n (%)	82 (39,4)
Valvulopatía previa, n (%)	37 (17,8)
Clase funcional NYHA III-IV al ingreso, n (%)	203 (97,6)
Necesidad de soporte inotropo iv, n (%)	25 (12)
Tratamiento al alta	
Betabloqueantes, n (%)	148 (71,2)
IECA-ARAI, n (%)	189 (90,9)
Antialdosterónicos, n (%)	123 (59,1)
Digoxina, n (%)	54 (26)

ARAI: antagonistas de los receptores de angiotensina II. AC: aclaramiento de creatinina. HTA: hipertensión arterial. IAM: infarto agudo de miocardio. IC: insuficiencia cardíaca. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. MCD: miocardiopatía dilatada NYHA: New York Heart Association.

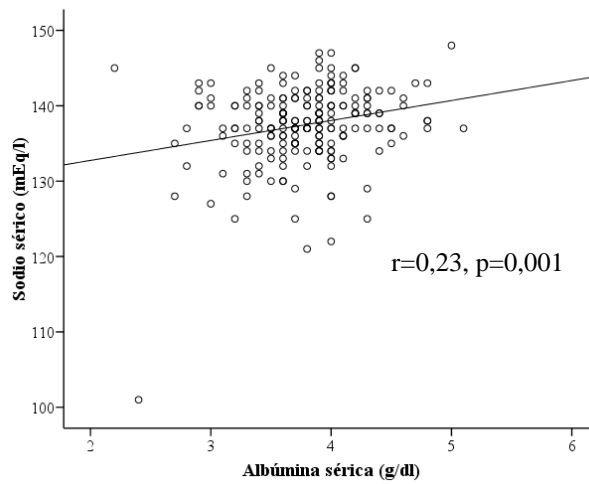


Figura 4. Relación lineal directa entre albúmina y sodio séricos.

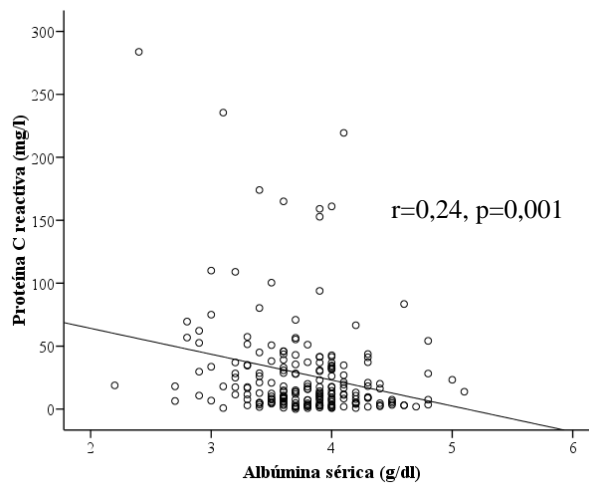


Figura 5. Relación lineal inversa entre albúmina sérica y proteína C reactiva.

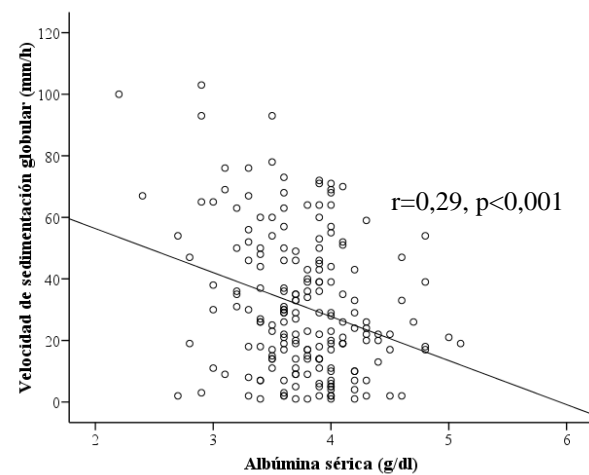


Figura 6. Relación lineal directa entre albúmina sérica y velocidad de sedimentación globular.

Tabla 7. Distribución por percentiles de los parámetros bioquímicos que componen la valoración nutricional.

Parámetro (rango de normalidad)	P 25	P 50	P 75
Albúmina (3,5–4,8 g/dl)	3,5	3,8	4
Prealbúmina (20–40 mg/dl)	15	19	22
Transferrina (200–360 mg/dl)	212,25	248	279,75
Colesterol total (100–200 mg/dl)	129	155	182
Linfocitos (900–5200/ μ l)	1030	1360	1780

P 25, P 50 y P75: percentiles 25, 50 y 75, respectivamente.

Tabla 8. Parámetros bioquímicos de valoración nutricional (IC frente a sanos).

Parámetros bioquímicos	IC	Sanos	P
Albúmina (g/dl)	3,8 \pm 0,5	4,4 \pm 0,4	<0,001
Prealbúmina (mg/dl)	18,9 \pm 6	24 \pm 5	<0,001
Transferrina (mg/dl)	249,2 \pm 58,1	239,5 \pm 44,7	0,41
Colesterol total (mg/dl)	158,4 \pm 37,6	170,5 \pm 29,4	0,11
Número de linfocitos (en μ l)	1488 \pm 746	1998 \pm 690	<0,001

IC: insuficiencia cardiaca.

3. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

El 74,5% de los pacientes presentaron un IMC por encima del rango de normalidad. De entre ellos, el 38,4% estaban en sobrepeso y el 36,1% eran obesos (tabla 9). El 74 % de los pacientes presentaban un PT superior al percentil 50 situándose el 31,2% por encima del percentil 95, y el 5,3% por debajo del percentil 5. Los porcentajes se invirtieron al analizar la circunferencia muscular del brazo, de manera que el 75% de los pacientes presentaban cifras por debajo del percentil 50, situándose el 22,1% de la muestra por debajo del percentil 5 y el 2,4% por encima del percentil 95 (Tabla 10). Los pacientes con mayor masa grasa se concentraron en los grupos de pacientes con sobrepeso y obesidad; los pacientes con bajo peso presentaron mayoritariamente una masa grasa anormalmente baja (Figura 7). Los pacientes con mayor masa muscular se concentraron igualmente en los grupos de pacientes con sobrepeso y obesidad; los pacientes con baja masa muscular se distribuyeron en todas las categorías definidas según el IMC (Figura 8).

Tabla 9. Distribución de la muestra de estudio según el índice de masa corporal (clasificación internacional de la Organización Mundial de la Salud²⁸⁹).

	IMC (Kg/m ²)	n (%)
<i>Delgadez</i>	< 18,50	5 (2,4)
Severa	< 16,00	0
Moderada	16,00-16,99	1 (0,5)
Leve	17,00-18,49	4 (1,9)
<i>Rango de normalidad</i>	18,50-24,99	48 (23,1)
<i>Sobrepeso</i>	25-29,99	80 (38,4)
<i>Obesidad</i>	≥30,00	75 (36,1)
Obesidad grado I	30,00-34,99	43 (20,7)
Obesidad grado II	35,00-39,99	23 (11,1)
Obesidad grado III	≥40,00	9 (4,3)

IMC: índice de masa corporal.

Tabla 10. Distribución de los pacientes por percentiles del pliegue tricipital y del perímetro muscular del brazo según las tablas de referencia.

	PT, n (%)	PMB, n (%)
P <5	11 (5,3)	46 (22,1)
P 5-9	3 (1,4)	25 (12)
P 10-24	18 (8,7)	42 (20,2)
P 25-49	22 (10,6)	43 (20,7)
P 50-74	32 (15,4)	28 (13,5)
P 75-90	38 (18,3)	10 (4,8)
P 90-94	19 (9,1)	9 (4,3)
P ≥ 95	65 (31,2)	5 (2,4)

PMB: perímetro muscular del brazo. PT: pliegue tricipital.

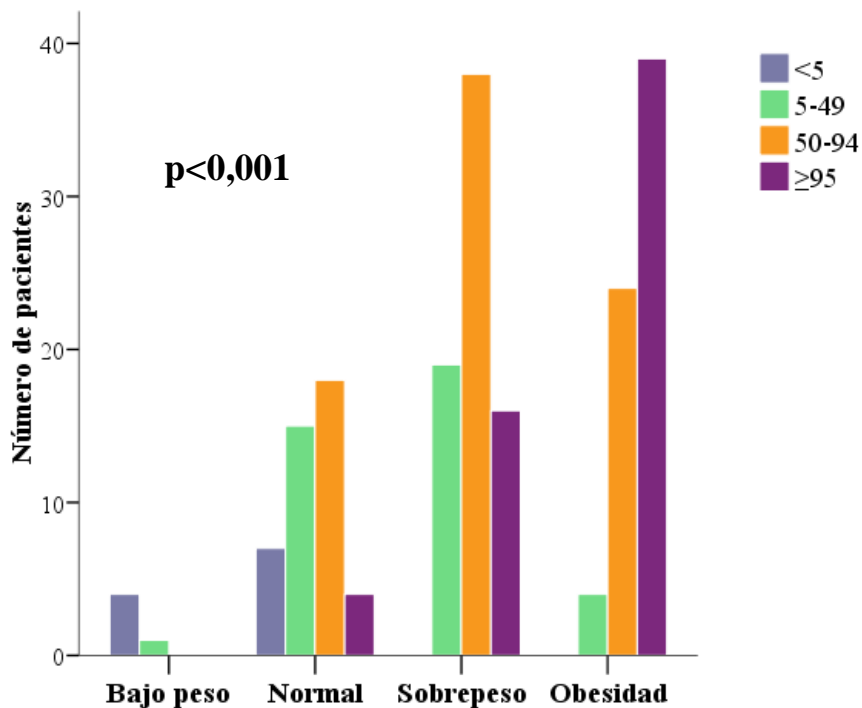


Figura 7. Distribución de los pacientes según el percentil del pliegue tricípital en las distintas categorías definidas por el valor del índice de masa corporal.

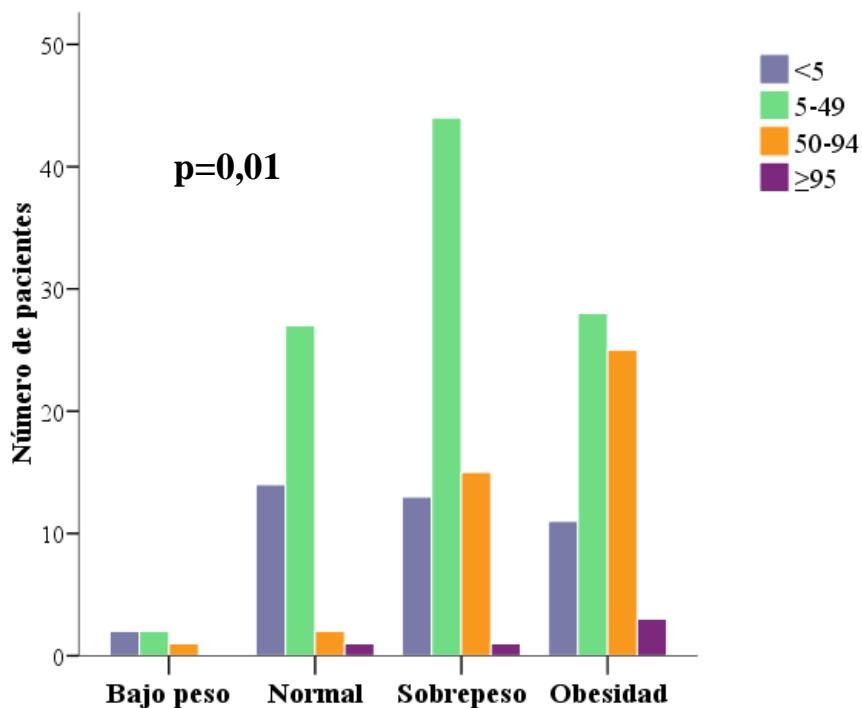


Figura 8. Distribución de los pacientes según el percentil del perímetro muscular del brazo en las distintas categorías definidas por el valor del índice de masa corporal.

4. ESTADO NUTRICIONAL SEGÚN LA ENCUESTA MNA.

La puntuación media de la encuesta MNA fue de $21,2 \pm 3,9$. Según esta escala, 27 pacientes (13%) estaban desnutridos y 127 (59,6%) en riesgo de desnutrición. Los 57 pacientes restantes (27,4%) presentaban un adecuado EN.

Los tres grupos, cuyas características basales se muestran en la tabla 11, fueron homogéneos en cuanto a la FEVI, la etiología de la IC y en la prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia e IAM previo. La comorbilidad global valorada mediante el índice de Charlson fue similar en los tres grupos, si bien el porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo fue mayor en el grupo de pacientes desnutridos. Además presentaron un peor aclaramiento de creatinina y cifras menores de hemoglobina. En este grupo también el porcentaje de mujeres y la edad media fueron mayores que en el de los otros dos grupos. Con respecto a los parámetros de valoración nutricional, los pacientes malnutridos según la encuesta MNA presentaron cifras menores de albúmina y prealbúmina y un IMC significativamente más bajo. El resto de parámetros nutricionales fue similar en los tres grupos. El porcentaje de pacientes que incluían betabloqueantes al alta fue inferior en el grupo de pacientes desnutridos (Tabla 11).

Tabla 11. Características de la cohorte según el estado nutricional determinado mediante la encuesta Mini Nutritional Assessment.

	Desnutridos MNA<17 (n=27)	Riesgo de desnutrición MNA 17-23,5 (n=127)	Adecuado estado nutricional MNA≥24 (n=57)	p
Edad (años)	78,6±7,9	72,6±9,7	70,8±10,9	0,005
Mujeres (%)	80	47,8	22,6	<0,001
IC crónica descompensada (%)	64	58,3	45,3	0,19
FEVI (%)	49±17	46±17	43±15	0,25
Etiología isquémica de la IC (%)	40	39,1	45,3	0,75
HTA (%)	80	73,9	77,4	0,77
Hiperlipemia (%)	36	32,2	35,8	0,87
Diabetes (%)	60	57,4	60,4	0,92
IAM previo (%)	28	31,3	39,6	0,48
NYHA III-IV al ingreso (%)	92	99	98	0,08
Necesidad de inotropo iv (%)	12	11,3	11,3	0,99
AC (ml/min)	40,2±20,5	55,1±25,1	57,4±19	0,006
Hemoglobina (g/dl)	11,2±2	12±1,9	12,9±2	0,001
Sodio sérico (mEq/l)	135,6±5,9	137,3±5,6	138,5±3,5	0,06
BNP (pg/ml)	1291±1185	922±736	770±440	0,08
Índice de Charlson	5,3±2,5	4,4±2,4	4±2	0,12
Deterioro cognitivo (%)	20	6	2	0,01
Tumor maligno (%)	16	15	15	0,99
Albúmina (g/dl)	3,5±0,4	3,8±0,5	3,8±0,4	0,03
Prealbúmina (mg/dl)	15,7±5,6	19,5±6,1	19,6±5,5	0,01
Transferrina (mg/dl)	253,4±74,5	249±58	247,5±46,5	0,9
Colesterol total (mg/dl)	151,5±39,7	159,5±36	158,9±40,3	0,64
Linfocitos/μl	1468±841	1457±742	1550±663	0,38
IMC, Kg/m²	25,4±6,1	29,5±6,3	30±4,8	0,004
Percentil del PT (%)				0,12
<5	16	4,4	2	
≥95	28	32,7	32,1	

Tabla 11. Continuación.

Percentil del PMB (%)				0,86
<5	28	20,4	18,9	
≥95	4	2,7	2	
Puntuación MNA	13,5±2,3	21±1,7	25,2±1,1	<0,001
Tratamiento al alta				
Betabloqueantes (%)	48	70,4	79,2	0,02
IECA/ARAII (%)	88	92,2	86,8	0,51
Antialdosterónicos (%)	52	61,7	62,3	0,64
Digoxina (%)	28	28,7	17	0,26
Estatinas (%)	52	44,3	58,5	0,22

AC: aclaramiento de creatinina. BNP: brain natriuretic peptide. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HTA: hipertensión arterial. IAM: infarto agudo de miocardio. IC: insuficiencia cardiaca. IECA/ARAII: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina II. IMC: índice de masa corporal. MCD: miocardiopatía dilatada. MNA: mini nutritional assessment. NYHA: New York Heart Association. PMB: perímetro muscular del brazo. PT: pliegue tricípital.

5. VARIABLES ASOCIADAS AL ESTADO DE DESNUTRICIÓN

Para evaluar los marcadores de desnutrición definida según la encuesta MNA, el análisis de regresión logística múltiple incluyó como variables independientes variables demográficas (sexo y edad), clínicas (etiología de la IC, tipo de IC aguda y FEVI), de comorbilidad (IAM previo, diabetes, tumor maligno, deterioro cognitivo, hemoglobina, aclaramiento de creatinina y sodio sérico) y variables incluidas en el estudio nutricional. Se asociaron de forma independiente con el estado de desnutrición definido por la encuesta MNA el sexo femenino, el deterioro cognitivo, un peor aclaramiento de creatinina, cifras inferiores de prealbúmina y un menor IMC (Tabla 12).

Tabla 12. Análisis de regresión logística: variables relacionadas de forma independiente con el estado de desnutrición determinado por la encuesta Mini Nutritional Assessment.

	Coefficiente	Error estandar	P	OR	IC95%
Sexo femenino	2,336	0,648	<0,001	10,34	2,9-36,85
AC (ml/min)	-0,054	0,016	0,001	0,95	0,92-0,98
Prealbúmina (mg/dl)	-0,143	0,054	0,009	0,87	0,78-0,97
IMC (Kg/m²)	-0,166	0,054	0,002	0,85	0,76-0,94
Deterioro cognitivo	1,929	0,831	0,02	6,88	1,35-35,05
Constante	6,089	1,907	0,001		

Test de la razón de verosimilitud: G=56,138; Grados de libertad=5; p<0,000001. Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, p=0,95. Especificidad 97,4%; sensibilidad 44%; precisión 90%. Área bajo la curva ROC: 0,91 (IC95% 0,86-0,96).

AC: aclaramiento de creatinina. IC: intervalo de confianza. IMC: índice de masa corporal. MNA: mini nutritional assessment. OR: odds ratio.

6. SUPERVIVENCIA Y ESTADO NUTRICIONAL

Se obtuvieron datos en el seguimiento de todos los pacientes (media de seguimiento de 10,5±3,9 meses). A la mediana de seguimiento (12 meses, rango intercuartílico 11-13 meses) la mortalidad global de la serie fue del 26% y la de origen cardiovascular del 19,7% (esto es, el 75,9% del total de las muertes). 29 pacientes fallecieron como consecuencia de la evolución de la insuficiencia cardiaca (53,7%), 7 por muerte súbita (13%), 5 pacientes fallecieron por otra causa cardiovascular (9,2%) y 13 lo hicieron por otras causas no cardiovasculares (24,1%). El 29,8% de los pacientes requirieron un reingreso por insuficiencia cardiaca y algo más de la mitad de los pacientes (50,5%) fallecieron y/o requirieron un ingreso por una causa cardiovascular. Ningún paciente de la serie fue trasplantado en el seguimiento y dos de ellos (1%) se sometieron a tratamiento con TRC+DAI. 12 pacientes fueron sometidos a revascularización coronaria percutánea (5,8%).

De las variables contempladas en la valoración nutricional sólo cuatro, la albuminemia, el IMC, el percentil del PT y clasificación según la encuesta MNA, mostraron una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad en el análisis univariante (Tabla 13). A la mediana de seguimiento, la mortalidad global fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia que en los que presentaban unas cifras de albúmina normales (50% frente a 20%, respectivamente, $p < 0,001$) (Figura 9); en los que presentaron bajo peso (80%) respecto a los grupos con un peso normal (32,7%, $p = 0,002$), sobrepeso (22,7%, $p = 0,001$) y obesidad (19%, $p = 0,001$), sin diferencias estadísticamente significativas en estos tres últimos entre sí (Figura 10, donde ofrece el valor de la p para el análisis conjunto); en los pacientes con un pliegue tricípital inferior al percentil 5 (63,6%) que en los que se encontraban entre los percentiles 5 y 95 (22,1%, $p = 0,002$) o por encima del 95 (26%, $p = 0,012$), sin diferencias en los dos últimos entre sí (Figura 11, donde se ofrece el valor de p para el análisis conjunto), y en los que fueron clasificados como desnutridos según la puntuación de la encuesta MNA (56%) frente a los pacientes en riesgo de desnutrición (24,2%, $p < 0,001$) o bien nutridos (11,3%, $p < 0,001$), sin diferencias en los dos últimos entre sí (Figura 12, donde se ofrece el valor de p para el análisis conjunto).

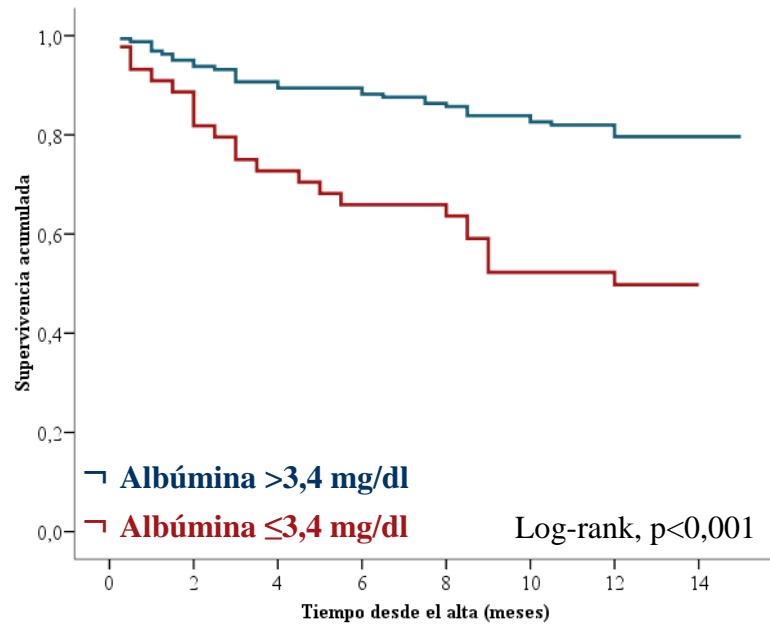


Figura 9. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los pacientes de la serie según presentaran o no hipoalbuminemia.

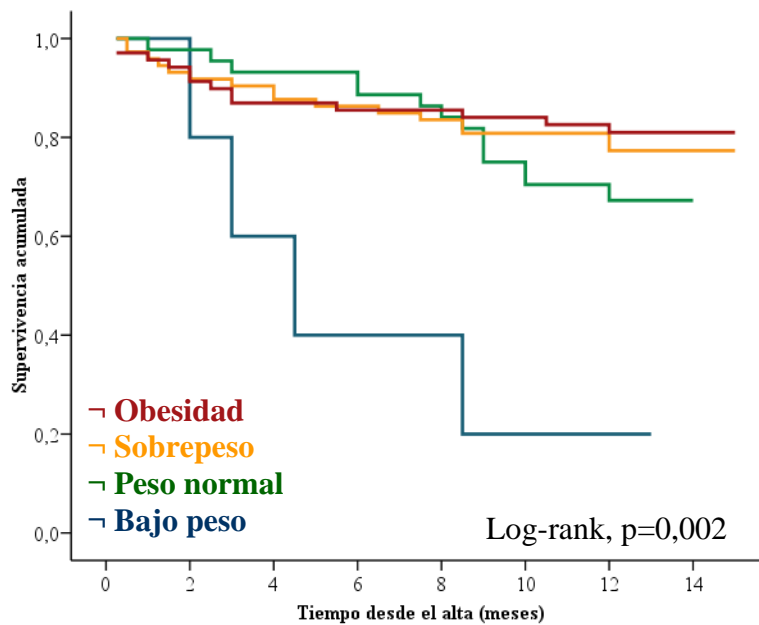


Figura 10. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los pacientes clasificados según el índice de masa corporal.

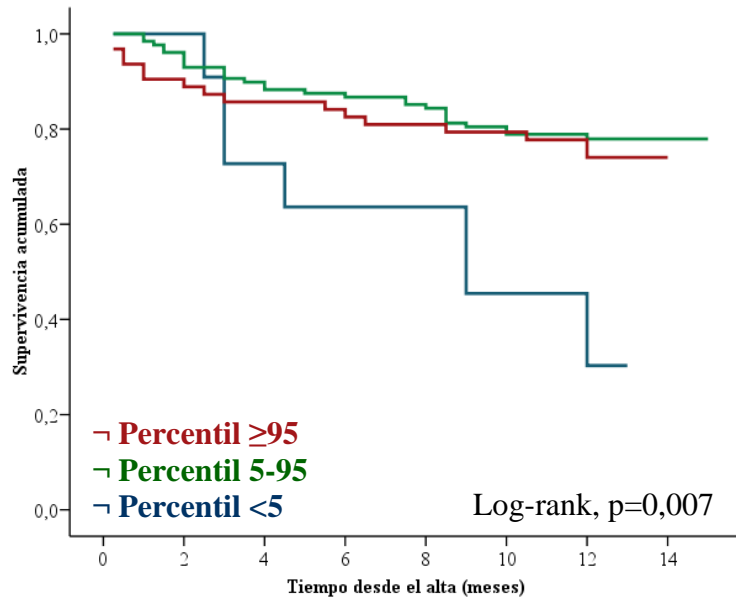


Figura 11. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los tres grupos definidos por percentiles según el valor del pliegue tricúspide para la población de referencia.

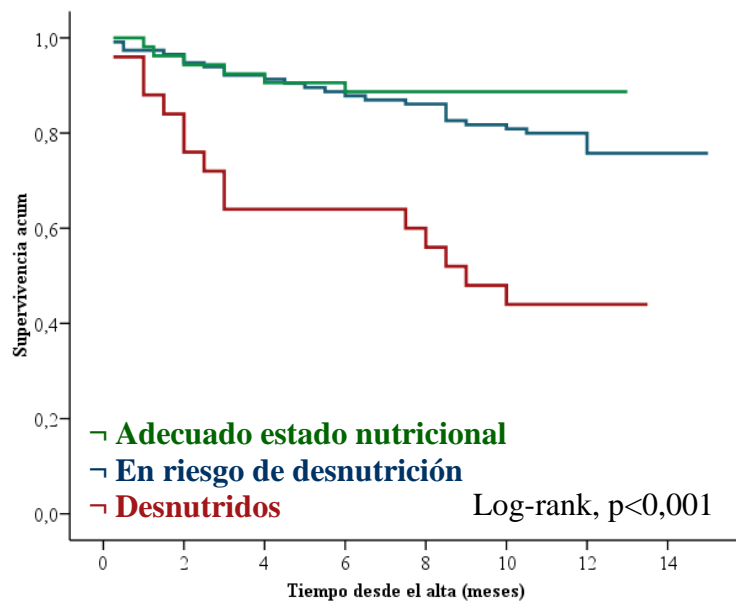


Figura 12. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los diferentes grupos definidos según la puntuación de la encuesta Mini Nutritional Assessment.

En el análisis multivariante se incluyeron las variables hipoalbuminemia (cualitativa dicotómica), clasificación según el IMC (cualitativa policotómica), percentil del PT (cualitativa policotómica), clasificación según la encuesta MNA (cualitativa policotómica), edad (cuantitativa), etiología de la insuficiencia cardiaca (cualitativa policotómica), hemoglobina (cuantitativa), haber sufrido un IAM (cualitativa dicotómica), aclaramiento de creatinina (cuantitativa), sodio sérico (cuantitativa) y tratamiento con β -bloqueante al alta (cualitativa dicotómica). Como variables forzadas se incluyeron tener diabetes mellitus (cualitativa dicotómica) y el valor de la FEVI (cuantitativa). Los valores de hazard ratio (HR) y sus intervalos de confianza para un 95% de seguridad, para los análisis univariante y multivariante se ofrecen en la tabla 13.

Las variables clasificación según el IMC, percentil del PT, hemoglobina, sodio sérico y diabetes mellitus fueron eliminadas del modelo (test de la razón de verosimilitud: $G=12,25$, $p=0,14$; $GL=8$).

Las variables cuantitativas edad, FEVI y aclaramiento de creatinina presentaron sendas escalas lineales.

Se valoraron todas las posibles interacciones y ninguna resultó significativa.

Las variables IAM previo ($p=0,1$) y FEVI ($p=0,06$) fueron estudiadas como posibles factores de confusión, siendo las dos consideradas como tales, por lo que permanecieron en el modelo.

Además de la edad, la etiología de la IC, el tratamiento con β -bloqueantes y el aclaramiento de creatinina, dos de las variables contempladas en la valoración del estado nutricional de nuestros pacientes, la hipoalbuminemia y el estado de desnutrición respecto al adecuado estado nutricional según la clasificación de la encuesta MNA, resultaron variables pronóstico independientes (Tabla 13).

Tabla 13. Hazard ratio crudas y ajustadas.

	HR univariante (IC 95%)	P	HR multivariante (IC 95%)	p
Albúmina	0,31 (0,18-0,52)	<0,001		
(cuantitativo)				
Hipoalbuminemia	3,06 (1,72-5,44)	<0,001	2,11 (1,12-3,98)	0,02
(respecto a albúmina normal)*				
Prealbúmina	0,97 (0,93-1,02)	0,22		
Transferrina	0,99 (0,99-1,02)	0,19		
Colesterol total	0,99 (0,98-1)	0,06		
IMC (cuantitativo)	0,93 (0,88-0,98)	0,009		
IMC (respecto a bajopeso)		0,008		0,94†
Normal	0,261 (0,09-0,8)	0,02	0,79 (0,21-3)†	0,73†
Sobrepeso	0,180 (0,06-0,54)	0,002	0,66 (0,14-3,03)†	0,59†
Obesidad	0,152 (0,05-0,47)	0,001	0,63 (0,14-2,85)†	0,55†
PT (respecto a percentil<5)		0,013		0,42†
Percentil 5-95	0,29 (0,13-0,66)	0,003	1,47 (0,54-4,02)†	0,45†
Percentil >95	0,35 (0,14-0,85)	0,02	2 (0,68-5,88)†	0,21†
PMB (respecto a percentil<5)		0,56		
Percentil 5-95	0,71 (0,39-1,33)	0,29		
Percentil >95	0,66 (0,09-5,13)	0,7		
MNA (cuantitativo)	0,85 (0,8-0,91)	<0,001		
MNA (respecto a los bien nutridos)*		<0,001		0,01
Desnutrición	6,74 (2,59-17,59)	<0,001	4,82 (1,71-13,53)	0,003
Riesgo desnutrición	2,13 (0,88-5,15)	0,09	2,37 (0,95-5,9)	0,07
Edad*	1,1 (1,06-1,14)	<0,001	1,08 (1,03-1,13)	0,001

Tabla 13. Continuación.

Etiología (respecto a etiología isquémica)*		0,046		0,003
MCD/Alcohólica	0,71 (0,32-1,54)	0,38	4,69 (1,19-18,39)	0,03
Valvular	0,76 (0,35-1,65)	0,48	0,77 (0,23-2,58)	0,7
HTA	0,28 (0,11-0,73)	0,009	0,21 (0,06-0,78)	0,02
Otras	0,31 (0,09-1,01)	0,05	1,49 (0,31-7,27)	0,62
Hemoglobina	0,8 (0,7-0,9)	0,002	0,96 (0,81-1,12)†	0,59†
IAM previo*	1,83 (1,07-3,13)	0,03	2,37 (0,85-6,57)	0,1
AC*	0,97 (0,96-0,98)	<0,001	0,98 (0,96-0,99)	0,02
Sodio	0,91 (0,87-0,95)	<0,001	0,97 (0,91-1,02)†	0,22†
Betabloqueantes*	0,57 (0,33-0,98)	0,04	0,45 (0,23-0,89)	0,02
Diabetes mellitus	1,07 (0,62-1,84)	0,8	0,84 (0,41-1,74)†	0,64†
FEVI*	1,01 (0,99-1,02)	0,39	1,02 (1-1,04)	0,06

*Variables que componen el modelo final (test de la razón de verosimilitud: $G=70,242$; $p=0,00002$; $GL=12$).

†Los valores aportados se refieren a los que corresponden a la variable en el momento de ser eliminada del modelo.

AC: aclaramiento de creatinina. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HTA: hipertensión arterial. IAM: infarto agudo de miocardio. IMC: índice de masa corporal. MCD: miocardiopatía dilatada. MNA: mini nutritional assessment. PMB: perímetro muscular del brazo. PT: pliegue tricípital.

7. ESTUDIO NUTRICIONAL SEGÚN LA FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VI.

El 55% de los pacientes presentaban una FSD. La edad en ambos grupos fue similar, así como la comorbilidad según el índice de Charlson. En el grupo de pacientes con FSD fueron mayores el porcentaje de varones, la IC de etiología isquémica, el valor del BNP al ingreso y el porcentaje de pacientes que incluían en su tratamiento al alta betabloqueantes e inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona. No se hallaron diferencias en ninguno de los parámetros que componían el estudio nutricional ni en la prevalencia de desnutrición y riesgo de desnutrición según la encuesta MNA (Tabla 14).

Tabla 14. Características clínicas y nutricionales de los pacientes según la función sistólica del ventrículo izquierdo.

	FEVI<45% (n=115)	FEVI≥45% (n=93)	p
FEVI (%)	33±8	61±9	<0,001
Edad (años)	72±11,2	74,4±8,6	0,4
Varones (%)	63,5	41,9	0,002
IC crónica descompensada (%)	51,3	61,3	0,15
Etiología isquémica de la IC (%)	50,4	31,2	0,005
Hipertensión arterial (%)	67,8	86	0,002
Hiperlipemia (%)	32,2	37,6	0,41
Diabetes (%)	56,5	60,2	0,59
AC (ml/min)	55±22,6	52,3±23,7	0,42
Hemoglobina (g/dl)	12,5±1,9	11,7±2	0,002
Sodio sérico (mEq/l)	137,2±5,7	137,7±4,7	0,56
BNP (pg/ml)	1003,7±760,9	766,9±706,8	0,006
Índice de Charlson	4,4±2,2	4,4±2,4	0,98
Tratamiento al alta			
β-bloqueantes (%)	87	51,6	<0,001
IECA/ARAII (%)	94,8	86	0,03
Estatinas (%)	56,5	40,9	0,03

Tabla 14. Continuación.

Albúmina (g/dl)	3,8±0,4	3,8±0,5	0,53
Prealbúmina (mg/dl)	19,2±6,7	18,7±5,3	0,53
Transferrina (mg/dl)	250,5±52,4	247,5±64,4	0,72
Colesterol total (mg/dl)	158,6±38,8	158,1±36,2	0,92
Linfocitos/μl	1559±818	1401±639	0,14
IMC, Kg/m²	28,3±5,8	30±6,3	0,06
Percentil del PT (%)			0,18
<5	5,4	5,6	
≥95	25,9	37,8	
Percentil del PMB (%)			0,73
<5	21,4	23,3	
≥95	1,8	3,3	
Puntuación MNA	21,5±3,9	20,7±3,8	0,15
Clasificación MNA			0,18
Malnutridos (%)	9,6	17,2	
Riesgo desnutrición (%)	59	60,2	
Adecuado estado nutricional (%)	31,4	22,6	

AC: aclaramiento de creatinina. BNP: brain natriuretic peptide. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IC: insuficiencia cardiaca. IECA/ARAI: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II. IMC: índice de masa corporal. MNA: Mini Nutritional Assessment. PMB: perímetro muscular del brazo. PT: pliegue tricípital.

8. MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON IC-FSC O IC-FSD SEGÚN EL ESTADO NUTRICIONAL DEFINIDO POR LA ENCUESTA MNA.

Dado que la FEVI resultó un factor de confusión en el análisis multivariante, se convino en realizar un análisis de supervivencia en los dos grupos definidos según la función sistólica del VI estuviese conservada ($FEVI \geq 45\%$) o deprimida ($FEVI < 45\%$). A la mediana de seguimiento (12 meses, rango intercuartílico 11-13 meses) la mortalidad fue del 27% entre los pacientes con FSD y del 25,8% entre los pacientes con FSC (Log-rank, $p=0,97$). En ambos grupos, la tendencia en cuanto a la mortalidad según el estado nutricional de los pacientes fue similar a la de la serie global, esto es, muy superior en los pacientes desnutridos. Entre los pacientes con IC-FSD (Figura 13), la mortalidad a la mediana de seguimiento de los desnutridos fue del 60%, la de los pacientes en riesgo de desnutrición del 24,5%, y la de los pacientes con adecuado estado nutricional del 15,2% (Log-rank, $p=0,005$). Entre los pacientes con IC-FSC (Figura 14), la mortalidad de los tres grupos definidos por el estado nutricional fue 53,3%, 24,5% y 5%, respectivamente (Log-rank, $p < 0,003$). Al analizar sólo los pacientes desnutridos, la mortalidad fue similar en los pacientes con FSD y FSC (Log-rank, $p=0,84$).

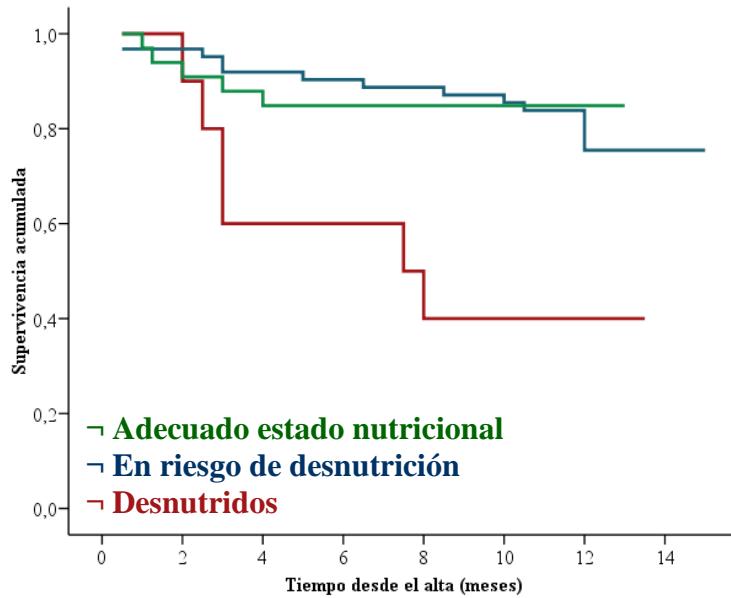


Figura 13. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los pacientes con función sistólica deprimida según el estado de nutrición definido mediante la encuesta Mini Nutritional Assessment.

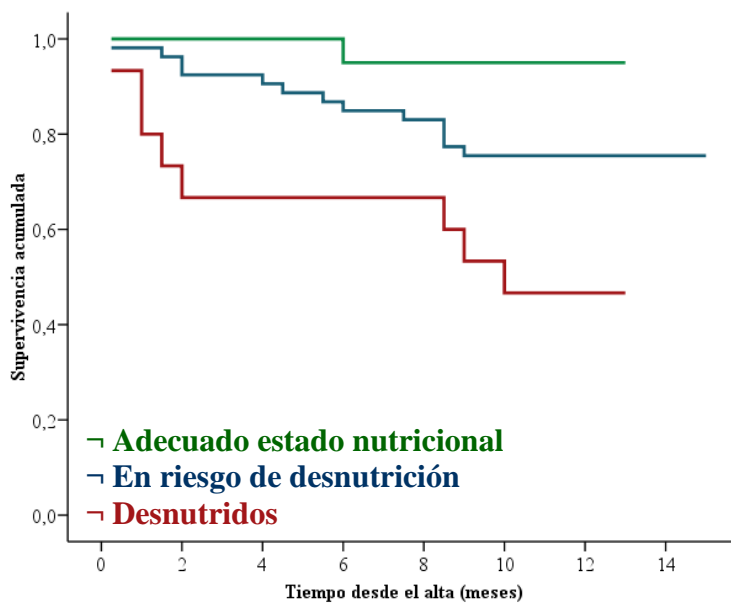


Figura 14. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los pacientes con función sistólica conservada según el estado de nutrición definido mediante la encuesta Mini Nutritional Assessment.

VIII

DISCUSIÓN

El efecto deletéreo que la enfermedad crónica produce en el estado nutricional del paciente está sobradamente documentado. Sin embargo, existen grandes lagunas en torno a la influencia que estado nutricional con el que un paciente afronta un proceso crónico pueda tener en su pronóstico. En nuestro estudio hemos realizado una completa valoración nutricional en una cohorte no seleccionada de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y, posteriormente, hemos analizado su influencia sobre la mortalidad, con una mediana de seguimiento de 12 meses.

El hallazgo fundamental de este estudio es que, en pacientes hospitalizados por IC, la hipoalbuminemia y el estado de desnutrición definido según la encuesta MNA son potentes predictores de mortalidad.

1. EPIDEMIOLOGÍA

Desde el punto de vista epidemiológico, resaltamos que nuestra serie se compuso por un grupo heterogéneo de pacientes con IC, sin criterios de exclusión restrictivos, que incluyó a pacientes de cualquier etiología y con función sistólica conservada o deprimida, de manera que es fiel reflejo de la realidad clínica. Con respecto a la distribución por etiologías, los porcentajes son muy similares a lo mostrado en estudios epidemiológicos de nuestro ámbito sanitario³⁹. El resto de características clínicas también son muy similares a lo descrito, aunque cabría resaltar la elevada prevalencia de diabetes mellitus en nuestra serie, que prácticamente dobla a la del estudio BADAPIC³⁹. El 45% de los pacientes presentaban IC-FSC (FEVI \geq 45%), casi la mitad de la serie, datos que también están en consonancia con la realidad clínica actual, donde la IC-FSC supone en torno a la mitad de los pacientes con IC^{98, 99} y en torno a la mitad de los pacientes que ingresan por IC⁹⁸. Otro aspecto a destacar es que al alta, el porcentaje de pacientes que incluían fármacos con beneficio pronóstico fue

elevado. La supervivencia de los pacientes de la serie fue del 74% a los 12 meses de seguimiento. Teniendo en cuenta que un ingreso hospitalario infiere peor pronóstico⁴, es lógico que los datos de nuestra serie sean notablemente peores a los del estudio BADAPIC, que hemos tomado como referencia. No obstante, nuestros resultados se aproximan a la supervivencia reportada en los estudios Framingham²⁰¹ y Rotterdam cuando se consideraron hospitalizaciones¹⁹⁷. En nuestro estudio no hay sorpresas en cuanto a la causa de la muerte, que fue mayoritariamente de origen cardiovascular (el 75,9% de los casos), nuevamente en consonancia con lo publicado¹⁸⁷. De estos, algo más de la mitad fue como consecuencia de la evolución de la IC (53,7%) y el 13%, por muerte súbita.

2. ESTADO NUTRICIONAL Y SUPERVIVENCIA

La valoración del estado nutricional ha de realizarse mediante múltiples parámetros que ofrecen información integradora y complementaria. Desde esta perspectiva, la prevalencia de desnutrición en el paciente hospitalizado puede alcanzar una prevalencia elevada²⁴⁰, y en el paciente con IC puede alcanzar el 50%²⁴³.

La prealbúmina es una proteína transportadora con una corta vida media (2 días) lo que le otorga una alta sensibilidad para detectar precozmente una depleción proteica o cambios nutricionales agudos²⁸. En nuestra serie fue el parámetro bioquímico más extensamente alterado (más de la mitad de los pacientes presentaron cifras inferiores al rango de normalidad y su valor fue inferior al de la población sana) y el único de los que componen el perfil nutricional que se asoció de forma independiente con el estado de desnutrición definido mediante la encuesta MNA, lo que pone de manifiesto que la descompensación de la IC desencadena también una alteración aguda del estado nutricional basal. Tanto es así que la transferrina, cuya vida media ronda los 9 días, fue

inferior al rango de normalidad en una proporción más reducida de pacientes y, además, el valor medio de la serie fue similar al del grupo de controles sanos. Ninguna de estas dos proteínas presentó significado pronóstico, en consonancia con lo concluido en otros estudios prospectivos desarrollados en diferentes escenarios clínicos^{254, 258, 260, 265}. De las tres proteínas analizadas, la albúmina es la de mayor vida media (18 días)²⁸. En nuestro estudio algo más de un 21% de los pacientes presentaron hipoalbuminemia. A pesar de tratarse de una serie heterogénea de pacientes con una IC descompensada, la prevalencia de hipoalbuminemia es similar a la reportada por Horwich et al²⁵. en una serie de pacientes con disfunción ventricular e IC estable, en los que la hipoalbuminemia, definida con el mismo punto de corte que el utilizado en nuestro estudio, estaba presente en alrededor del 25% de los pacientes²⁵. La albuminemia se ha considerado uno de los mejores indicadores del estado nutricional²⁸. Dado que está sujeta a múltiples condicionantes, en determinadas situaciones clínicas su valor como marcador nutricional ha sido cuestionado^{28, 252, 253}. En nuestra serie, siguiendo la lógica impuesta por la vida media de las proteínas, resulta paradójico desde el punto de vista nutricional que siendo la concentración de transferrina similar a la del grupo control, la de prealbúmina y la de albúmina sean significativamente inferiores. Además, la albúmina no se asoció con el estado de desnutrición definido mediante la encuesta MNA. La IC descompensada pudiera ser uno de esos escenarios clínicos en los que la albuminemia careciera de significado nutricional. En el paciente con una IC descompensada, la hipoalbuminemia podría explicarse por diversas causas:

- 1.- Pérdidas entéricas. En IC descompensada, la congestión afecta al territorio esplácnico. El edema intestinal permite la pérdida entérica de proteínas²⁵¹.

- 2.- Hemodilución. La hemodilución es un hecho frecuente en el paciente con IC³⁴⁹. En nuestra serie, la albuminemia mostró una relación directa con la concentración

sérica de sodio. Así los pacientes con concentraciones bajas de albúmina, presentaban también concentraciones bajas de sodio. Es conocido que la hiponatremia en IC se ha asociado a hemodilución por la retención de agua impuesta por la activación neurohormonal^{42, 44, 67, 75}.

3.- Incremento de la actividad inflamatoria. IL-2 e IL-6 inhiben la síntesis hepática de albúmina; además, estas dos interleukinas y el interferón- α inducen un incremento de la permeabilidad del endotelio vascular que favorece la fuga transcápilar de albúmina²⁴⁹. En la IC existe un incremento de la actividad inflamatoria, y las teorías que lo explican permiten concluir que este hecho debe ser especialmente intenso en la descompensación, puesto que, durante la misma, existe un empeoramiento de las condiciones de carga⁹⁵, una mayor congestión que afecta al territorio esplácnico permitiendo la translocación de endotoxinas bacterianas³²¹ y aparece hipoxia tisular³²². En nuestra serie, la concentración de albúmina, muestra una relación inversa con los marcadores de respuesta inflamatoria, en este caso PCR y VSG, de forma que cuanto más intensa ha sido ésta, menor ha sido aquella.

De cualquier forma, las implicaciones pronósticas de la hipoalbuminemia son tan importantes en multitud de escenarios clínicos que su determinación, sea por un motivo u otro, parece incuestionable^{28, 252, 253}. También en el paciente con IC, en el que la hipoalbuminemia, atendiendo a lo expuesto, refleja una enfermedad más severa. Hasta ahora conocíamos su influencia pronóstica en el paciente con IC-FSD estable²⁵. En nuestro estudio, con una serie heterogénea de pacientes con IC descompensada, la hipoalbuminemia también aparece como un factor pronóstico independiente: a igualdad en el resto de variables, el riesgo de muerte a los 12 meses de los pacientes con hipoalbuminemia fue 2,1 veces superior al de los pacientes con valores de albúmina normales, similar a lo reportado por Horwich et al. en el estudio ya mencionado.

La hipocolesterolemia, como reflejo de un déficit proteico, suele ocurrir de forma tardía, por lo que se le otorga un valor limitado en la valoración nutricional habitual²⁸. En determinados grupos, como pacientes ancianos²⁷⁵, institucionalizados²⁷⁶ o con insuficiencia renal^{277, 278}, se ha detectado una asociación entre la hipocolesterolemia y la mortalidad, especialmente cuando esta se vincula a la desnutrición²⁷⁶⁻²⁷⁸. En el paciente con IC, los niveles de colesterol se han relacionado con el estado nutricional incluso con independencia del tratamiento con estatinas³⁴². Aunque la hipercolesterolemia es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y para la mortalidad vinculada a ella²⁷⁴, en el paciente con IC, se ha descrito una relación inversa entre la concentración plasmática de colesterol y la mortalidad, de forma que cuanto menor es la concentración plasmática de colesterol, mayor es la mortalidad tanto en pacientes con IC^{340, 343-345}. Este fenómeno se ha explicado con la denominada *hipótesis endotoxina-lipoproteína*³⁴¹, cuyo base teórica ya ha sido desarrollada en este trabajo. En cualquier caso, con una u otra intención, cabe resaltar el interés clínico de la determinación de la concentración de colesterol por su valor como predictor de mortalidad. En nuestra serie, pocos pacientes presentaron cifras de colesterol total por debajo del rango de referencia, la cifra de colesterol total no difirió con respecto al control sano, y este parámetro no aparece como factor pronóstico independiente en el análisis multivariante. A pesar de ello, el análisis univariante muestra la tendencia expuesta con respecto a la mencionada la relación paradójica con la mortalidad, aunque no se alcanzó la significación estadística (p=0,06).

La desnutrición puede conducir a una alteración de la inmunidad²⁷⁹⁻²⁸¹, uno de cuyos efectos, fácilmente medible, es la disminución del número de linfocitos totales²⁸⁰⁻²⁸². Como ocurre con otros parámetros de los que conforman el perfil nutricional, un menor número de linfocitos se asocia a un incremento de la mortalidad en distintos

escenarios clínicos^{283, 284}, también en pacientes con IC²⁸⁵⁻²⁸⁷. En nuestro estudio, la prevalencia de linfocitopenia supero el 15%, y la cifra de linfocitos fue significativamente inferior a la de los controles sanos. De nuevo la congestión^{251, 350} y la activación neurohormonal e inflamatoria^{285-287, 350} podrían explicar este hecho. Sin embargo, no se constató ningún efecto pronóstico de este parámetro.

El IMC es un parámetro de reconocido valor en el contexto de la valoración nutricional de un sujeto, ya que permite mediante un cálculo simple, detectar situaciones de bajo o sobrepeso^{27, 289}. Lo más destacable de este asunto, sin embargo, es la asociación entre el IMC y la mortalidad, que dibuja una curva en forma de J o U^{297, 299-301}. Adicionalmente, se ha establecido una relación directa entre el valor del IMC y el riesgo de desarrollar IC³²⁴, lo que queda patente tan solo al analizar series actuales como la nuestra, en la que prácticamente el 75% de los pacientes presentaban un IMC superior al rango de normalidad. A pesar de todas estas evidencias, en los pacientes con IC múltiples estudios³²⁷⁻³³⁴ y un metaanálisis²⁴ han puesto de manifiesto la relación directa entre el valor del IMC y la supervivencia, de forma que afrontar la enfermedad con un mayor IMC supone una ventaja en términos de supervivencia. Todas estas evidencias se enmarcan en el contexto de la IC estable. Sin embargo, en 2005, el trabajo de Gustafsson et al.³³² mostraba esta misma tendencia en los pacientes hospitalizados por IC. En nuestro estudio esta relación paradójica ha vuelto a quedar patente. La mortalidad fue menor conforme mayor fue el IMC, y aunque los estados de sobrepeso y obesidad no mostraron diferencias en la mortalidad estadísticamente significativas con respecto al grupo de pacientes con un IMC normal, tampoco empeoraban el pronóstico. Sin embargo, lo que ha quedado claramente establecido es la vulnerabilidad de los pacientes que afrontan la IC en bajo peso, pues su pronóstico es notablemente peor. Pero, ¿qué influencia tiene la composición corporal en esta paradójica asociación?

Aunque el IMC trata de ser una medida de la composición corporal, entendiéndose que su incremento se traduce en un incremento de la masa grasa, presenta ciertas limitaciones, por ejemplo, en lo que respecta a los cambios en la composición corporal que sobrevienen con la edad o la enfermedad²⁹⁷, por lo que puede establecerse un mayor nivel de concreción al respecto con la estimación sencilla, mediante la determinación del PT y del PMB, de la reserva grasa y de la masa muscular, respectivamente²⁷. Dado que estos parámetros están influidos por la edad y el sexo, han de ser considerados, no como valores absolutos, sino en función del percentil que ocupan en la población de referencia. En nuestro estudio hemos detectado una anómala composición corporal en el paciente con IC. Hasta un 31% de los pacientes presentaban un exceso del componente grasa (percentil ≥ 95). Sin embargo, de forma análoga a lo que ocurre con el IMC, este hecho no se tradujo en un peor pronóstico. En la población general, un exceso de masa grasa valorada de esta forma también carece de significado pronóstico³⁰³. En cambio, los pacientes cuyo compartimento grasa se situaba por debajo de la normalidad (percentil < 5) presentaron una mortalidad muy superior al resto de grupos. En nuestra serie, los pacientes con un menor IMC se situaban también en los menores percentiles para el PT. Con respecto al componente muscular, en nuestra serie un 22% de los pacientes presentaban un PBM inferior al percentil 5. Mancini et al.³⁴⁸ detectaron atrofia muscular severa (definida como un PMB $< 5\%$, según tablas de referencia) hasta en el 68% de una serie de 76 pacientes con IC de múltiples etiologías. En el paciente con IC la pérdida de masa muscular se ha atribuido al incremento del catabolismo impuesto por la activación inmunológica y neurohormonal³⁵². En contra de lo que ocurre en la población general, en la que una baja masa muscular se ha vinculado con un incremento de la mortalidad³⁰³, en el paciente con IC la atrofia muscular solo ha mostrado una modesta relación con la intolerancia al ejercicio, pero no implicaciones pronósticas³⁴⁸, y

en nuestra serie, el valor del percentil del PMB tampoco tuvo impacto sobre su supervivencia. Como ocurre con la masa grasa, los pacientes con mayor masa muscular también se concentraron entre los pacientes con mayor IMC, pero los pacientes con menor masa muscular se distribuyeron por todas las categorías según el IMC. Todo lo expuesto sugiere que en el paciente con IC la desventaja en términos de mortalidad global atribuida a un bajo IMC debe estar vinculada a una menor masa grasa. Afrontar la enfermedad con un mayor IMC a expensas de una mayor reserva grasa podría otorgar beneficios pronósticos. Esta hipótesis se ve reforzada por los hallazgos de Levie et al.³³³, que observaron una mayor mortalidad en pacientes cuyo porcentaje de grasa era inferior al quintil 1 de la serie analizada. Para explicar esta asociación serían aplicables todas las hipótesis con las que se han intentado dar una respuesta a la relación paradójica entre IMC y mortalidad en el paciente con IC. Quizá el escaso número de pacientes que conformaban los grupos de bajo peso y de PT inferior al percentil 5 determinó que ninguno de los dos parámetros resultara como factor pronóstico independiente. Este hecho no puede restar valor a los datos observados y, en cualquier caso, ha de animar a indagar en este sentido, lo que no resulta fácil, pues son muy pocos los pacientes que pueden ser incluidos en estos grupos. Algunos autores han salvado este obstáculo estableciendo puntos de corte menos rígidos. Sin embargo, no cabe duda de que ello supone un serio inconveniente, pues, si no se mantienen unas recomendaciones homogéneas, resulta complicado poder comparar los resultados de los diferentes estudios.

Hasta aquí, si excluimos a la hipoalbuminemia como parámetro nutricional por las razones expuestas, de nuestro estudio concluimos que ningún parámetro nutricional aislado mostró influencia pronóstica independiente en el paciente con IC tras un ingreso hospitalario. Ahora bien, el estado de desnutrición definido según el resultado de una

valoración global, en este caso mediante la encuesta MNA, aparece como un potente predictor independiente de mortalidad en esta cohorte de pacientes.

La encuesta MNA es un test validado para proporcionar, de una manera simple y rápida, una información inmediata sobre el estado nutricional del paciente³⁰⁸⁻³¹⁰. Este test ha sido usado en multitud de contextos clínicos, y tanto en pacientes hospitalizados, como institucionalizados o ambulatorios²³⁷. Aunque se ha establecido como un test adecuado para la valoración del estado nutricional en la población anciana³⁰⁸, este término no parece afortunado, pues en los estudios de desarrollo y validación de la encuesta³⁰⁸, en torno a un 10% de los pacientes eran menores de 65 años. Este hecho, unido a las altas sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la encuesta para el diagnóstico de desnutrición²³⁷, han animado a emplearla en una población más joven, extendiéndose actualmente su uso a pacientes quincuagenarios con resultados satisfactorios³¹¹⁻³¹³. Su utilización en una serie de pacientes con IC resulta una novedad y su utilidad se pone de manifiesto al considerar su valor pronóstico, hasta ahora no descrito. Según esta encuesta, en nuestro estudio hemos encontrado una elevada prevalencia de desnutrición (13%) y riesgo de desnutrición (59,6%) en el paciente hospitalizado por IC, sobre todo a expensas del segundo grupo, de forma que sólo una cuarta parte de los pacientes de la serie presentaban un adecuado estado nutricional. La prevalencia de pacientes desnutridos es muy similar a la de pacientes caquéticos, estimada en torno a un 16%, en series de pacientes con IC crónica¹⁷. La prevalencia de desnutrición en el paciente hospitalizado valorada mediante la encuesta MNA, en general, es elevada, en torno al 25%²³⁷, y está condicionada, obviamente, por las características de la población en estudio. Es menor en pacientes más jóvenes²³⁹, pero alcanza casi el 50% en pacientes octogenarios²⁴¹. Este hallazgo no es casual, pues precisamente se ha descrito una relación lineal inversa entre la edad y la puntuación de

la encuesta MNA³⁵³ y, como ocurre en nuestro estudio, en la mayoría de las series (heterogéneas en cuanto a la patología de los pacientes) la edad media en el grupo de pacientes malnutridos es mayor que la de los otros dos grupos^{239, 241, 354}. A pesar de ello, en nuestra serie la edad no mostró una relación independiente con el estado de desnutrición, asociación que sí mostraron el sexo femenino, el deterioro cognitivo, un peor aclaramiento de creatinina, cifras inferiores de prealbúmina y un menor IMC. Aunque la comorbilidad analizada en su conjunto (índice de Charlson) fue similar en los tres grupos definidos según la encuesta MNA, el análisis parcial muestra la influencia de ciertas patologías concomitantes en el estado nutricional de los pacientes con IC. Sabemos que los pacientes con deterioro cognitivo presentan una mayor prevalencia de desnutrición y una puntuación MNA significativamente más baja que los pacientes sin deterioro cognitivo³⁵⁴. De forma complementaria, en nuestra serie, entre los pacientes desnutridos, el número de pacientes con deterioro cognitivo fue mayor. Esta realidad se exagera en series de pacientes muy ancianos, en los que también el deterioro cognitivo es un importante factor de riesgo para el desarrollo de desnutrición²⁴¹. En el paciente con insuficiencia renal (IR), la existencia concomitante de IC se relaciona con un peor estado nutricional⁹. Recíprocamente, nuestro análisis muestra la influencia de la IR en el estado nutricional del paciente con IC. El binomio IC e IR presenta, por tanto, una influencia decisiva en el estado nutricional del paciente. Se ha establecido una relación directa entre la prealbuminemia y la puntuación MNA³¹⁰. Su corta vida media, otorga a la prealbúmina una alta sensibilidad para detectar precozmente una depleción proteica o cambios nutricionales agudos²⁸. Los hallazgos de nuestro estudio, que muestran una elevada prevalencia de hipoprealbuminemia y la asociación entre el estado de desnutrición y la concentración de prealbúmina, resaltan la utilidad de esta proteína como marcador bioquímico de desnutrición en el paciente hospitalizado por IC.

También el IMC presenta una relación directa con la puntuación MNA^{310, 353}, de forma que cuanto mayor es el IMC mejor es el estado nutricional del paciente según esta encuesta. En nuestra serie también resaltamos su valor como marcador antropométrico de desnutrición en el paciente hospitalizado por IC. Quizá el aspecto más destacable por inesperado de este análisis es la asociación hallada entre desnutrición y sexo femenino. Este hallazgo ha de confirmarse con futuros estudios y, en su caso, las causas han de ser desgranadas.

En nuestra serie el tratamiento con β -bloqueantes ofreció beneficio pronóstico a los 12 meses. Llama poderosamente la atención que el porcentaje de pacientes desnutridos que incluían al alta este tratamiento fuera muy inferior a los que se encontraban en riesgo de desnutrición o presentaban un adecuado estado nutricional. Resulta difícil explicar este hallazgo, pues ni la comorbilidad ni otras características clínicas o demográficas valoradas parcialmente ofrecen una explicación plausible. En la valoración global subjetiva del paciente, la impresión de un mayor deterioro clínico podría tener alguna influencia en la opción del cardiólogo a la hora de indicar un tratamiento no exento de efectos secundarios. Este hecho es relevante, no solo porque los β -bloqueantes ofrezcan un beneficio pronóstico en el paciente con IC, sino porque pudieran ayudar a evitar la desnutrición, pues es conocido su efecto sobre la ganancia de peso³⁵⁵, incluso en pacientes con caquexia cardiaca³¹⁸. Estas evidencias habrán de ser tenidas en consideración en el tratamiento futuro de estos pacientes.

Pero si algo hemos de destacar de nuestro estudio es el hallazgo de la influencia pronóstica en términos de mortalidad que el estado de desnutrición definido según la encuesta MNA ha demostrado en el paciente con IC. Estudios previos han puesto de manifiesto que el estado de desnutrición según la encuesta MNA condiciona una estancia hospitalaria más prolongada^{239, 241} y, en series de pacientes ancianos,

heterogéneas en cuanto a la causa de la hospitalización, se asocia a una mayor mortalidad intrahospitalaria²⁴¹ y a largo plazo^{241, 244}. En nuestra serie, la mortalidad de los pacientes desnutridos es muy superior al resto de grupos. Este hecho es notable desde los primeros meses tras el alta hospitalaria, como muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (Figura 12). Además el estado de desnutrición según la encuesta MNA se presenta como un potente predictor independiente de mortalidad. A igualdad en el resto de variables, un paciente hospitalizado por IC desnutrido según la encuesta MNA tiene un riesgo de morir durante el año siguiente al alta hospitalaria casi 5 veces mayor que otro que presente un adecuado estado nutricional. Poniendo en valor este resultado, hemos de recordar que pocas variables han mostrado una asociación tan potente con la mortalidad. Dado que la FEVI se comportó como un factor de confusión en el estudio multivariante, se estudió la influencia de la encuesta MNA en la supervivencia de los pacientes según tuvieran IC-FSC o IC-FSD. En ambos grupos, los pacientes desnutridos presentaron una mortalidad superior a los pacientes con un adecuado estado nutricional. Resaltamos que no se hallaron diferencias entre estos dos grupos de pacientes en ninguno de los parámetros que componían el estudio nutricional ni en la prevalencia de desnutrición y riesgo de desnutrición según la encuesta MNA.

Estos hallazgos ponen de manifiesto la relevancia pronóstica que adquiere el estado nutricional con que el paciente afronta su enfermedad. Tratándose de una enfermedad crónica que impone, como hemos expuesto, un estado catabólico, afrontar la IC desde un estado de desnutrición otorga al paciente una notable desventaja. La encuesta MNA es, por tanto, una herramienta útil para la identificación de pacientes de alto riesgo. Por ello, la valoración del estado nutricional debería ocupar un lugar destacado en la evaluación integral de los pacientes con IC.

En pacientes con IC, el impacto pronóstico de la desnutrición, definida mediante la encuesta MNA, en términos de riesgo relativo (o hazard ratio) es superior no solo al de la caquexia cardiaca^{17, 18, 209}, sino al de cualquiera de los parámetros habitualmente usados para la valoración de la desnutrición en estos pacientes, como el bajo peso²⁴, la hipoalbuminemia²⁵ o la hipocolesterolemia³⁴⁴. La determinación de la desnutrición mediante la encuesta MNA aporta, así, un valor añadido en la evaluación pronóstica. Además, permitiría identificar a un extenso grupo de riesgo intermedio, esto es, los pacientes en riesgo de desnutrición. A diferencia de lo que ocurre con esos otros parámetros nutricionales con influencia pronóstica, que quedan, frecuentemente, como meros datos observacionales, la detección de un paciente con desnutrición según esta encuesta, bien pudiera justificar una intervención nutricional. Hasta la fecha, las intervenciones nutricionales en pacientes con IC han sido infructuosas en términos de supervivencia^{356, 357}, también las efectuadas en pacientes caquéticos^{358, 359}. Si se realiza una selección adecuada de los pacientes en base su condición de desnutridos, es posible que una intervención encaminada a mejorar su situación nutricional pudiera ofrecerles algún beneficio pronóstico. Atendiendo a la idiosincrasia del síndrome de la IC y a la elevada mortalidad de los pacientes desnutridos según nuestros propios hallazgos, sólo un resultado favorable obtenido en ensayos clínicos diseñados al efecto nos llevaría a incluir una intervención de estas características como parte del abordaje integral del paciente con IC.

3. CONCLUSIONES.

- 1.- Los pacientes hospitalizados con IC presentaron niveles inferiores de albúmina, prealbúmina y linfocitos respecto al grupo control.
- 2.- Las tres cuartas partes de los pacientes tuvieron un IMC superior al normal, siendo obesos el 36% del total. Un porcentaje muy similar de pacientes, el 31%, presentaban una masa grasa anormalmente alta.
- 3.- Sólo una cuarta parte de los pacientes tenían un adecuado estado nutricional valorado según la encuesta MNA.
- 4.- El estado nutricional no difiere entre los pacientes con función sistólica conservada o deprimida.
- 5.- De los parámetros que constituyeron la valoración nutricional, un menor IMC, una baja reserva grasa, la hipoalbuminemia y el estado de desnutrición según la encuesta MNA se asociaron con una mayor mortalidad.
- 6.- El beneficio pronóstico de un mayor IMC en los pacientes con IC pudiera atribuirse a una mayor masa grasa.
- 7.- Bajo la consideración extraída de nuestro análisis de que la albuminemia no es un marcador adecuado de desnutrición en el paciente con IC descompensada, ningún parámetro aislado de los que componen la valoración nutricional resultó un factor pronóstico independiente, consideración que sí alcanzó la desnutrición considerada como valoración global por la puntuación de la encuesta MNA, junto a otros parámetros habituales como la edad, la etiología de la IC, el tratamiento con β -bloqueantes y el aclaramiento de creatinina.
- 8.- El impacto sobre la mortalidad del estado de desnutrición según la citada encuesta en el paciente con IC es independiente de la función sistólica del VI.



BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.
2. Rodriguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillon P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 163-70.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137-46.
4. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65-75.
5. De Luis DA, Bachiller P, Izaola O, Eiros Bouza JM, Aller R. Estado nutricional de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *An Med Interna* 2001;18: 619-23.
6. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de Las Penas R, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005; 24: 801-14.
7. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2006; 43: 269-74.
8. Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 311-9.

9. Segall L, Mardare NG, Ungureanu S, Busuioc M, Nistor I, Enache R, et al. Nutritional status evaluation and survival in haemodialysis patients in one centre from Romania. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2536-40.
10. Tewari N, Martin-Ucar AE, Black E, Beggs L, Beggs FD, Duffy JP, et al. Nutritional status affects long term survival after lobectomy for lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57: 389-94.
11. Budweiser S, Jorres RA, Riedl T, Heinemann F, Hitzl AP, Windisch W, et al. Predictors of survival in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure receiving noninvasive home ventilation. *Chest* 2007; 131: 1650-8.
12. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 997-1006.
13. Chung SH, Lindholm B, Lee HB. Is malnutrition an independent predictor of mortality in peritoneal dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2134-40.
14. Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999; 115: 836-47.
15. Conraads VM, Bosmans JM, Vrints CJ. Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia. *Int J Cardiol* 2002; 85: 33-49.
16. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2002; 85: 51-66.
17. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-3.

18. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1077-83.
19. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96: 526-34.
20. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 683-93.
21. Berry C, Clark AL. Catabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 521-32.
22. Brink M, Anwar A, Delafontaine P. Neurohormonal factors in the development of catabolic/anabolic imbalance and cachexia. *Int J Cardiol* 2002; 85: 111-21.
23. Pittman JG, Cohen P. The Pathogenesis of Cardiac Cachexia. *N Engl J Med* 1964; 271: 453-60.
24. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156: 13-22.
25. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008; 155: 883-9.
26. Jelliffe DB. The assessment of the nutritional status of the community (with special reference to field surveys in developing regions of the world). *Monogr Ser World Health Organ* 1966; 53: 3-271.

27. Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, part I: History, examination, body composition, and screening tools. *Nutrition* 2000; 16: 50-63.
28. Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, Part II: Laboratory evaluation. *Nutrition* 2000; 16: 131-40.
29. Omran ML, Salem P. Diagnosing undernutrition. *Clin Geriatr Med* 2002; 18: 719-36.
30. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22: 415-21.
31. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-89.
32. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: e1-e90.
33. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108: 977-82.

34. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
35. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-50.
36. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32: 670-9.
37. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 1999; 20: 421-8.
38. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22: 228-36.
39. Anguita Sanchez M. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardiaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardiaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 1159-69.
40. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical

- Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.
41. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270-6.
 42. Mann DL. Pathophysiology of heart failure. En: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editores. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8ª edición. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008, 541-560.
 43. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005; 111: 2837-49.
 44. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102 (20 Suppl 4): IV14-23.
 45. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.
 46. Hess OM, Carroll JD. Clinical assesement of heart failure. En: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editores. *Braunwald's heart disease. A text book of cardiovascular medicine*. 8ª edición. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008, 561-581.
 47. Carabello BA. Evolution of the study of left ventricular function: everything old is new again. *Circulation* 2002; 105: 2701-3.
 48. Katz AM. Ernest Henry Starling, his predecessors, and the "Law of the Heart". *Circulation* 2002; 106: 2986-92.

49. Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, Quyyumi AA, Lambert G, Kaye DM, et al. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation* 1996; 93: 1667-76.
50. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986; 73: 615-21.
51. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 375-85.
52. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981; 63: 645-51.
53. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper Gt. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.
54. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 69: 1185-95.
55. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993; 92: 2303-12.
56. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
57. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325: 293-302.

58. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-8.
59. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
60. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
61. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194-9.
62. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
63. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
64. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1730-6.
65. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, et al. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with

- asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation* 1996; 94: 690-7.
66. Zucker IH. Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. *Hypertension* 2006; 48: 1005-11.
 67. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
 68. Sigurdsson A, Swedberg K. Neurohormonal activation and congestive heart failure: today's experience with ACE inhibitors and rationale for their use. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl N: 65-72.
 69. Dzau VJ. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. *Am J Cardiol* 1987; 59: 59A-65A.
 70. Zannad F, Dousset B, Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension* 2001; 38: 1227-32.
 71. Ouvrard-Pascaud A, Sainte-Marie Y, Benitah JP, Perrier R, Soukaseum C, Nguyen Dinh Cat A, et al. Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2005; 111: 3025-33.
 72. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 30-4.
 73. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357-68.
 74. Soeki T, Kishimoto I, Okumura H, Tokudome T, Horio T, Mori K, et al. C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents

- cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 608-16.
75. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-59.
 76. Pacher R, Stanek B, Hulsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 633-41.
 77. Kirchengast M, Munter K. Endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in cardiovascular remodeling. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 221: 312-25.
 78. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
 79. Feng QP, Hedner T, Andersson B, Lundberg JM, Waagstein F. Cardiac neuropeptide Y and noradrenaline balance in patients with congestive heart failure. *Br Heart J* 1994; 71: 261-7.
 80. Onan D, Pipolo L, Yang E, Hannan RD, Thomas WG. Urotensin II promotes hypertrophy of cardiac myocytes via mitogen-activated protein kinases. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 2344-54.
 81. Lim M, Honisett S, Sparkes CD, Komesaroff P, Kompa A, Krum H. Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1212-4.

82. Hare JM. Spatial confinement of isoforms of cardiac nitric-oxide synthase: unravelling the complexities of nitric oxide's cardiobiology. *Lancet* 2004; 363: 1338-9.
83. Scherrer-Crosbie M, Ullrich R, Bloch KD, Nakajima H, Nasser B, Aretz HT, et al. Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation* 2001; 104: 1286-91.
84. Sam F, Sawyer DB, Xie Z, Chang DL, Ngoy S, Brenner DA, et al. Mice lacking inducible nitric oxide synthase have improved left ventricular contractile function and reduced apoptotic cell death late after myocardial infarction. *Circ Res* 2001; 89: 351-6.
85. Sharma JN, Sharma J. Cardiovascular properties of the kallikrein-kinin system. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 10-7.
86. Jougasaki M, Wei CM, McKinley LJ, Burnett JC, Jr. Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 286-9.
87. Rademaker MT, Cameron VA, Charles CJ, Lainchbury JG, Nicholls MG, Richards AM. Adrenomedullin and heart failure. *Regul Pept* 2003; 112: 51-60.
88. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-6.
89. Chandrasekaran B, Kalra PR, Donovan J, Hooper J, Clague JR, McDonagh TA. Myocardial apelin production is reduced in humans with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail* 2010; 16: 556-61.

90. Koguchi W, Kobayashi N, Takeshima H, Ishikawa M, Sugiyama F, Ishimitsu T. Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure. *Circ J*; 76: 137-44.
91. Wrigley BJ, Lip GY, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13(11):1161-71.
92. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
93. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1201-6.
94. Kapadia S, Lee J, Torre-Amione G, Birdsall HH, Ma TS, Mann DL. Tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration. *J Clin Invest* 1995; 96: 1042-52.
95. Kapadia SR, Oral H, Lee J, Nakano M, Taffet GE, Mann DL. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res* 1997; 81: 187-95.
96. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996; 93: 704-11.
97. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055-9.

98. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-9.
99. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 18-28.
100. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002; 105: 1503-8.
101. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008; 4: 23-36.
102. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1119-26.
103. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*; 56: 845-54.
104. Persson H, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang CC, Morton JJ, et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 687-94.
105. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
106. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.

107. Segovia Cubero J, Alonso-Pulpon Rivera L, Peraira Moral R, Silva Melchor L. Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 250-9.
108. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996; 312: 222.
109. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387-93.
110. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999; 20: 136-9.
111. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
112. Nanas JN, Alexopoulos G, Anastasiou-Nana MI, Karidis K, Tirologos A, Zobelos S, et al. Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: a multicenter study. High Enalapril Dose Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2090-5.
113. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
114. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular

- dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
115. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
 116. Bristow MR, Minobe WA, Raynolds MV, Port JD, Rasmussen R, Ray PE, et al. Reduced beta 1 receptor messenger RNA abundance in the failing human heart. *J Clin Invest* 1993; 92: 2737-45.
 117. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
 118. Colucci WS, Koliass TJ, Adams KF, Armstrong WF, Ghali JK, Gottlieb SS, et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEentricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation* 2007; 116: 49-56.
 119. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
 120. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.

121. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295-302.
122. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
123. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
124. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-25.
125. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659-67.
126. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003; 289: 712-8.
127. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009; 30: 2186-92.

128. Lee AF, MacFadyen RJ, Struthers AD. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 401-6.
129. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
130. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
131. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
132. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
133. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
134. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360: 752-60.

135. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374: 1840-8.
136. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
137. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1414-21.
138. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
139. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
140. McMurray JJ, Young JB, Dunlap ME, Granger CB, Hainer J, Michelson EL, et al. Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Am Heart J* 2006; 151: 985-91.
141. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.

142. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-85.
143. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
144. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
145. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2049-57.
146. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223-30.
147. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
148. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 26-30.

149. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.
150. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
151. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-8.
152. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 1427-36.
153. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453-8.
154. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-8.
155. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004; 292: 2874-9.

156. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
157. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-38.
158. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2385-95.
159. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1024-42.
160. Khazanie P, Rogers JG. Patient selection for left ventricular assist devices. *Congest Heart Fail* 2011; 17: 227-34.
161. Warner JG, Jr., Metzger DC, Kitzman DW, Wesley DJ, Little WC. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1567-72.
162. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990; 66: 981-6.
163. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and

- increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation* 1985; 72: 853-64.
164. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
 165. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-45.
 166. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456-67.
 167. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*; 31: 2501-55.
 168. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*; 33: 2451-96.
 169. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*; 366: 1686-95.
 170. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair:

- the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol*; 59: 130-9.
171. Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*; 12: 706-15.
172. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439-50.
173. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*; 13: 347-57.
174. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 1190-5.
175. Stewart S, Horowitz JD. Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implications on readmission and survival. *Circulation* 2002; 105: 2861-6.
176. Blue L, Lang E, McMurray JJ, Davie AP, McDonagh TA, Murdoch DR, et al. Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ* 2001; 323: 715-8.
177. Stromberg A, Martensson J, Fridlund B, Levin LA, Karlsson JE, Dahlstrom U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 1014-23.

178. Gøtzsche J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J* 2004; 25: 1570-95.
179. Phillips CO, Singa RM, Rubin HR, Jaarsma T. Complexity of program and clinical outcomes of heart failure disease management incorporating specialist nurse-led heart failure clinics. A meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 333-41.
180. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1133-44.
181. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 810-9.
182. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Ekman I, Lainscak M, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 235-41.
183. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1318-27.
184. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, Prescott RJ, Shah AM, Batin PD, et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1801-8.

185. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797-804.
186. Zamora E, Lupon J, Urrutia A, Gonzalez B, Mas D, Diez C, et al. Significado pronóstico del aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia cardiaca y creatinina sérica normal. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 1315-8.
187. Pons F, Lupon J, Urrutia A, Gonzalez B, Crespo E, Diez C, et al. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca: experiencia de una unidad especializada multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 303-14.
188. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 421-8.
189. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1780-6.
190. Dominguez Franco A, Pena Hernandez J, Perez Caravante M, Munoz Garcia A, Jimenez Navarro M, De Teresa Galvan E. Significado pronóstico a largo plazo de la anemia en una población no seleccionada de pacientes con insuficiencia cardiaca. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 370-1.
191. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 818-27.

192. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-48.
193. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22: 623-6.
194. Anguita Sanchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galvan E, Jimenez Navarro M, Alonso-Pulpon L, Muniz Garcia J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 1041-9.
195. Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodriguez Lambert JL, Cortina R, Arias JC, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol* 2001; 87: 1417-9.
196. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (4 Suppl A): 6A-13A.
197. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-9.
198. Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas Banegas JR, del Rey Calero J. Variación geográfica en las hospitalizaciones y en la mortalidad por insuficiencia cardiaca congestiva en España, 1980-1993. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 776-82.
199. Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas Banegas JR, del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 1997; 18: 1771-9.

200. Martinez-Selles M, Garcia Robles JA, Prieto L, Serrano JA, Munoz R, Frades E, et al. Annual rates of admission and seasonal variations in hospitalizations for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 779-86.
201. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-15.
202. Muñoz García J CLM, Castro Beiras A. Insuficiencia cardiaca en España. Epidemiología e importancia del grado de adecuación a las guías de práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6: 2F-8F.
203. Boix Martínez R AIJ, Medrano Albero MJ. Mortalidad por insuficiencia cardiaca en España, 1977-1998. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 219-26.
204. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JG, Massie BM, Ryden L. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart* 2003; 89: 42-8.
205. Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, Haass M, Little WC, Miller AB, et al. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation* 2010; 121: 1393-405.
206. Hernandez G, Anguita M, Ojeda S, Duran C, Rodriguez A, Ruiz M, et al. Insuficiencia cardiaca con function sistólica conservada. Diferencias pronósticas según la etiología. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 346-51.
207. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886-94.

208. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784-94.
209. Pocock SJ, McMurray JJ, Dobson J, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, et al. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29: 2641-50.
210. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
211. Oudejans I, Mosterd A, Zuithoff NP, Hoes AW. Comorbidity drives mortality in newly diagnosed heart failure: a study among geriatric outpatients. *J Card Fail* 2012; 18: 47-52.
212. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-7.
213. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 40-7.
214. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007; 115: 949-52.
215. Tang WH, Brennan ML, Philip K, Tong W, Mann S, Van Lente F, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 796-9.

216. Ciccoira M, Rossi A, Bonapace S, Zanolla L, Golia G, Franceschini L, et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 403-11.
217. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (6 Suppl): VI5-16.
218. Masson S, Solomon S, Angelici L, Latini R, Anand IS, Prescott M, et al. Elevated plasma renin activity predicts adverse outcome in chronic heart failure, independently of pharmacologic therapy: data from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *J Card Fail* 2010; 16: 964-70.
219. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003; 108: 833-8.
220. Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, Tasissa G, Hasselblad V, Holleman CM, et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J* 2004; 147: 546-52.
221. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1242-9.

222. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1943-50.
223. Latini R, Masson S, Wong M, Barlera S, Carretta E, Staszewsky L, et al. Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure. *Am J Med* 2006; 119: 70.e23-30.
224. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006; 52: 1528-38.
225. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 997-1003.
226. Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation* 2003; 107: 721-6.
227. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398-405.
228. Hawkins NM, Wang D, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Prevalence and prognostic implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in heart failure: evidence from the CHARM programme. *Heart* 2007; 93: 59-64.

229. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98: 1510-6.
230. Rossi A, Temporelli PL, Quintana M, Dini FL, Ghio S, Hillis GS, et al. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 929-36.
231. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 604-12.
232. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 183-8.
233. Gavazzi A, Berzuini C, Campana C, Inserra C, Ponzetta M, Sebastiani R, et al. Value of right ventricular ejection fraction in predicting short-term prognosis of patients with severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 774-85.
234. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Validation of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for serial risk stratification in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95(6):734-41.
235. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients

- with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Jama* 1993; 270: 1702-7.
236. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 222-31.
237. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature-- What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006;10(6):466-85; discussion 485-7.
238. Wilson MM. Undernutrition in medical outpatients. *Clin Geriatr Med* 2002; 18: 759-71.
239. Venzin RM, Kamber N, Keller WC, Suter PM, Reinhart WH. How important is malnutrition? A prospective study in internal medicine. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 430-6.
240. Edington J, Boorman J, Durrant ER, Perkins A, Giffin CV, James R, et al. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. The Malnutrition Prevalence Group. *Clin Nutr* 2000; 19: 191-5.
241. Kagansky N, Berner Y, Koren-Morag N, Perelman L, Knobler H, Levy S. Poor nutritional habits are predictors of poor outcome in very old hospitalized patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 784-91; quiz 913-4.
242. Bistran BR, Blackburn GL, Vitale J, Cochran D, Naylor J. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA* 1976; 235: 1567-70.
243. Carr JG, Stevenson LW, Walden JA, Heber D. Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 63: 709-13.
244. Persson MD, Brismar KE, Katzarski KS, Nordenstrom J, Cederholm TE. Nutritional status using mini nutritional assessment and subjective global

- assessment predict mortality in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1996-2002.
245. Pamuk ER, Williamson DF, Madans J, Serdula MK, Kleinman JC, Byers T. Weight loss and mortality in a national cohort of adults, 1971-1987. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 686-97.
246. Guerin O, Soto ME, Brocker P, Robert PH, Benoit M, Vellas B. Nutritional status assessment during Alzheimer's disease: results after one year (the REAL French Study Group). *J Nutr Health Aging* 2005; 9: 81-4.
247. Trejo A, Tarrats RM, Alonso ME, Boll MC, Ochoa A, Velasquez L. Assessment of the nutrition status of patients with Huntington's disease. *Nutrition* 2004; 20: 192-6.
248. Measurement of visceral protein status in assessing protein and energy malnutrition: standard of care. Prealbumin in Nutritional Care Consensus Group. *Nutrition* 1995; 11: 169-71.
249. Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr* 2001; 20: 271-3.
250. Courtney ME, Greene HL, Folk CC, Helinek GL, Dmitruk A. Rapidly declining serum albumin values in newly hospitalized patients: prevalence, severity, and contributory factors. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1982; 6: 143-5.
251. Battin DL, Ali S, Shahbaz AU, Massie JD, Munir A, Davis RC, Jr., et al. Hypoalbuminemia and lymphocytopenia in patients with decompensated biventricular failure. *Am J Med Sci*; 339: 31-5.
252. Selberg O, Sel S. The adjunctive value of routine biochemistry in nutritional assessment of hospitalized patients. *Clin Nutr* 2001; 20: 477-85.

253. Franch-Arcas G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. *Clin Nutr* 2001; 20: 265-9.
254. Ferguson RP, O'Connor P, Crabtree B, Batchelor A, Mitchell J, Coppola D. Serum albumin and prealbumin as predictors of clinical outcomes of hospitalized elderly nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 545-9.
255. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD. Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA* 1994; 272: 1036-42.
256. Giner M, Laviano A, Meguid MM, Gleason JR. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition* 1996; 12: 23-9.
257. Reinhardt GF, Myscofski JW, Wilkens DB, Dobrin PB, Mangan JE, Jr., Stannard RT. Incidence and mortality of hypoalbuminemic patients in hospitalized veterans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1980; 4: 357-9.
258. Herselman M, Esau N, Kruger JM, Labadarios D, Moosa MR. Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: exhaustive review and meta-analysis. *Nutrition* 2010; 26: 10-32.
259. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010; 9: 69.
260. Lin MY, Liu WY, Tolan AM, Aboulian A, Petrie BA, Stabile BE. Preoperative serum albumin but not prealbumin is an excellent predictor of postoperative complications and mortality in patients with gastrointestinal cancer. *Am Surg* 2011; 77: 1286-9.
261. Spiekerman AM. Proteins used in nutritional assessment. *Clin Lab Med* 1993; 13: 353-69.

262. Reeds PJ, Laditan AA. Serum albumin and transferrin protein-energy malnutrition. Their use in the assessment of marginal undernutrition and the prognosis of severe undernutrition. *Br J Nutr* 1976; 36: 255-63.
263. Roza AM, Tuitt D, Shizgal HM. Transferrin: a poor measure of nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8: 523-8.
264. Winkler MF, Pomp A, Caldwell MD, Albina JE. Transitional feeding: the relationship between nutritional intake and plasma protein concentrations. *J Am Diet Assoc* 1989; 89: 969-70.
265. Rambod M, Kovesdy CP, Bross R, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association of serum prealbumin and its changes over time with clinical outcomes and survival in patients receiving hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1485-94.
266. Large S, Neal G, Glover J, Thanangkul O, Olson RE. The early changes in retinol-binding protein and prealbumin concentrations in plasma of protein-energy malnourished children after treatment with retinol and an improved diet. *Br J Nutr* 1980; 43: 393-402.
267. Clemmons DR, Underwood LE, Dickerson RN, Brown RO, Hak LJ, MacPhee RD, et al. Use of plasma somatomedin-C/insulin-like growth factor I measurements to monitor the response to nutritional repletion in malnourished patients. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 191-8.
268. Sullivan DH, Carter WJ. Insulin-like growth factor I as an indicator of protein-energy undernutrition among metabolically stable hospitalized elderly. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 184-91.
269. van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, van Schoor NM, Deeg DJ, Lips P, Drent ML. The association of serum insulin-like growth factor-I with mortality,

- cardiovascular disease, and cancer in the elderly: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*; 95: 4616-24.
270. Sandberg LB, Owens AJ, VanReken DE, Horowitz B, Fredell JE, Takyi Y, et al. Improvement in plasma protein concentrations with fibronectin treatment in severe malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 651-6.
271. Acharya SK, Dasarathy S, Irshad M. Prospective study of plasma fibronectin in fulminant hepatitis: association with infection and mortality. *J Hepatol* 1995; 23: 8-13.
272. Man SF, Xing L, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, et al. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? *Eur Respir J* 2008; 32: 1451-7.
273. Tripathy K, Lotero H, Bolanos O. Role of dietary protein upon serum cholesterol level in malnourished subjects. *Am J Clin Nutr* 1970; 23: 1160-8.
274. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 1700-7.
275. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 351-5.
276. Verdery RB, Goldberg AP. Hypocholesterolemia as a predictor of death: a prospective study of 224 nursing home residents. *J Gerontol* 1991; 46: M84-90.
277. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291: 451-9.

278. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 304-11.
279. Chandra RK. Nutritional regulation of immunity and risk of infection in old age. *Immunology* 1989; 67: 141-7.
280. Cunningham-Rundles S. Effects of nutritional status on immunological function. *Am J Clin Nutr* 1982; 3: 1202-1210.
281. Chandra RK, Kumari S. Effects of nutrition on the immune system. *Nutrition* 1994; 10: 207-10.
282. Hudgens J, Langkamp-Henken B, Stechmiller JK, Herrlinger-Garcia KA, Nieves C, Jr. Immune function is impaired with a mini nutritional assessment score indicative of malnutrition in nursing home elders with pressure ulcers. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 416-22.
283. O'Daly BJ, Walsh JC, Quinlan JF, Falk GA, Stapleton R, Quinlan WR, et al. Serum albumin and total lymphocyte count as predictors of outcome in hip fractures. *Clin Nutr*; 29: 89-93.
284. Kuwae N, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. A low lymphocyte percentage is a predictor of mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2005; 63: 22-34.
285. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Muller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med* 2006; 24: 451-4.

286. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1998; 97: 19-22.
287. Acanfora D, Gheorghide M, Trojano L, Furgi G, Pasini E, Picone C, et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001; 142: 167-73.
288. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. WHO Working Group. *Bull World Health Organ* 1986; 64: 929-41.
289. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995; 854: 1-452.
290. Lansey S, Waslien C, Mulvihill M, Fillit H. The role of anthropometry in the assessment of malnutrition in the hospitalized frail elderly. *Gerontology* 1993; 39: 346-53.
291. Womersley J. A comparison of the skinfold method with extent of 'overweight' and various weight-height relationships in the assessment of obesity. *Br J Nutr* 1977; 38: 271-84.
292. Burgert SL, Anderson CF. An evaluation of upper arm measurements used in nutritional assessment. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2136-42.
293. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32: 77-97.
294. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2540-5.

295. Esquiús M, Schwartz S, Lopez Hellin J, Andreu AL, García E. Parámetros antropométricos de referencia de la población anciana. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 692-8.
296. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985; 9: 147-53.
297. Kushner RF. Body weight and mortality. *Nutr Rev* 1993; 51: 127-36.
298. James WP, Ferro-Luzzi A, Waterlow JC. Definition of chronic energy deficiency in adults. Report of a working party of the International Dietary Energy Consultative Group. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42: 969-81.
299. Harris T, Cook EF, Garrison R, Higgins M, Kannel W, Goldman L. Body mass index and mortality among nonsmoking older persons. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1988; 259: 1520-4.
300. Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS, Jr. Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men. *JAMA* 1993; 270: 2823-8.
301. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677-85.
302. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: I-XII, 1-253.
303. Campbell AJ, Spears GF, Brown JS, Busby WJ, Borrie MJ. Anthropometric measurements as predictors of mortality in a community population aged 70 years and over. *Age Ageing* 1990; 19: 131-5.
304. Seltzer MH, Bastidas JA, Cooper DM, Engler P, Slocum B, Fletcher HS. Instant nutritional assessment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1979; 3: 157-9.

305. Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA, Wolman SL, Wesson DE, Jeejeebhoy KN. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8: 153-9.
306. Morley JE. Death by starvation. A modern American problem? *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 184-5.
307. Ignacio de Ulíbarri J, González Madroño A, de Villar NG, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: una herramienta para controlar el estado nutritivo. Primera validación en una población hospitalaria. *Nutr Hosp* 2005; 20: 38-45.
308. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res Gerontol* 1994; 4 (suppl 2): 15-59.
309. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996; 54 (1 Pt 2): S59-65.
310. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999; 15: 116-22.
311. Tsai AC, Chang JM, Lin H, Chuang YL, Lin SH, Lin YH. Assessment of the nutritional risk of >53-year-old men and women in Taiwan. *Public Health Nutr* 2004; 7: 69-76.
312. Saava M, Kisper-Hint IR. Nutritional assessment of elderly people in nursing house and at home in Tallinn. *J Nutr Health Aging* 2002; 6: 93-5.

313. Izaola O, de Luis Roman DA, Cabezas G, Rojo S, Cuellar L, Terroba MC, et al. Mini Nutritional Assessment (MNA) como método de evaluación nutricional en pacientes hospitalizados. *An Med Interna* 2005; 22: 313-6.
314. Castel H, Shahar D, Harman-Boehm I. Gender differences in factors associated with nutritional status of older medical patients. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 128-34.
315. Thomas DR, Zdrowski CD, Wilson MM, Conright KC, Lewis C, Tariq S, et al. Malnutrition in subacute care. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 308-13.
316. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M366-72.
317. Witte KK, Clark AL. Nutritional abnormalities contributing to cachexia in chronic illness. *Int J Cardiol* 2002; 85: 23-31.
318. Hryniewicz K, Androne AS, Hudaihed A, Katz SD. Partial reversal of cachexia by beta-adrenergic receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2003; 9: 464-8.
319. Sukhanov S, Semprun-Prieto L, Yoshida T, Michael Tabony A, Higashi Y, Galvez S, et al. Angiotensin II, oxidative stress and skeletal muscle wasting. *Am J Med Sci*; 342: 143-7.
320. Anwar A, Gaspoz JM, Pampallona S, Zahid AA, Sigaud P, Pichard C, et al. Effect of congestive heart failure on the insulin-like growth factor-1 system. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1402-5.
321. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1838-42.

322. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 761-5.
323. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
324. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305-13.
325. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1439-44.
326. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 789-95.
327. Cicoira M, Maggioni AP, Latini R, Barlera S, Carretta E, Janosi A, et al. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 397-402.
328. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2007; 116: 627-36.
329. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Cicoira M, Francis DP, Coats AJ, et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail* 2003; 9: 29-35.

330. Zamora E, Lupon J, Urrutia A, Gonzalez B, Mas D, Pascual T, et al. ¿El índice de masa corporal influye en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca? *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 1127-34.
331. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 55-61.
332. Gustafsson F, Kragelund CB, Torp-Pedersen C, Seibaek M, Burchardt H, Akkan D, et al. Effect of obesity and being overweight on long-term mortality in congestive heart failure: influence of left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2005; 26: 58-64.
333. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol* 2003; 91: 891-4.
334. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756-62.
335. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, et al. Influence of etiology of heart failure on the obesity paradox. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1116-21.
336. Butler J, Howser R, Portner PM, Pierson RN, 3rd. Body mass index and outcomes after left ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 66-73.
337. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital

- mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007; 153: 74-81.
338. Kapoor JR, Heidenreich PA. Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship. *Am Heart J* 2010; 159: 75-80.
339. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 324-31.
340. Rauchhaus M, Koloczek V, Volk H, Kemp M, Niebauer J, Francis DP, et al. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2000; 76: 125-33.
341. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356: 930-3.
342. Araujo JP, Frioies F, Azevedo A, Lourenco P, Rocha-Goncalves F, Ferreira A, et al. Cholesterol--a marker of nutritional status in mild to moderate heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 129: 65-8.
343. Vredevoe DL, Woo MA, Doering LV, Brecht ML, Hamilton MA, Fonarow GC. Skin test anergy in advanced heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 323-8.
344. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 216-24.

345. Richartz BM, Radovancevic B, Frazier OH, Vaughn WK, Taegtmeier H. Low serum cholesterol levels predict high perioperative mortality in patients supported by a left-ventricular assist system. *Cardiology* 1998; 89: 184-8.
346. Ajayi AA, Adigun AQ, Ojofeitimi EO, Yusuf H, Ajayi OE. Anthropometric evaluation of cachexia in chronic congestive heart failure: the role of tricuspid regurgitation. *Int J Cardiol* 1999; 71: 79-84.
347. Arques S, Ambrosi P, Gelisse R, Luccioni R, Habib G. Hypoalbuminemia in elderly patients with acute diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 712-6.
348. Mancini DM, Walter G, Reichel N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1364-73.
349. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 226-9.
350. Huehnergarth KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, Crane BA, Wilkinson CW, Lawler RL, et al. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1492-5.
351. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.

352. Pasini E, Aquilani R, Gheorghide M, Dioguardi FS. Malnutrition, muscle wasting and cachexia in chronic heart failure: the nutritional approach. *Ital Heart J* 2003; 4: 232-5.
353. Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Satake S, Iguchi A. Evaluation of Mini-Nutritional Assessment for Japanese frail elderly. *Nutrition* 2005; 21: 498-503.
354. Orsitto G, Fulvio F, Tria D, Turi V, Venezia A, Manca C. Nutritional status in hospitalized elderly patients with mild cognitive impairment. *Clin Nutr* 2009; 28: 100-2.
355. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250-4.
356. Colin Ramirez E, Castillo Martinez L, Orea Tejeda A, Rebollar Gonzalez V, Narvaez David R, Asensio Lafuente E. Effects of a nutritional intervention on body composition, clinical status, and quality of life in patients with heart failure. *Nutrition* 2004; 20: 890-5.
357. Kalantar-Zadeh K, Anker SD, Horwich TB, Fonarow GC. Nutritional and anti-inflammatory interventions in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 101: 89E-103E.
358. Rozentryt P, von Haehling S, Lainscak M, Nowak JU, Kalantar-Zadeh K, Polonski L, et al. The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1: 35-42.

359. Akner G, Cederholm T. Treatment of protein-energy malnutrition in chronic nonmalignant disorders. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 6-24.