



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

***VALOR PRONÓSTICO DEL PERFIL LIPÍDICO
EN INSUFICIENCIA CARDIACA Y SU
RELACIÓN CON MARCADORES
INFLAMATORIOS Y NUTRICIONALES***

Autora

María del Prado Salamanca Bautista

Directores

José Luis Arias Jiménez

Óscar Aramburu Bodas

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

*VALOR PRONÓSTICO DEL PERFIL LIPÍDICO EN
INSUFICIENCIA CARDIACA Y SU RELACIÓN CON
MARCADORES INFLAMATORIOS Y NUTRICIONALES.*

Tesis Doctoral presentada por María del Prado Salamanca Bautista, en satisfacción de los requisitos necesarios para optar al grado de Doctora por la Universidad de Sevilla. Dirigida por los Doctores José Luis Arias Jiménez y Óscar Aramburu Bodas, de la Universidad de Sevilla.

Doctorando:

María del Prado Salamanca Bautista

Directores:

José Luis Arias Jiménez

Óscar Aramburu Bodas

Enero 2011

A mis abuelos, por quererme tanto.

AGRADECIMIENTOS

A Óscar y José Luis, por ayudarme a apreciar la medicina desde estudiante y enseñarme, años más tarde, como se debe y no se debe investigar. Gracias por su dedicación y generosidad.

A mis padres, por apoyarme incondicionalmente cada día en todo lo que hago.

A Pilar, por sacar la parte artística de un trabajo científico.

A Andrés, por su paciencia sin límites.

A mis amigos: Vero, Manu, Eva, Aurelio, Carmen, Tinoco, Mamen, Juan y Nathalie, porque son mi familia en Sevilla y me cuidan.

A Fernando Fabiani, Teresa Arrobas y Juan Miguel Guerrero que han realizado el análisis de las muestras.

A Juan Polo, por su colaboración en el análisis estadístico.

A Esther, por ser una inmejorable compañera de penas investigadoras.

A todas las enfermeras que han realizado las extracciones, en especial a Salomé, Mati y María.

A todos los pacientes, verdaderos protagonistas de este trabajo.

Este trabajo ha sido realizado con la ayuda de una beca de la Asociación Sanitaria H.V.Macarena, que financió en parte el estudio.

INDICE GENERAL

ÍNDICE DE CONTENIDOS	I
ANEXOS	V
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE TABLAS	IX
GLOSARIO	XI
RESUMEN	XIII
ABSTRACT	XV

INDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. CONCEPTOS GENERALES	1
1.1.1. Importancia de la insuficiencia cardiaca	1
1.1.2. Definición y factores predisponentes.....	3
1.1.3. Fisiopatología: importancia de los mecanismos inflamatorios	7
1.2. LOS LÍPIDOS Y LA INSUFICIENCIA CARDIACA	14
1.2.1. Metabolismo lipoproteico y su rol en la arteriosclerosis	14
1.2.2. Papel del perfil lipídico como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y de IC	18
1.2.3. La controversia del tratamiento con estatinas en IC	26
1.2.4. El perfil lipídico y su valor como marcador pronóstico en IC	29

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	37
2.1. HIPÓTESIS DEL TRABAJO	37
2.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	38
3. MATERIALES Y MÉTODOS	41
3.1. POBLACIÓN Y ÁMBITO	41
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	41
3.3. TAMAÑO MUESTRAL	42
3.4. DISEÑO DEL ESTUDIO	42
3.5. CONSENTIMIENTO INFORMADO	44
3.6. RECOGIDA DE DATOS	44
3.6.1. Datos recogidos en la inclusión	44
3.6.2. Datos recogidos en la revisión	51
3.6.3. Datos recogidos en la finalización	52
3.7. OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS Y TÉCNICAS ANALÍTICAS	53
3.7.1. Extracción de las muestras	53
3.7.2. Técnicas analíticas	54
3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	56
3.9. CONFLICTOS DE INTERESES	57
4. RESULTADOS	61
4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS DATOS	61
4.1.1. Características clínicas basales de la población.....	61
4.1.2. Datos analíticos basales de la población.....	66
4.1.3. Datos ecocardiográficos de la población	68
4.2. DIFERENCIAS ENTRE EL PERFIL LIPÍDICO DEPENDIENDO DE LA ETIOLOGÍA Y DEL TIPO DE DISFUNCIÓN	69
4.2.1. Valoración del perfil lipídico según la etiología de IC	69
4.2.2. Valoración del perfil lipídico según el tipo de disfunción cardiaca.....	71

4.3. RELACIÓN ENTRE EL PERFIL LIPÍDICO Y EL GRADO DE NUTRICIÓN E INFLAMACIÓN	72
4.3.1. Correlaciones de los parámetros nutricionales e inflamatorios con colesterol total y triglicéridos	72
4.3.2. Diferencias entre el perfil lipídico e inflamatorio de los pacientes según su estado nutricional	78
4.4. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS ESTUDIADOS AL AÑO ..	80
4.5. SEGUIMIENTO Y ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA	85
4.5.1. Estimación de los puntos de corte de las variables ...	85
4.5.2. Estudio de supervivencia de Kaplan-Meier	87
4.6. ANÁLISIS UNIVARIANTE	90
4.6.1. Análisis univariante de la mortalidad total	90
4.6.2. Análisis univariante de evento combinado	92
4.7. ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN MÚLTIPLE DE COX	93
4.7.1. Análisis multivariante de la mortalidad total	93
4.7.2. Análisis multivariante de eventos combinados	94
4.8. VALOR PRONÓSTICO COMBINADO DE NT-PROBNP, COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS	95
4.8.1. Estudio de mortalidad y eventos combinados	95
4.8.2. Estudio de supervivencia de Kaplan-Meier	96
4.8.3. Estratificación del riesgo	99
5. DISCUSIÓN	103
5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO	103
5.1.1. Características de la población del estudio	103
5.1.2. Parámetros lipídicos, nutricionales e inflamatorios basales de la población	105
5.1.3. Diferencias del perfil lipídico según etiología y tipo de disfunción	107
5.1.4. Evolución de los parámetros recogidos	109

5.2. RELACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO CON MARCADORES NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS	111
5.3. VALOR DEL PERFIL LIPÍDICO COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE IC	117
5.3.1. Valor pronóstico de los parámetros lipídicos considerados individualmente	117
5.3.2. Valor pronóstico combinado con NT-proBNP	120
5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	121
6. CONCLUSIONES	125
7. BIBLIOGRAFÍA	129

ANEXOS

ANEXO 1. CRITERIOS DE FRAMINGHAM	155
ANEXO 2. CÁLCULO DEL FILTRADO GLOMERULAR SEGÚN LA ECUACIÓN DE COCKCROFT	156
ANEXO 3. CÁLCULO DEL PESO MEDIANTE LA FÓRMULA DE BEHNKE	157
ANEXO 4. HOJA DE INFORMACIÓN DEL ESTUDIO PARA EL PACIENTE	158
ANEXO 5. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	161

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia ponderada de la IC en la población española por grupos de edad	1
Figura 2. Mortalidad acumulada en pacientes con IC seguidos en una Unidad Especializada	2
Figura 3. Cambio en los factores causales de IC entre 1950 y 1987 (Framingham Heart Study)	5
Figura 4. Riesgo atribuible a factores de riesgo en IC	6
Figura 5. Fisiopatología de la IC	8
Figura 6. La hipótesis de las citoquinas en la IC	10
Figura 7. Aumento del estrés oxidativo en la IC	13
Figura 8. Arteria coronaria con y sin arteriosclerosis	15
Figura 9. Fisiopatogenia de la lesión ateromatosa	16
Figura 10. Valor predictivo de las diferentes fracciones lipídicas y cocientes para eventos cardiovasculares	23
Figura 11. Concentraciones medias de lípidos y lipoproteínas en 1.134 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada	31
Figura 12. Cronograma del protocolo de estudio	43
Figura 13. Diagrama de dispersión de las variables colesterol y prealbúmina	74
Figura 14. Diagrama de dispersión de las variables colesterol y RBP	74
Figura 15. Diagrama de dispersión de las variables triglicéridos e IMC	76
Figura 16. Diagrama de dispersión de las variables triglicéridos y NT-proBNP	76
Figura 17. Diagrama de dispersión de las variables prealbúmina e IL-6	77

Figura 18. Diagrama de dispersión de las variables prealbúmina y PCR	78
Figura 19. Curvas ROC de los parámetros lipídicos según mortalidad total	86
Figuras 20, 21 y 22. Curvas de Kaplan Meier que muestran la supervivencia acumulada según niveles de colesterol, c-LDL y triglicéridos	88
Figuras 23 y 24. Curvas de Kaplan Meier que muestran la supervivencia acumulada y la supervivencia libre de eventos según niveles de Apo B-100	89
Figura 25. Análisis univariante de mortalidad	90
Figura 26. Análisis univariante de evento combinado	92
Figura 27. Análisis multivariante de mortalidad	93
Figura 28. Análisis multivariante de evento combinado	94
Figuras 29 y 30. Porcentaje y número absoluto de muertes y eventos combinados según valores de triglicéridos, colesterol total y NT-proBNP	96
Figuras 31 y 32. Curvas de Kaplan Meier que muestran la supervivencia acumulada y la supervivencia libre de eventos según niveles conjuntos de triglicéridos y NT-proBNP	97
Figuras 33 y 34. Curvas de Kaplan Meier que muestran la supervivencia acumulada y la supervivencia libre de eventos según niveles conjuntos de colesterol y NT-proBNP	98
Figuras 35 y 36. Hazard ratio para predecir mortalidad y evento combinado según niveles de colesterol y NT-proBNP	99
Figuras 37 y 38. Hazard ratio para predecir mortalidad y evento combinado según niveles de triglicéridos y NT-proBNP	100
Figura 39. Relación entre inflamación y malnutrición en la IC	116

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovasculares	19
Tabla 2. Características antropométricas y demográficas de los pacientes	62
Tabla 3. Comorbilidad de la población incluida en el estudio	62
Tabla 4. Tratamiento de los pacientes en el momento de la inclusión	63
Tabla 5. Etiología de la IC en los pacientes del estudio	64
Tabla 6. Tipo de disfunción presente en los pacientes del estudio	65
Tabla 7. Clase funcional (según NYHA) de los pacientes del estudio	65
Tabla 8. Datos analíticos básicos de la población al ingreso	66
Tabla 9. Perfil lipídico de los pacientes del estudio	67
Tabla 10. Perfil nutricional e inflamatorio de los pacientes del estudio	68
Tabla 11. Datos ecocardiográficos de los pacientes del estudio	68
Tabla 12. Perfil lipídico basal de los pacientes con IC de etiología isquémica	70
Tabla 13. Perfil lipídico basal de los pacientes con IC de etiología no isquémica	70
Tabla 14. Perfil lipídico basal de los pacientes con IC con disfunción sistólica	71
Tabla 15. Perfil lipídico basal de los pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada	72
Tabla 16. Correlación lineal de las variables cuantitativas con colesterol total	73
Tabla 17. Correlación lineal de las variables cuantitativas con triglicéridos	75

Tabla 18: Valores de parámetros nutricionales, inflamatorios y perfil lipídico en los pacientes con niveles de prealbúmina normales y bajos	80
Tabla 19. Evolución de la clase funcional en los pacientes revisados al año	81
Tabla 20. Evolución del tratamiento en los pacientes revisados al año	82
Tabla 21. Evolución de los datos analíticos básicos de la población al año	83
Tabla 22. Evolución del perfil lipídico de los pacientes al año de la inclusión	83
Tabla 23. Perfil nutricional e inflamatorio de los pacientes al año de la inclusión	84
Tabla 24. Áreas bajo la curva ROC de los parámetros lipídicos	87

GLOSARIO

AI	Aurícula izquierda
Apo A-I	Apolipoproteína A-I
Apo B-100	Apolipoproteína B-100
ARA-II	Bloqueadores de los receptores de angiotensina-II
ATP	Adenosin trifosfato
BNP	Péptido natriurético cerebral
CORONA	Controlled rosuvastatin multinacional trial in heart failure
c-HDL	High density lipoprotein cholesterol
c-LDL	Low density lipoprotein cholesterol
CT	Colesterol total
c-VLDL	Very low density cholesterol
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FE	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GESAIIC	Grupo de estudio de la significación de la anemia en insuficiencia cardiaca
GISSI-HF	Grppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'insufficienza cardiaca
HR	Hazard Ratio
HTA	Hipertensión arterial
IC	Insuficiencia cardiaca
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
IDL	Lipoproteína de densidad intermedia
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
IL	Interleuquina
LDH	Deshidrogenasa láctica

Lp(a)	Lipoproteína a
LPS	Lipopolisacaridasa
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NHANES-I	First National Health and Nutrition Examination Survey
NT-proBNP	Fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PCR	Proteína C reactiva
PP	Pared posterior
RBP	Proteína ligadora del retinol
ROC	Receiver Operating Characteristic
SEMI	Sociedad Española de Medicina Interna
TIV	Tabique interventricular
TG	Triglicéridos
TNF- α	Factor de necrosis tumoral- α

RESUMEN

Introducción: Los lípidos, además de ser un factor de riesgo cardiovascular, podrían jugar también un papel como marcador pronóstico de insuficiencia cardiaca.

Objetivos: Valorar si los niveles de colesterol y otros parámetros lipídicos son predictores de mala evolución en insuficiencia cardiaca y su relación con otros marcadores pronósticos y la situación inflamatoria y nutricional.

Material y métodos: Se recogieron 110 pacientes consecutivos hospitalizados por IC y se les determinó un perfil lipídico, marcadores de nutrición y citoquinas. Fueron seguidos una media de 21 ± 13 meses, durante los cuales se recogieron eventos adversos.

Resultados: El 63,6% de la población sobrevivió al seguimiento y el 41,8% no presentó eventos. Los pacientes que sobrevivieron tenían niveles medios de colesterol, triglicéridos, c-LDL, c-VLDL y Apo B100 significativamente más elevados que los que fallecieron. Además, se apreciaron correlaciones positivas entre colesterol y triglicéridos con prealbúmina y RBP, y negativas con IL-6. En el análisis multivariante de Cox, los niveles de triglicéridos por debajo de 100 mg/dl fueron un factor independiente de mortalidad (HR 2,8, IC 95% 1,2-6,1). Los pacientes con colesterol y triglicéridos bajos y NT-proBNP alto constituyeron el grupo de mayor riesgo de eventos.

Conclusiones: Los pacientes ingresados por IC que no sobreviven al seguimiento presentan cifras más bajas en la mayoría de parámetros lipídicos que los que sobreviven, en parte debido al aumento de la inflamación y a la malnutrición que presentan. Además, los niveles bajos de triglicéridos se asocian con incremento de la mortalidad. Si a ésto se asocia elevación de NT-proBNP, el número de eventos aumenta considerablemente.

ABSTRACT

Introduction: Lipids are a well known cardiovascular risk factor, and could also be a prognostic marker of heart failure.

Aims: To evaluate if low cholesterol levels and other lipidic parameters predict a bad outcome in heart failure and the relation of lipids with other inflammatory and nutritional prognostic markers and indicators.

Material and methods: 110 consecutive patients hospitalized due to heart failure were included. A complete lipidic profile, nutritional markers and cytokines were determined in all of them. They were followed up for 21 ± 13 months, and adverse events were registered (mortality and re-admissions due to heart failure).

Results: At the end of the study 63.6% of the population survived and 41.8% did not present adverse events. The patients who survived had mean levels of cholesterol, triglycerides, c-LDL, c-VLDL and Apo B100 significantly higher than those than died. In addition, positive correlations between cholesterol and triglycerides with prealbumin and RBP were found while a negative correlation was observed with IL-6. In the multivariant Cox analysis, the levels of triglycerides under 100 mg/dl were an independent prognostic factor of mortality (HR 2.8, IC 95% 1,2-6,1). The patients with low levels of cholesterol/triglycerides and high NT-proBNP presented the highest risk of adverse events.

Conclusions: Patients admitted for heart failure who do not survive have mean levels of lipids higher than those than survive, influenced by presence of inflammation and malnutrition. Low triglycerides levels are associated with an increased mortality. If elevation of NT-proBNP is associated in these patients, the risk of adverse events increases considerably.

A thick red line forming an L-shape, starting from the left edge, moving right, then down, then right again, framing the text.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTOS GENERALES.

1.1.1. IMPORTANCIA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca es un problema de creciente interés en la medicina actual. Influyen en esta importancia varios factores. Por un lado, la prevalencia de la enfermedad ha aumentado mucho en los últimos años debido al envejecimiento de la población, ya que esta patología afecta al 10% de las personas mayores de 70 años, y su prevalencia se dobla con cada década de edad¹. Además, se cree que estos datos infraestiman la prevalencia real de la enfermedad debido a los diferentes criterios diagnósticos utilizados para definir esta patología y a la existencia de numerosos casos de disfunción ventricular asintomática, que según algunos estudios puede ser tan frecuente como la sintomática².

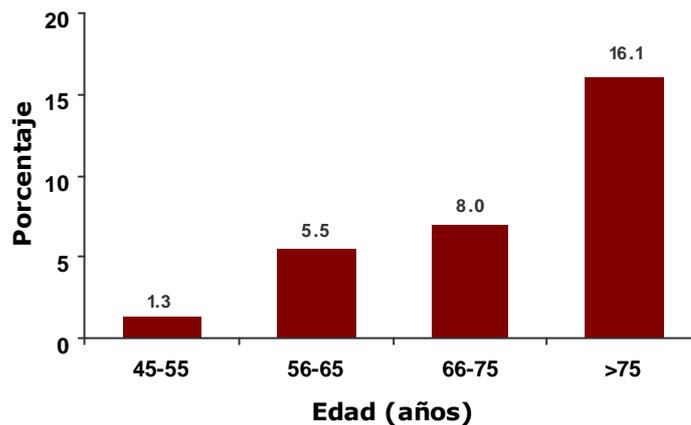


Figura 1: Prevalencia ponderada de insuficiencia cardiaca en la población española por grupos de edad. Adaptada de Anguita Sanchez et al³.

Por otro lado, hay que destacar los avances que se han producido en los tratamientos, en especial con fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los betabloqueantes, que han alargado la vida de los pacientes⁴. Todo unido a la mayor supervivencia de los enfermos con infarto agudo de miocardio e hipertensión arterial, que constituyen las dos principales causas en el desarrollo de la enfermedad en nuestro medio, justifican en parte, el incremento de la prevalencia de la insuficiencia cardiaca, que ya alcanza proporciones de epidemia.

La incidencia de la insuficiencia cardiaca también aumenta con la edad y alcanza el 1% al año en los sujetos mayores de 65 años según datos recogidos en el Estudio de Framingham⁵. No hay ningún trabajo realizado en España que analice la incidencia de esta patología en nuestro medio.

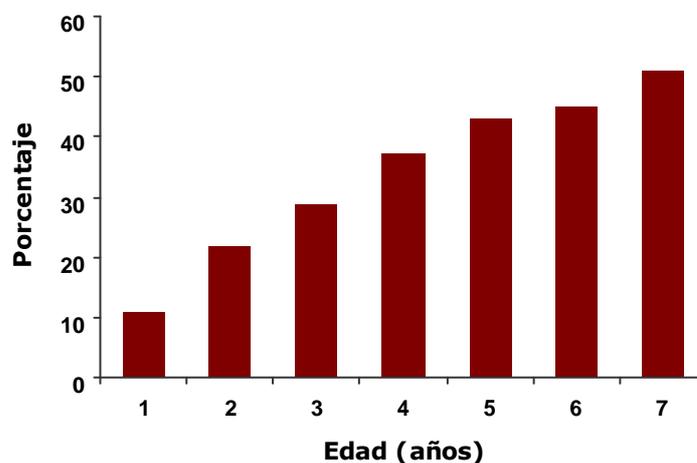


Figura 2: Mortalidad acumulada en pacientes con insuficiencia cardiaca seguidos en una Unidad Especializada. Adaptada de Pons et al⁶.

Del mismo modo, y a pesar de los avances que se han producido en los últimos años en el tratamiento de la enfermedad,

ésta continúa siendo una patología de mal pronóstico, cuya supervivencia no supera el 50% a los 5 años de diagnóstico⁷. Según datos recogidos en el año 2006, en España la insuficiencia cardiaca es responsable del 5% de los fallecimientos en ambos sexos⁸.

En Estados Unidos el número de hospitalizaciones por esta patología se ha triplicado en los últimos 25 años, y ya supone la causa más frecuente de ingreso entre los pacientes con más de 65 años⁹. En España existen pocos estudios, pero los datos de los que disponemos son similares a los de los informes internacionales. Se estima que se producen 80.000 ingresos hospitalarios en España cada año por esta causa⁴.

Debido a todo lo anterior esta patología supone un problema de primera magnitud por el importante gasto sanitario que genera. Los costes directos de la insuficiencia cardiaca suponen el 2% del presupuesto sanitario de los países desarrollados¹⁰.

1.1.2. DEFINICIÓN Y FACTORES PREDISPONENTES.

La insuficiencia cardiaca constituye la vía final común de múltiples patologías individuales, y su definición no es tarea fácil, debido a que se deben tener en cuenta aspectos clínicos, hemodinámicos, neurohormonales y moleculares.

Según la *Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología*, se define como un síndrome complejo en el que los pacientes presentan síntomas característicos de la enfermedad, fundamentalmente falta de aire o fatiga en reposo o durante el ejercicio; signos de retención de líquidos como hinchazón en los tobillos o congestión pulmonar y evidencia objetiva de alteración

estructural o funcional cardiaca en reposo (habitualmente mediante ecocardiografía)¹¹. Aunque la respuesta al tratamiento no constituye por sí misma un criterio diagnóstico, puede ser de ayuda en el caso de que no se obtenga un diagnóstico certero con los datos anteriores.

Clásicamente, para valorar los síntomas típicos de insuficiencia cardiaca se han utilizado los *Criterios de Framingham modificados* (Ver anexo 1). Por tanto, la sospecha diagnóstica es fundamentalmente clínica, pero se debe apoyar en una serie de pruebas analíticas y de imagen que ayudarán a confirmar el diagnóstico, ya que hay síntomas característicos que pueden deberse a otro tipo de patologías como las enfermedades tiroideas, broncopatías, hepatopatías, nefropatías y anemias.

Los agentes causales de la insuficiencia cardiaca dependen de las condiciones socioeconómicas y sanitarias del país, e incluso han variado a lo largo de las últimas décadas en un mismo entorno. Así, en los países subdesarrollados los principales condicionantes para padecer esta enfermedad son las valvulopatías de origen reumático, las infecciones y las carencias nutricionales que debilitan el músculo cardiaco¹². Sin embargo, conforme mejoran las condiciones sanitarias disminuyen las causas infecciosas y nutricionales, dando paso a la hipertensión arterial y a las patologías derivadas de la arteriosclerosis como principales etiologías.

De hecho, en los años setenta, la cardiopatía isquémica (especialmente el infarto agudo de miocardio) y la hipertensión arterial eran las principales causas de insuficiencia cardiaca en Estados Unidos y Europa⁵. Sin embargo, progresivamente la hipertensión arterial y las valvulopatías han disminuido en su contribución a la insuficiencia cardiaca debido a su detección más precoz y sus mejoras terapéuticas. En contra, el peso relativo de la

cardiopatía isquémica y la diabetes mellitus como factores predisponentes de la insuficiencia cardiaca ha aumentado¹³. No obstante, estos datos han de interpretarse con cautela debido a que la mayoría de estudios epidemiológicos realizados hasta los años noventa se realizaron con pacientes con fracción de eyección deprimida y la detección de cardiopatía isquémica mejoró notablemente en esta década, por lo que el resto de las etiologías de insuficiencia cardiaca pueden estar infravaloradas.

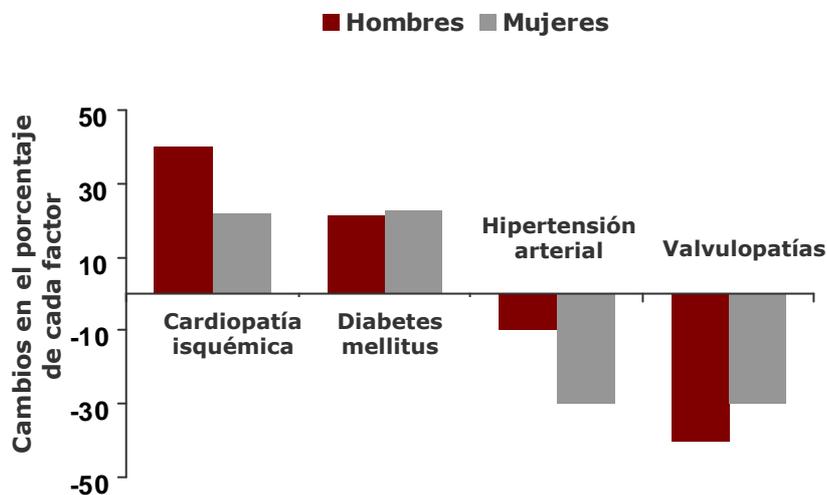


Figura 3: Cambio en los factores causales de insuficiencia cardiaca entre 1950 y 1987 (*Framingham Heart Study*).

Adaptada de Kannel et al¹⁴.

Algunos estudios epidemiológicos que han tenido en cuenta el riesgo atribuible de determinados factores de riesgo para insuficiencia cardiaca en una población grande, han arrojado datos similares. Así, el estudio *NHANES-I (First National Health and Nutrition Examination Survey)*¹⁵ reclutó a 13.643 pacientes que fueron seguidos durante 19 años. Tras analizar los datos obtenidos se concluyó que más del 60% de los casos de insuficiencia cardiaca en Estados Unidos eran atribuibles a la cardiopatía isquémica (frente al 10% de hipertensión

arterial). La proporción de los casos achacables a cardiopatía isquémica varía de unos estudios a otros, pero es evidente que junto con la hipertensión arterial constituye la principal causa para padecer la enfermedad en la actualidad y en nuestro medio.

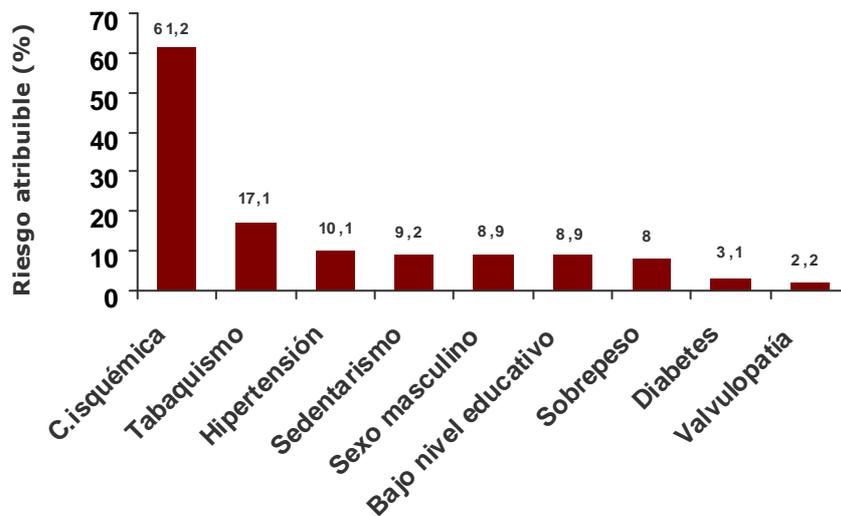


Figura 4: Riesgo atribuible a factores de riesgo en insuficiencia cardiaca. *Adaptada de He et al¹⁵.*

De igual manera, numerosos estudios han demostrado la innegable contribución de la hipertensión arterial a la progresión de la enfermedad y el papel de su control en la prevención primaria de la insuficiencia cardiaca. En el *Framingham Heart Study* se determinó que el incremento de una desviación estándar en la presión arterial sistólica se asociaba con un riesgo relativo de padecer insuficiencia cardiaca de 1,56, después de ajustar el resto de factores de riesgo¹⁶. Entre los pacientes hipertensos que presentan de manera concomitante diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, enfermedad

valvular o hipertrofia ventricular izquierda, el riesgo de padecer insuficiencia cardiaca es mucho mayor¹⁷.

1.1.3. FISIOPATOLOGÍA: IMPORTANCIA DE LOS MECANISMOS INFLAMATORIOS.

En las últimas décadas se ha producido un cambio en el concepto de insuficiencia cardiaca, debido a un progresivo conocimiento de su fisiopatología y a la mejoría en las posibilidades terapéuticas.

La visión clásica de esta patología se centra únicamente en las alteraciones hemodinámicas cardiacas, es decir, en el déficit del corazón en su función como bomba que tiene como consecuencia la pérdida de la capacidad para proporcionar el gasto cardiaco suficiente, con la consiguiente congestión secundaria. De ahí que, tradicionalmente, la insuficiencia cardiaca ha sido considerada un estado de sobrecarga de líquidos y su tratamiento enfocado exclusivamente al manejo de la congestión.

Sin embargo, hoy sabemos que la retención de líquidos es una manifestación relativamente tardía y aparece habitualmente cuando la función ventricular ya se ha deteriorado notablemente. En este estadio la enfermedad se ha convertido en una afectación sistémica, ya que se han activado varios mecanismos neurohormonales compensatorios, muy efectivos a corto plazo para mantener el gasto cardiaco y la presión arterial. No obstante, su persistencia en el tiempo provoca acciones mal adaptativas, tanto sistémicas como tisulares, que mantienen y aceleran la disfunción ventricular.

La afectación inicial del corazón que dará lugar a la enfermedad comienza cuando el miocardio se lesiona bruscamente o de forma crónica (es el denominado "Index Event" en terminología anglosajona)¹⁸. Este elemento inicial puede ser agudo, como un infarto de miocardio con afectación importante de la función sistólica¹⁹ o crónico, como la hipertensión arterial mal controlada, las valvulopatías o determinadas patologías cardiacas transmitidas de manera genética. Pero, independientemente de la causa que inicia el proceso, la adaptación más o menos rápida a la nueva situación, conllevará una serie de cambios en el miocardio que precipitarán la liberación de neurohormonas y citoquinas provocando disfunción celular y su muerte mediante apoptosis, predisposición a padecer arritmias, hipertrofia o fibrosis miocárdica.

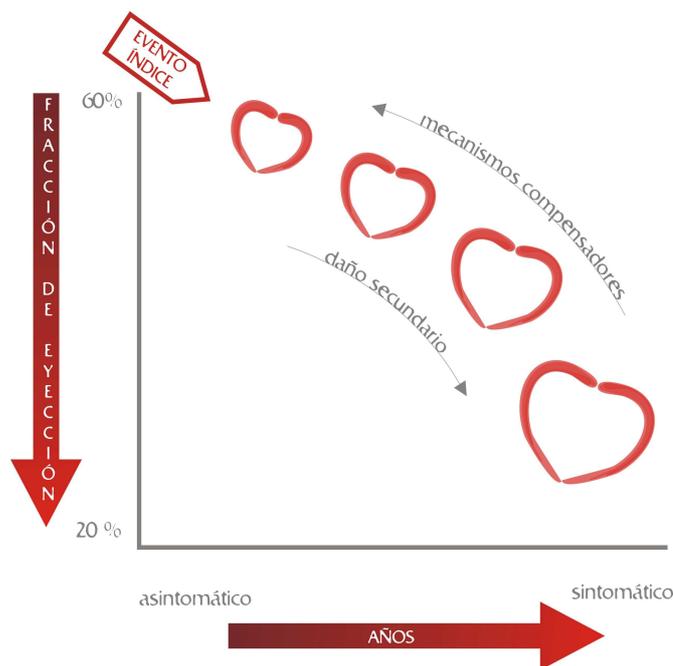


Figura 5: Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca. La progresiva dilatación y disfunción ventricular conducen a una progresión de los síntomas. *Adaptada de Mann et al²⁰.*

Este complejo proceso tiene como vía final la modificación en la forma, estructura y función del ventrículo izquierdo (el denominado "Remodelado ventricular") que queda globular, dilatado e hipocontráctil. El remodelado ventricular conlleva inevitablemente la aparición de insuficiencia cardiaca sintomática.

Pero la progresión del fallo cardiaco no se debe exclusivamente a la activación de los sistemas neurohormonales, hay que tener en cuenta otros elementos entre los que destacan los mecanismos inflamatorios. El origen de la respuesta inflamatoria en esta patología es desconocido, pero sus implicaciones, tanto sistémicas como locales han sido objeto de numerosos estudios en los últimos años.

La citoquina más estudiada es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), cuyos niveles se elevan progresivamente conforme avanza la enfermedad^{21,22} y se relacionan con la clase funcional y con la caquexia cardiaca (presente en estadios terminales al igual que aparece en enfermos oncológicos o con otras enfermedades crónicas)²³. También se han objetivado otras citoquinas elevadas en estos pacientes, como la interleuquina-1 (IL1), interleuquina-6 (IL6) e interleuquina-18 (IL18). De éstas, es la IL6 la que presenta acciones proinflamatorias más potentes, y se ha implicado en la remodelación e hipertrofia miocárdicas²⁴.

La hipótesis de las citoquinas propone que son liberadas por parte de las células cardiacas²⁵ debido a un factor precipitante que genera la activación de una respuesta innata al estrés. El miocardio dañado, así como el músculo esquelético (que está mal perfundido por el deterioro en la función cardiaca) activan monocitos que sintetizan más citoquinas, acentuando aún más la disfunción del corazón. Las citoquinas no sólo son sintetizadas en estos órganos sino en muchos otros que las liberan al torrente sanguíneo y

mantienen la situación inflamatoria. Según esta teoría, el miocardio libera también péptidos natriuréticos para contrarrestar esta situación.

La expresión de las citoquinas está relacionada con efectos nocivos para la función ventricular y progresión del fallo cardiaco²¹. Sin embargo, por el momento los ensayos realizados en busca de fármacos que bloqueen esta respuesta inflamatoria han sido decepcionantes y no han obtenido evidencia en mejoría del pronóstico ni reducción de la mortalidad²⁶.

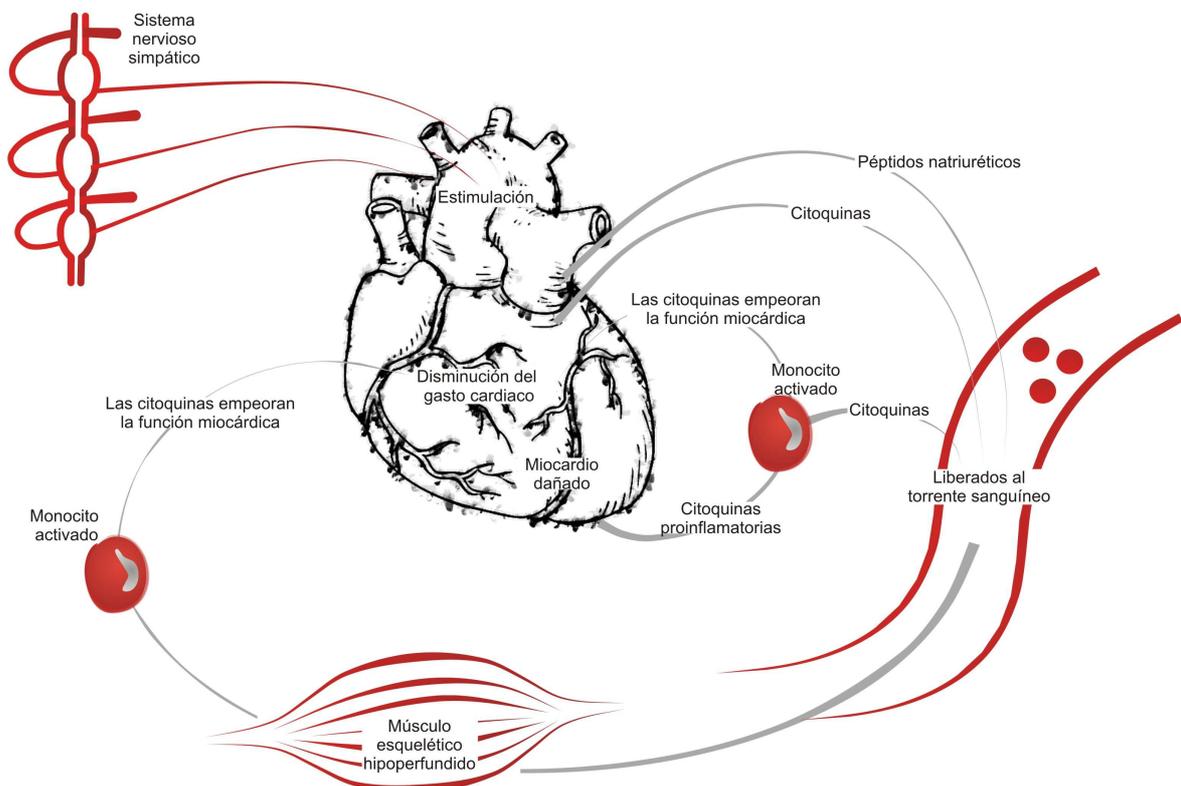


Figura 6: La hipótesis de las citoquinas en la insuficiencia cardiaca. Adaptado de Seta et al²⁵.

Otra sustancia ampliamente utilizada para reflejar los fenómenos inflamatorios es la proteína C reactiva (PCR), un

reactante de fase aguda inespecífico sintetizado por los hepatocitos en respuesta a niveles elevados de interleuquina-6²⁷. Los métodos tradicionales de medida de PCR detectan valores entre 3-5 mg/L, sin embargo para su uso en la estratificación del riesgo cardiovascular se precisan métodos de detección más exactos que detectan niveles por debajo de las cifras habituales (PCR ultrasensible).

La mayoría de los estudios realizados sobre PCR y enfermedad cardiovascular se han enfocado en el papel que juega como reflejo de la formación de placas de ateroma y su ruptura, así como sus conocidas consecuencias clínicas en el árbol vascular cerebral, cardíaco o periférico. Sin embargo, y a pesar del hecho de que en la arteriosclerosis participen mediadores inflamatorios, Scirica et al²⁸ barajan la posibilidad de que la PCR juegue un papel directo en la pared de los vasos sanguíneos y no sea un mero espectador de la respuesta inflamatoria. De hecho, se ha demostrado que esta proteína ejerce efectos adversos en el endotelio vascular por reducción del óxido nítrico liberado, aumento de la síntesis de endotelina-1 e inducción de la expresión de moléculas de adhesión endotelial²⁹. Estos hallazgos sugieren que la PCR podría ser una posible diana terapéutica en el futuro.

Además de su interés en la enfermedad arteriosclerótica, también se ha demostrado su valor predictivo en pacientes con insuficiencia cardíaca de cualquier etiología²⁹ asociándose especialmente a un aumento del riesgo de muerte súbita. No obstante, algunos trabajos reflejan que el uso de la PCR en insuficiencia cardíaca es más útil en aquellos pacientes de causa isquémica, con respecto al resto de las etiologías posibles³⁰, por lo que se precisan más estudios para aclarar su papel en esta patología.

Todos los estímulos inflamatorios junto con la activación del sistema inmune, del eje renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, así como el aumento de las catecolaminas circulantes conllevan un incremento en el estrés oxidativo³¹, que es la vía final común de todos los mecanismos reguladores. De hecho, se ha postulado que gran parte de los efectos deletéreos de la activación neurohormonal y en particular del incremento de las catecolaminas podría estar mediado por un aumento del estrés oxidativo^{32,33}.

Se sabe que la síntesis de radicales libres a nivel miocárdico puede ser impulsada por un gran número de estímulos, además de la exposición a citoquinas inflamatorias también contribuyen isquemia y reperfusión, angiotensina II, agonistas α -adrenérgicos, endotelina-1 y el estiramiento mecánico³⁴. Todos estos estímulos convergen en una amplificación de la respuesta inflamatoria y aumento de la producción de nuevos radicales libres (mediada por NADPH oxidasa y xantino oxidasa), lo que implica efectos directos sobre cardiomiocitos y fibroblastos³⁵.

En los fibroblastos se producen cambios en la producción de colágeno, fibronectina y metaloproteasas lo que puede ocasionar pérdida del equilibrio en las enzimas y componentes de la matriz extracelular, dando lugar a dilatación ventricular, remodelado miocárdico y deterioro de la función cardíaca³⁶. En el caso de los cardiomiocitos, estudios experimentales han demostrado que los radicales libres son responsables de los efectos perjudiciales que producen las citoquinas en el miocardio, desencadenando mecanismos de hipertrofia y apoptosis³⁷. Los más conocidos son el receptor del Fas y el del TNF, que son capaces de desencadenar el proceso apoptótico, aunque ésto no implique que la célula muera finalmente de manera programada. El hecho de que un cardiomiocito

entre o no en apoptosis depende del equilibrio que exista entre los factores implicados en el fenómeno apoptótico y las vías inhibitoras del proceso³⁸.

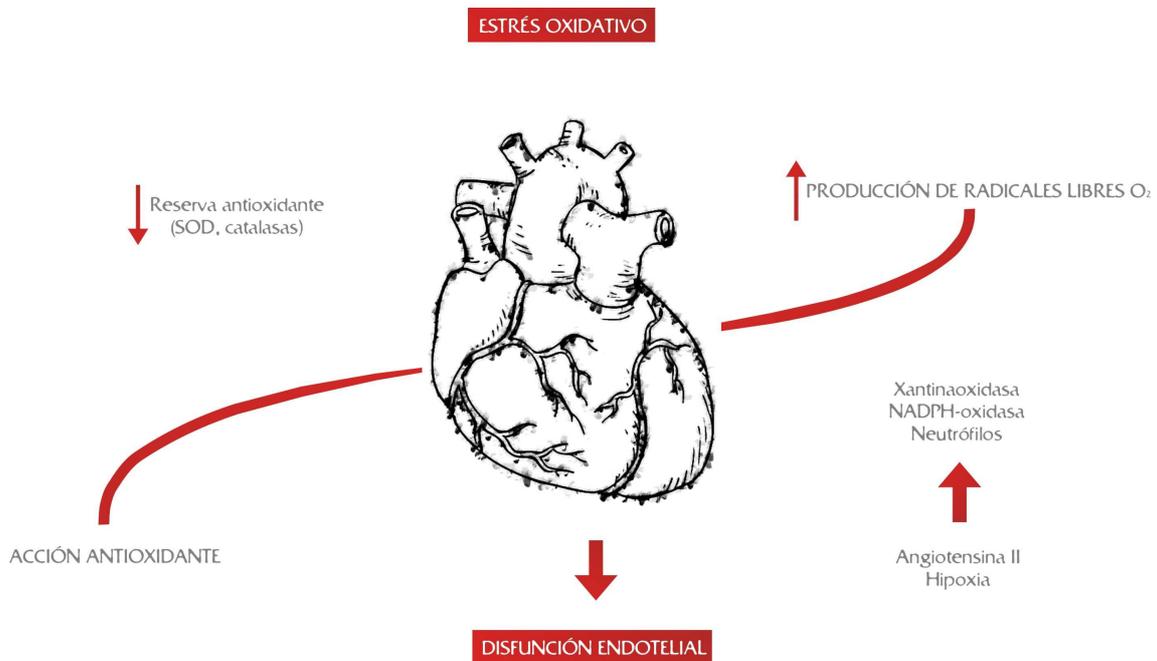


Figura 7: Aumento del estrés oxidativo en la insuficiencia cardíaca. En esta patología se produce un desequilibrio entre la actividad antioxidante y la formación de radicales libres. Adaptado de Roig³⁸.

En resumen, la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca es un proceso muy complejo en donde están implicados mecanismos hemodinámicos, neurohormonales, inflamatorios y moleculares dentro del propio cardiomiocito y de los vasos sanguíneos, y que engloba tanto a sistemas reguladores como contrarreguladores que se activan a la vez, dando lugar a respuestas muy eficaces en un primer momento, pero que desencadenan a la larga efectos perjudiciales que fomentan la progresión de la enfermedad y de los síntomas. A pesar del avance en el conocimiento de los procesos responsables de la evolución de la insuficiencia cardíaca en los

últimos años, y el desarrollo de fármacos encaminados a bloquear los efectos nocivos de esta respuesta en el organismo, aún quedan muchas incógnitas por resolver en cuanto al inicio, desarrollo y progresión de esta enfermedad.

1.2. LOS LÍPIDOS Y LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

1.2.1. METABOLISMO LIPOPROTEICO Y SU ROL EN LA ARTERIOSCLEROSIS.

Los lípidos, tanto el colesterol como los triglicéridos, son insolubles en plasma, por lo que circulan en la sangre transportados por lipoproteínas que los llevan a distintos tejidos para su almacenamiento, utilización como fuente energética, síntesis de hormonas esteroideas o formación de ácidos biliares. Las lipoproteínas tienen una parte proteica denominada apolipoproteína y una parte lipídica formada por colesterol esterificado o no esterificado, triglicéridos y fosfolípidos.

Hay 5 lipoproteínas principales, cada una de las cuales tiene una función específica: *Quilomicrones*, lipoproteínas de muy baja densidad (*VLDL*), lipoproteínas de densidad intermedia (*IDL*), lipoproteínas de baja densidad (*LDL*) y de alta densidad (*HDL*). Por su trascendencia como factores de riesgo cardiovasculares destacan la *LDL*, que transporta ésteres de colesterol y está asociada con la apolipoproteína B-100 (Apo B-100) y la *HDL*, la cuál también transporta colesterol esterificado y se asocia a numerosas apolipoproteínas (A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D y E). Las anomalías en el metabolismo de las lipoproteínas son un factor fundamental para el desarrollo de la arteriosclerosis.

Las lesiones ateromatosas resultan de un proceso inflamatorio crónico inducido por varias noxas no conocidas y que se desarrollan a lo largo de décadas. Se caracterizan por placas que aparecen en la capa íntima de arterias, especialmente grandes y medianas, que contienen lípidos, macrófagos cargados de lípidos, leucocitos, células de musculatura lisa y, en estadios más avanzados, tejido necrótico con calcificaciones y cristales de colesterol³⁹. Con el paso del tiempo, las lesiones pueden engrosar la pared y obstruir el flujo sanguíneo, limitando el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos y manifestándose clínicamente como dolor. Las placas también pueden romperse, provocando la formación de un trombo y una oclusión aguda del vaso, que según el territorio afecto se manifestará como un infarto agudo de miocardio o ictus.

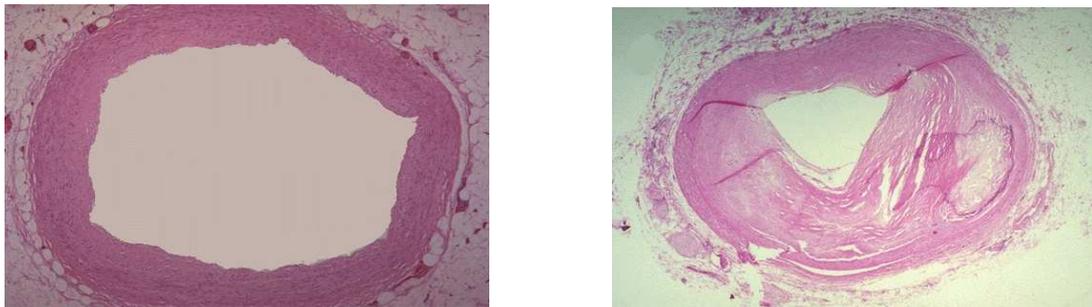


Figura 8: Arteria coronaria sin y con arteriosclerosis. Adaptado de Atherosclerosis and Trombosis index⁴⁰.

El depósito de colesterol es un hecho relevante en la ateromatosis desde las etapas más tempranas de su formación. Indudablemente, las concentraciones elevadas de colesterol LDL (c-LDL) en sangre son un factor de riesgo para que se desarrolle la placa de ateroma, al igual que los niveles bajos de colesterol HDL (c-HDL), que se asocian de forma inversa con el riesgo cardiovascular⁴¹.

El c-LDL repercute en la arteriosclerosis por varios mecanismos. Un hecho fundamental es la formación de células espumosas a partir

de macrófagos derivados de monocitos procedentes de la circulación sanguínea⁴². Para que esto ocurra las LDL deben estar modificadas (tiene especial trascendencia la glicación no enzimática de la apolipoproteína B-100, y sobre todo, la oxidación).

El papel de la oxidación de las lipoproteínas, en particular de las LDL, es fundamental en la génesis de la placa de ateroma, ya que crea partículas LDL modificadas, no reconocidas por los receptores de LDL normales sino por unos receptores especiales presentes en los macrófagos (scavenger)⁴³. Las LDL oxidadas se acumulan en el interior de los macrófagos que se encuentran en la pared vascular, que reciben el nombre de células espumosas. Estas células pueden romperse, liberando LDL oxidado, enzimas intracelulares y radicales libres que aumentan el daño de la pared vascular mediante la inducción de fenómenos apoptóticos.

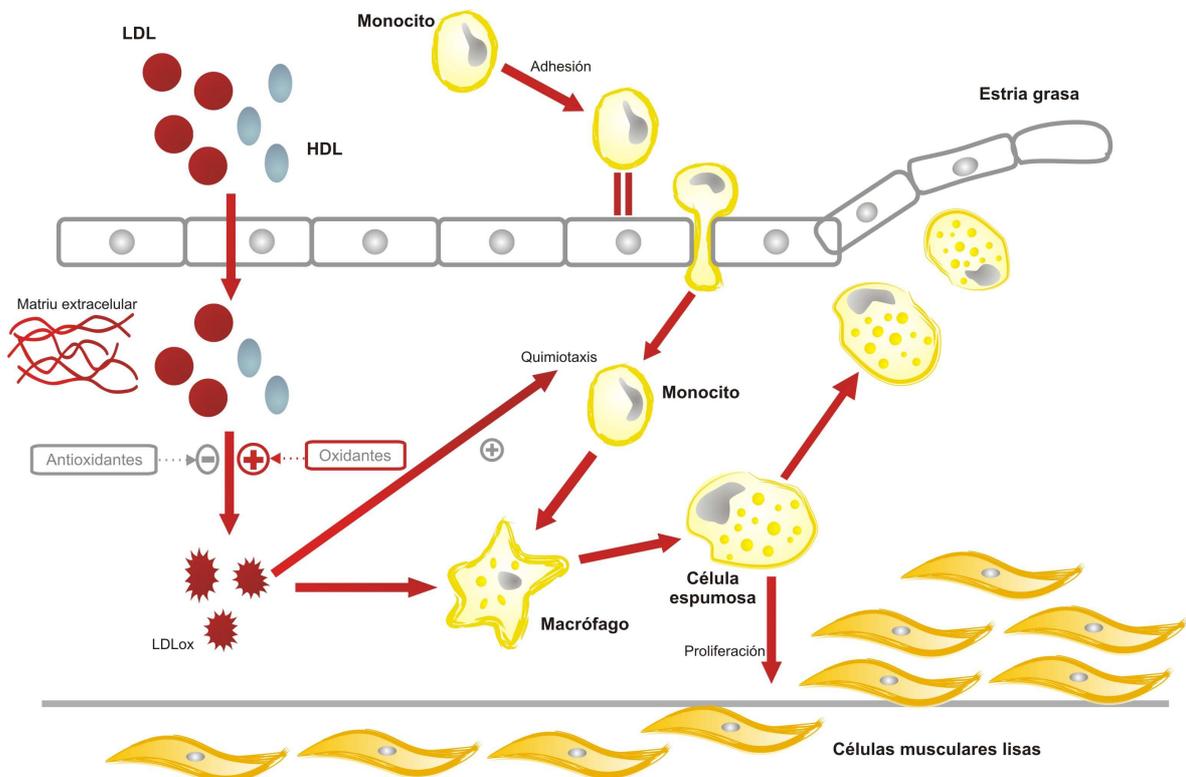


Figura 9: Fisiopatología de la lesión ateromatosa. Adaptado de Programa ACTUA⁴⁴

La oxidación de los lípidos determina también la formación de una serie de productos derivados que ejercen importantes acciones bioquímicas y están implicados en la disfunción endotelial, la respuesta inflamatoria, la agregación plaquetaria y la proliferación celular típicas del proceso arteriosclerótico^{45,46}.

Las partículas LDL son heterogéneas y se diferencian en su composición lipídica, densidad y tamaño. Los sujetos diabéticos no tienen cifras de LDL mayores que la población general, pero si tienen arteriosclerosis precoz, debido en parte a la mayor presencia de LDL pequeñas y densas⁴⁷ (es el denominado "Fenotipo B", en contraposición al "Fenotipo A", el cual presenta un predominio de partículas LDL grandes), con mayor susceptibilidad para la oxidación y por tanto, a la formación de placas de ateroma.

De hecho, la mayor presencia de LDL pequeñas y densas se ha asociado a un riesgo mayor de enfermedad coronaria independientemente de las cifras de LDL totales. Este fenotipo B se asocia también con el *síndrome de resistencia a la insulina*, que engloba mayores niveles de triglicéridos, VLDL y Apolipoproteína B, junto con HDL disminuido y características clínicas como obesidad central, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia⁴⁸.

Se ha observado que prácticamente todas las partículas lipoproteicas se oxidan, contribuyendo en mayor o menor medida a la formación de la placa de ateroma, aunque las que más tendencia tienen a la oxidación son las LDL pequeñas y densas y la lipoproteína a (Lp(a)). Esta última es una forma especializada de LDL, altamente aterogénica, que colabora con la formación de la placa mediante diversos mecanismos, como el reclutamiento de monocitos en la pared de los vasos, potenciando así la formación de células

espumosas⁴⁹, sus propiedades protrombóticas y el aumento de susceptibilidad del c-LDL a ser oxidado⁵⁰.

Por contra, el c-HDL tiene propiedades antiaterogénicas y efecto cardioprotector, no sólo por su papel en el transporte reverso del colesterol retirando el exceso de colesterol que se deposita en los vasos sanguíneos, sino por su efecto antioxidante, su papel protector frente a fenómenos trombóticos y por su contribución en el mantenimiento de la función endotelial⁵¹.

1.2.2. PAPEL DEL PERFIL LIPÍDICO COMO FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y DE INSUFICIENCIA CARDIACA.

La mayoría de los estudios realizados para analizar los *factores de riesgo* (es decir, aquéllas condiciones o características que aumentan la probabilidad de padecer una determinada enfermedad en un periodo de tiempo) de las enfermedades cardiovasculares han ido enfocados a la enfermedad coronaria. La epidemiología cardiovascular se caracteriza por tener una etiología multifactorial constituida por factores de riesgo de distinta importancia, que habitualmente se potencian y asocian entre sí.

Existen diversos criterios de clasificación de los factores de riesgo. Uno de los más utilizados los divide en *convencionales*, los cuales tienen una asociación demostrada con las enfermedades cardiovasculares mediante estudios prospectivos amplios y estudios de intervención, y *no convencionales* en el caso de que no se cumpla el criterio anterior. Por su interés clínico destaca también otro modelo que los diferencia entre *modificables* y *no modificables*, dependiendo

de si se puede o no intervenir terapéuticamente sobre ellos para disminuir el potencial de riesgo cardiovascular en la población.

Tabla 1: Factores de riesgo cardiovasculares. Adaptado de Programa ACTUA⁴⁴

Factores de riesgo cardiovascular	
CONVENCIONALES	
Modificables	No modificables
Exceso de c-LDL	Edad
Déficit de c-HDL	Sexo masculino
Hipertensión arterial	Menopausia
Tabaquismo	Historia familiar de isquemia
Diabetes mellitus	Prematura; hombres <55 años
Obesidad	Mujeres <65 años
Sedentarismo	Antecedentes de isquemia
NO CONVENCIONALES	
Hipertrigliceridemia	
Hipertrofia ventricular izquierda	
Factores trombogénicos	
Lipoproteína(a)	
Factores inflamatorios	
Infecciones	
Homocisteína	

La influencia de los lípidos en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares está ampliamente documentada en multitud de estudios. La hipercolesterolemia representa un factor patogénico indispensable en la enfermedad arteriosclerótica tanto cerebral, como cardíaca y periférica, y lo mismo ocurre con algunas de sus fracciones lipídicas, clasificadas en función de su densidad, que actualmente son la base del tratamiento de las dislipemias en la práctica clínica

habitual. Recientemente se han realizado estudios encaminados a demostrar a su vez si triglicéridos y apolipoproteínas tienen valor como factores de riesgo cardiovascular.

A. Colesterol total:

Los primeros estudios que valoraron este efecto analizaron la hipercolesterolemia como factor de riesgo de cardiopatía isquémica. En 1953 se describió la asociación entre la concentración de colesterol sérico y la mortalidad por enfermedad cardíaca en determinadas poblaciones⁵². Décadas más tarde esta observación se confirmó en el "*Multiple Risk Factor Intervention Trial*" (MRFIT), estudio de amplio tamaño muestral que demostró una relación fuerte, continua y gradual entre la colesterolemia y la enfermedad coronaria, de manera independiente a otros factores de riesgo y de la localización geográfica⁵³. Las conclusiones de este trabajo han sido validadas y completadas con varios estudios prospectivos y metaanálisis posteriores que han asociado el colesterol y la enfermedad coronaria en ambos sexos, para cualquier valor de presión arterial, en fumadores y no fumadores y de manera independiente al índice de masa corporal⁵⁴.

Del mismo modo, la reducción de las cifras de colesterol en sangre se ha relacionado con la disminución de la incidencia y la mortalidad por cardiopatía isquémica y por enfermedades cardiovasculares en general^{55,56}. Un metaanálisis de 38 estudios que valoraban colesterol en prevención cardiovascular primaria y secundaria determinó que por cada 10% de reducción en el colesterol sérico disminuía la mortalidad por cardiopatía isquémica un 15% y el riesgo de mortalidad total un 11%⁵⁷.

No obstante, la reducción en las cifras de colesterol tiene una repercusión distinta en la prevención de la patología cardiovascular dependiendo de la edad de los pacientes. Así, una reducción del 10% en las cifras de colesterol sérico produce una disminución del riesgo de enfermedad cardíaca del 50% en sujetos de 40 años, del 40% si los pacientes tienen 50 años, del 30% a los 60 años y del 20% a los 70 años⁵⁸.

B. c-LDL:

Casi 2/3 del colesterol total se encuentran en forma de c-LDL. Las LDL transportan el colesterol y lo entregan a los tejidos, por tanto, cuando hay un exceso de colesterol total, hay un aumento de entrega y éste se acumula en las paredes arteriales, iniciando así el proceso arteriosclerótico. Concentraciones elevadas de c-LDL han sido asociadas con un riesgo cardiovascular aumentado por multitud de estudios. Su utilidad clínica se basa en su uso como diana terapéutica tanto en la prevención primaria como secundaria y en la estratificación del riesgo⁵⁹. Las guías de tratamiento de las dislipemias recomiendan que en pacientes de alto riesgo el c-LDL se mantenga por debajo de 100 mg/dl, tanto en varones como en mujeres, y de manera opcional, por debajo de 70 mg/dl⁶⁰.

C. c-HDL:

Tiene un efecto cardioprotector, ya que interviene en el "transporte reverso del colesterol", que elimina el exceso de colesterol de las células de la pared arterial. Interviene, de igual modo, en fenómenos antioxidantes, previniendo también las trombosis, los procesos de coagulación e inflamatorios. Cifras bajas de c-HDL son más comunes en pacientes con cardiopatía prematura⁶¹ y en los que han presentado un infarto agudo de miocardio

comparados con sujetos sin cardiopatía de su misma edad⁶². Podrían ser de utilidad también, según datos del *Framingham Heart Study*, el uso del cociente entre el colesterol total (o c-LDL) y el c-HDL por tener mayor capacidad predictiva para cardiopatía isquémica que las determinaciones de colesterol total, c-HDL y c-LDL aisladas⁶³.

D. TRIGLICÉRIDOS:

El papel de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares ha sido muy debatido. En un reciente metaanálisis que agrupa varios estudios se concluyó que las cifras elevadas de triglicéridos en sangre se asociaban a un mayor riesgo de enfermedad coronaria⁶⁴. Otro trabajo prospectivo con un seguimiento de más de 10 años realizado en pacientes entre 26 y 45 años reveló que los triglicéridos están asociados con el riesgo de cardiopatía isquémica de manera independiente y que cambios en sus niveles séricos se relacionan con cambios en el riesgo cardiovascular⁶⁵. Además de su efecto directo, la hipertrigliceridemia se asocia con multitud de situaciones proaterogénicas, como a la disminución de las cifras de c-HDL⁶⁶, a un aumento en la resistencia insulínica, presencia de LDL pequeñas y densas y a un estado procoagulante.

E. LIPOPROTEÍNA a:

Los estudios realizados para demostrar si tiene un papel en el desarrollo de la enfermedad coronaria han arrojado resultados contradictorios. Por un lado, algunos trabajos sugieren que es un factor de riesgo independiente⁶⁷, pero otros no muestran asociación significativa. De igual manera, se han realizado estudios que intentan establecer el papel en enfermedad cerebrovascular⁶⁸, la reestenosis después de una angioplastia coronaria y la formación de la placa de

ateroma, aunque ninguno de ellos ha obtenido resultados concluyentes.

F. APOLIPOPROTEÍNAS:

Se ha sugerido que la medida de las apolipoproteínas podría ser de gran utilidad clínica como reflejo del número total de partículas aterogénicas (indicadas mediante la apolipoproteína B) y no aterogénicas (reflejadas por los valores de apolipoproteína A-I (ApoA-I))⁶⁹.

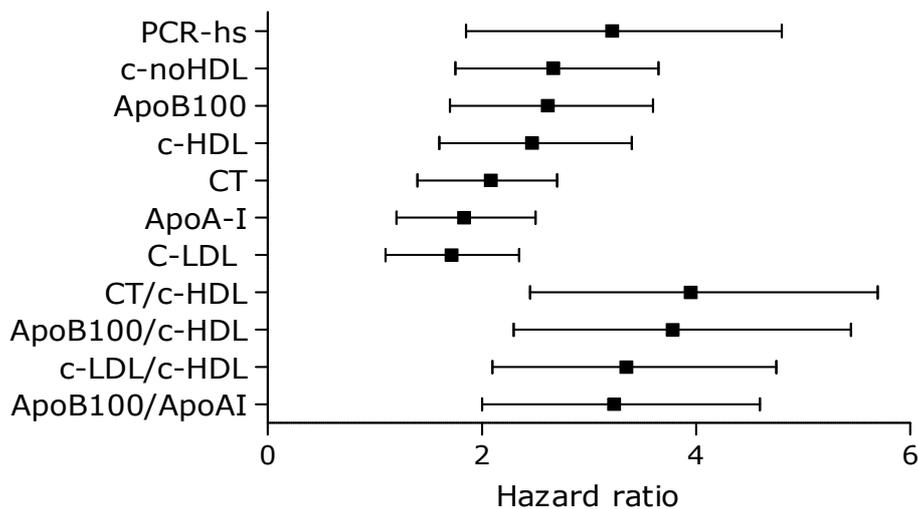


Figura 10: Valor predictivo de las diferentes fracciones lipídicas y cocientes para eventos cardiovasculares (ajustada por edad, IMC, tabaquismo, diabetes e hipertensión arterial). Adaptado de Ridker et al⁷⁰.

De hecho, hay varios estudios que las consideran más específicas que el c-LDL en su uso como marcadores del riesgo cardiovascular⁷¹. Los trabajos realizados han valorado el cociente ApoB/ApoA-I, especialmente su relación como predictor del infarto agudo de miocardio, revelando que permanece como marcador independiente después de su ajuste por edad, colesterol total y

triglicéridos⁷². Incluso hay datos que van a favor de que la capacidad predictiva del cociente ApoB/ApoA-I es independiente de la edad del paciente, al menos en el sexo masculino, en contra de otras fracciones lipídicas⁷³. A pesar de todos estos datos, aún se precisan más estudios para discernir el papel de las apolipoproteínas en la práctica clínica diaria.

La importancia del perfil lipídico en la insuficiencia cardiaca, independientemente de su papel en el desarrollo de la enfermedad isquémica coronaria, sin embargo, no está muy establecida, ya que los estudios son escasos y de resultados variables.

Por un lado, estudios experimentales realizados en modelos animales señalan que una dieta rica en colesterol se asocia con disfunción sistólica y diastólica en ausencia de cardiopatía isquémica⁷⁴. Los trabajos en humanos se han centrado especialmente en el papel de las fracciones lipídicas en el desarrollo del remodelado cardiaco^{75,76}. De hecho, se han correlacionado niveles elevados de colesterol total y bajos de c-HDL con mayor masa ventricular izquierda⁷⁷.

También se han estudiado las apolipoproteínas, demostrándose su estrecha relación con la función endotelial⁷⁸. Debido al vínculo entre la disfunción endotelial y la fisiopatogenia de la insuficiencia cardiaca, no es descabellado pensar que las apolipoproteínas podrían jugar un papel importante y directo en esta enfermedad.

Además, otros trabajos, como el de Ingelsson⁷⁹ han ido enfocados a la identificación de nuevos factores de riesgo metabólicos para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca. En él se construyeron dos modelos de análisis multivariante, incluyendo en uno a los pacientes con antecedentes personales de infarto agudo de miocardio, y excluyéndolo en el segundo modelo. Los factores de riesgo

identificados no variaron esencialmente tras eliminar los pacientes isquémicos.

Por otro lado, existen multitud de estudios en los que no se ha encontrado asociación entre el colesterol total y sus fracciones y la insuficiencia cardiaca sin cardiopatía isquémica asociada. Es cierto que esta conclusión se ha obtenido de estudios cuyo objetivo principal no era la valoración de los lípidos en esta patología⁸⁰, muchos de ellos con pequeño tamaño muestral o un ajuste inadecuado de los factores de riesgo y que son escasos los estudios diseñados para tal fin.

En un trabajo que valoraba el papel de determinadas fracciones lipídicas en la insuficiencia cardiaca y la cardiopatía isquémica no se encontró relación entre la aparición de nuevos casos de fallo cardiaco y los niveles de colesterol total, c-HDL y CT/c-HDL, mientras que se observó relación con la incidencia de cardiopatía isquémica⁸¹. Es más, algunos investigadores han observado diferencias significativas en los niveles de colesterol total y c-HDL en sujetos que han desarrollado insuficiencia cardiaca dependiendo de su etiología (isquémica o no isquémica)⁸².

Por tanto, debido a que la cardiopatía isquémica es una causa muy prevalente de insuficiencia cardiaca, y que la mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes isquémicos es muy difícil establecer cuales de los factores de riesgo se asocian a la probabilidad de padecer insuficiencia cardiaca de manera independiente de la enfermedad coronaria. No obstante, es evidente que el control de los factores de riesgo que contribuyen o se asocian con la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, entre los que tiene un papel destacado el control de la dislipemia, es el método

más eficaz de controlar el previsible aumento de la insuficiencia cardíaca en el futuro.

1.2.3. LA CONTROVERSIAS SOBRE EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

El papel de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (más conocidos como estatinas) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca ha sido intensamente estudiado en los últimos años. Numerosos trabajos han demostrado un efecto positivo en la enfermedad arteriosclerótica, que se traduce en un descenso en el número de los eventos isquémicos, tanto coronarios como cerebrales⁸³. Este beneficio se ha achacado a la capacidad de estos fármacos para bajar los niveles de colesterol en sangre, conocido factor de riesgo cardiovascular. Sin embargo, la reducción de los eventos ha sido observada incluso con tratamientos a muy corto plazo⁸⁴, por lo que se piensa que el beneficio de las estatinas no está solamente mediado por el descenso de las cifras de colesterol, y que existen otro tipo de efectos denominados pleiotrópicos⁸⁵, que incluyen una variedad de fenómenos antiinflamatorios, inmunomoduladores y antioxidantes.

Los primeras evidencias que apoyaron la posibilidad de que las estatinas fueran beneficiosas en los pacientes con insuficiencia cardíaca se obtuvieron de análisis post-hoc de ensayos clínicos randomizados⁸⁶ o de estudios prospectivos con pequeño tamaño muestral, fundamentalmente realizados con pacientes isquémicos. La mayoría de estos trabajos han observado mejoría de parámetros clínicos y bioquímicos en este tipo de pacientes cuando han sido tratados con estatinas.

Así, por ejemplo, se ha confirmado que las estatinas previenen el remodelado ventricular después de un infarto de miocardio⁸⁷ y mejoran la hipertrofia y fibrosis del ventrículo izquierdo⁸⁸. Igualmente, se ha hablado de propiedades antiarrítmicas⁸⁹ en estos fármacos, al observarse disminución de la prevalencia de fibrilación auricular, junto con modulación de la respuesta neurohormonal en la insuficiencia cardiaca.

La mejoría de otros factores de riesgo cardiovasculares (más allá de la hipercolesterolemia) también ha sido observada en los pacientes, en especial descensos moderados de tensión arterial en pacientes hipertensos⁹⁰ y disminución de aparición de nuevos casos de diabetes mellitus⁹¹. Sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes se han deducido de estudios donde se pone de manifiesto la mejoría de la función endotelial, incluso con regresión de arteriosclerosis aórtica⁹². Igualmente, se ha comprobado un aumento de la síntesis de óxido nítrico, disminución de los niveles de citoquinas⁹³, reducción de los valores de péptido natriurético cerebral (BNP) y LDL-oxidado⁹⁴ en los pacientes con insuficiencia cardiaca en tratamiento con estatinas.

Por otra parte, tan sólo hay algunos datos limitados que resultan de pequeños estudios en los que no se demuestran cambios en los biomarcadores de insuficiencia cardiaca (NT-proBNP, PCR ultrasensible, TNF- α ...) en grupos tratados y no tratados con estatinas⁹⁵.

Sin embargo, hay algunas teorías que ponen en duda los efectos positivos de estos fármacos, indicando que su uso es perjudicial para los pacientes. La mayoría de estas hipótesis se basan en que las estatinas disminuyen la síntesis de ubiquinona (coenzima Q10), compuesto esencial de la cadena respiratoria mitocondrial que

interviene en la síntesis de Adenosín-trifosfato (ATP). La coenzima Q10 tiene propiedades antioxidantes y una reducción en su síntesis mediada por las estatinas podría exacerbar el estrés oxidativo, empeorando así el curso de la enfermedad⁹⁶.

No obstante, la mayoría de los estudios avalan los efectos positivos que podrían tener estos medicamentos en los pacientes con insuficiencia cardiaca, aunque los ensayos enfocados en reducción de la mortalidad y en el número de hospitalizaciones han arrojado resultados contradictorios.

Por un lado, hay indicios de que las estatinas mejoran el pronóstico de la enfermedad independientemente de su etiología (isquémica o no) y de los niveles de colesterol basales. En pacientes con insuficiencia cardiaca diastólica⁹⁷ se ha demostrado mejoría de la supervivencia en pacientes que toman estatinas frente a los que no, aunque los estudios tenían pequeño tamaño muestral. Resultados similares se han obtenido en algunos trabajos que evalúan pacientes con miocardiopatía dilatada⁹⁸, en los cuales se demuestra mejoría de clase funcional y de la fracción de eyección.

Sin embargo, por el momento sólo hay 2 estudios centrados en el tratamiento con estatinas en insuficiencia cardiaca metodológicamente bien establecidos y con un importante número de sujetos incluidos. El primero de ellos ("*Controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure*":CORONA) es un ensayo clínico realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca de etiología isquémica y disfunción sistólica, que incluía a más de 5000 pacientes. Los resultados no demostraron que el tratamiento con rosuvastatina fuese superior a placebo en cuanto a reducción de mortalidad por cualquier causa, aunque si se redujo el número de hospitalizaciones por causa cardiovascular⁹⁹

El segundo estudio (*"Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'insufficienza cardiaca": GISSI-HF trial*), incluyó pacientes con insuficiencia cardiaca de cualquier etiología y fracción de eyección que presentaban clase funcional II-IV (según escala de la *New York Heart Association o NYHA*). El ensayo reclutó 4574 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a placebo o rosuvastatina. No se obtuvieron diferencias en cuanto a mortalidad total, riesgo de muerte ni reingreso por problemas cardiacos entre ambos grupos, concluyendo que la rosuvastatina no altera el curso de la enfermedad¹⁰⁰. Sin embargo, y aunque no hubo diferencias en cuanto a eventos clínicos, ambos estudios mejoraron los parámetros bioquímicos como la PCR y los niveles de c-LDL en los grupos de pacientes tratados con estatinas, demostrando así las propiedades antiinflamatorias de estas drogas y añadiendo aún más controversia, si cabe, al rol de la inflamación en la fisiopatología de la enfermedad.

Por tanto, y a la vista de estos datos, por el momento no se puede recomendar el uso de estatinas en la insuficiencia cardiaca más allá de lo que indican las guías de práctica clínica de las dislipemias, tanto americanas como europeas. El uso de estatinas en insuficiencia cardiaca diastólica o en pacientes que no tengan diabetes mellitus es especialmente cuestionado, y deberán realizarse nuevos estudios que aclaren los datos obtenidos hasta ahora.

1.2.4. EL PERFIL LIPÍDICO Y SU VALOR COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN INSUFICIENCIA CARDIACA.

Numerosos estudios han arrojado datos controvertidos con respecto a factores de riesgo clásicos para enfermedades cardiovasculares en los pacientes con insuficiencia cardiaca

establecida. Por ejemplo, los pacientes con un índice de masa corporal más elevado, es decir, los más obesos, sobreviven más que aquéllos con menor peso^{101,102}, a pesar de que la obesidad es un importante factor de riesgo cardiovascular. Otros trabajos otorgan mayor influencia a la distribución de la grasa, presentando un peor pronóstico los pacientes con obesidad central independientemente del índice de masa corporal¹⁰³. Incluso se han correlacionado marcadores de mal pronóstico, como el BNP, con el índice de masa corporal, obteniéndose asociación inversa; hay mayores niveles de BNP conforme disminuye el peso de los pacientes¹⁰⁴.

Otros factores de riesgo como el tabaquismo¹⁰⁵ y la hipertensión arterial¹⁰⁶ también presentan un comportamiento inesperado en su relación con la insuficiencia cardiaca. En el caso de la hipertensión arterial, se ha objetivado que los pacientes con mayor presión arterial sistólica¹⁰⁷ sobreviven más, y que la hipotensión arterial tiene un efecto deletéreo en el pronóstico de esta enfermedad.

Todos estos hallazgos sustentan un fenómeno conocido como "paradoja epidemiológica" que no es exclusivo de la insuficiencia cardiaca, sino que se ha observado en otro tipo de enfermedades crónicas y agudas severas.

El perfil lipídico tampoco escapa a este comportamiento inesperado. A pesar del innegable papel que juega la hipercolesterolemia en la génesis, desarrollo y pronóstico de la enfermedad arteriosclerótica, no está claro su papel en la insuficiencia cardiaca establecida. La lógica dice que un perfil lipídico adverso para la cardiopatía isquémica debería ser también perjudicial para los pacientes con insuficiencia cardiaca, pero algunos trabajos han demostrado exactamente lo contrario.

Los primeros estudios que exploraron dicho papel se realizaron hace una década y mostraron que las cifras de colesterol total presentaban un valor como marcador pronóstico de la enfermedad, es decir, a cifras más bajas, mayor mortalidad¹⁰⁸. Posteriormente, no sólo se confirmó la utilidad del colesterol como determinante de la evolución de la enfermedad¹⁰⁹, sino que se correlacionaron niveles más bajos con otros factores conocidos de mal pronóstico tales como cifras disminuidas de sodio y albúmina, empeoramiento de la función renal, peor fracción de eyección o clase funcional más avanzada¹¹⁰. No obstante, los resultados fueron variables y no todos los estudios demostraron el valor del colesterol como factor pronóstico independiente¹¹¹.

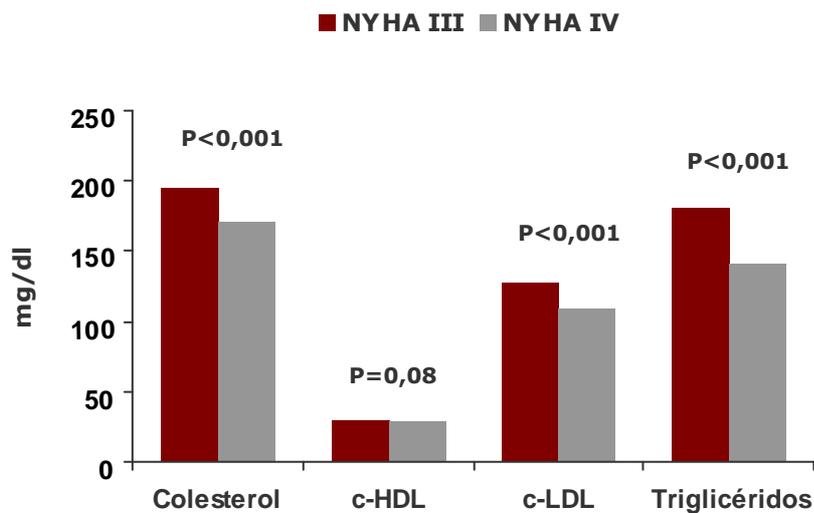


Figura 11: Concentraciones medias de lípidos y lipoproteínas en 1.134 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. Adaptado de Horwich et al¹¹⁰.

Las diferencias entre los perfiles lipídicos dependiendo de la etiología de la insuficiencia cardiaca han sido, sin embargo, escasamente estudiadas y los resultados obtenidos tampoco han sido concluyentes. Por un lado, hay trabajos que asocian concentraciones

elevadas de colesterol total con peor pronóstico en el caso de pacientes con insuficiencia cardiaca de etiología isquémica, y con mejor evolución si la causa no es isquémica, aunque presentan pequeño tamaño muestral¹¹². Otros, por el contrario, no hallan diferencias entre el pronóstico de los pacientes dependiendo de la etiología, y asocian mala evolución a las cifras de colesterol disminuidas, incluso en pacientes isquémicos¹¹³.

Además, estudios más recientes no sólo valoran el papel del colesterol total, sino de otras fracciones lipídicas como la apolipoproteína A-I. Sus cifras bajas en suero se han asociado igualmente con mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca no isquémica¹¹⁴.

Estos hallazgos, como ya se ha dicho, se observan también en otras enfermedades crónicas como el cáncer¹¹⁵ o la insuficiencia renal en estadio avanzado¹¹⁶. Del mismo modo, también se ha visto un peor pronóstico en pacientes con patologías agudas severas (sepsis¹¹⁷, traumatismo grave, fallo multiorgánico¹¹⁸...) e hipocolesterolemia. En general, cualquier paciente hospitalizado¹¹⁹ con cifras de colesterol bajas tiene peor evolución que otro con cifras normales, independientemente de la causa de ingreso.

Para justificar estos datos se han formulado varias hipótesis. Por un lado, la insuficiencia cardiaca, como enfermedad crónica, supone un estado de gran demanda metabólica, y niveles de colesterol bajos podrían constituir una reserva energética escasa para afrontar dicha situación. De este modo, las cifras descendidas de colesterol serían un marcador de malnutrición consecuencia del avance de la enfermedad. Es más, el colesterol podría ser un índice de severidad de la misma, proporcionar información de su curso y se podrían relacionar con la clase funcional. Apoyando esta teoría hay

datos extraídos de un estudio realizado por Araujo¹²⁰ en el que se asocian indicadores nutricionales como los niveles de prealbúmina con las cifras de colesterol total, independientemente de la etiología de la insuficiencia cardiaca, aunque es cierto que en el estudio no se incluyeron pacientes con clase funcional avanzada.

Salvo este trabajo no existen muchos más encaminados expresamente a relacionar lípidos y otros datos nutricionales en insuficiencia cardiaca, aunque si encontramos algunos en otras patologías crónicas. Así, en un estudio realizado en pacientes con una edad mayor de 80 años hospitalizados por cualquier causa se concluyó que los valores de colesterol total, HDL y LDL podrían considerarse marcadores de malnutrición y se encontraban íntimamente relacionados con los niveles de prealbúmina¹²¹. También en pacientes sépticos o en el postoperatorio de una cirugía ortopédica se ha apreciado relación de las cifras de colesterol total con otros indicadores del estado nutricional como albúmina, proteínas totales, transferrina y proteína ligadora de retinol (RBP)¹²².

Por otro lado hay otras hipótesis que otorgan a las lipoproteínas un rol importante en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca, presentando un papel que excede el de un mero espectador. Existen evidencias de que las lipoproteínas tienen la capacidad de regular la respuesta inmunológica e inflamatoria¹²³ presente en cuadros sépticos y otras enfermedades, entre las que podría estar la insuficiencia cardiaca. Esta patología es un síndrome crónico y progresivo caracterizado por alteraciones neurohormonales donde la inflamación juega un papel importante. Desde principios de los años noventa se han realizado investigaciones que corroboran el aumento de citoquinas inflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6 entre otras) en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, especialmente en las clases funcionales más avanzadas y su relación con la "caquexia"

presente en los estadios finales de la enfermedad^{25,124}. Estos marcadores se relacionan con el pronóstico de los pacientes, de una manera independiente a otros factores predictores conocidos, siendo mayor la mortalidad en los enfermos con niveles altos de TNF- α , IL-6 y receptores solubles de TNF¹²⁵.

Algunos investigadores han sugerido que en los pacientes con insuficiencia cardiaca y por tanto con edema intestinal hay elevadas concentraciones de endotoxinas bacterianas, que son en parte responsables de la activación del sistema inmune, ya que inducen la producción de citoquinas inflamatorias¹²⁶. En esta situación, similar a la que se produce en otras patologías como la sepsis y la cirrosis hepática, las concentraciones bajas de lipoproteínas se relacionan con los niveles elevados de citoquinas, y suponen un reflejo del aumento de la inflamación. Unos niveles elevados de lipoproteínas se han relacionado, por otra parte, con una mejor respuesta del organismo al aumento de las endotoxinas bacterianas, y por tanto con un mejor pronóstico.

Por tanto, y según esta teoría, las cifras de colesterol total y lipoproteínas, que se solicitan rutinariamente en los pacientes con patología cardiovascular, podrían constituir un predictor de supervivencia en este tipo de pacientes.

Indudablemente aún quedan muchas interrogantes acerca del papel que juegan los lípidos en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca y su relación con indicadores nutricionales e inflamatorios. Si el colesterol descendido es el reflejo de la malnutrición proteico-calórica presente en etapas terminales de la enfermedad, o por el contrario, si está asociado a parámetros inflamatorios como las citoquinas séricas, debe ser aclarado por futuros estudios que determinen simultáneamente los dos tipos de parámetros.



*HIPÓTESIS DE TRABAJO
Y OBJETIVOS*

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El papel de los lípidos en la génesis y progresión de la enfermedad arteriosclerótica ha sido ampliamente estudiado. Se sabe que la hipercolesterolemia es un importante factor de riesgo cardiovascular y que sus niveles elevados se relacionan con mayor mortalidad y morbilidad en pacientes con cardiopatía isquémica.

Sin embargo, la relación de la insuficiencia cardiaca y los factores clásicos de riesgo cardiovascular es paradójica. Así por ejemplo algunos estudios sugieren que una tensión arterial elevada, los niveles altos de colesterol y la obesidad se asocian con mejor pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca establecida.

En el caso concreto de los lípidos hay varios estudios que asocian mal pronóstico a los pacientes que tienen fracciones lipídicas disminuidas, del mismo modo que ocurre en otras patologías agudas o crónicas (sepsis, artritis inflamatorias...). No está claro, sin embargo si los niveles bajos de colesterol se deben a un aumento de la inflamación o a un estado nutricional deteriorado.

Teniendo en cuenta todo lo dicho anteriormente planteamos un estudio que pretende valorar la relación del colesterol total, sus fracciones lipídicas, los triglicéridos y las apolipoproteínas con parámetros hemodinámicos, clínicos, analíticos y evolutivos de los pacientes con insuficiencia cardiaca.

De esta manera, se establece como **HIPÓTESIS NULA (Ho)**:
Los niveles plasmáticos del colesterol total y resto de parámetros del

perfil lipídico por debajo de un punto de corte, que será establecido mediante curva ROC, en pacientes con insuficiencia cardiaca NO se relacionan con una evolución desfavorable.

2.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- **Principal:** Valorar si los niveles de colesterol total y del resto de parámetros lipídicos en el ingreso hospitalario son predictores de mala evolución, medida mediante mortalidad por cualquier causa y reingresos por reagudización de insuficiencia cardiaca, tras un seguimiento mínimo de 12 meses.

- **Secundarios:**
 1. Describir las características basales de una cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca.
 2. Determinar si existen diferencias en el perfil lipídico de los pacientes dependiendo de la etiología de la insuficiencia cardiaca (isquémica/no isquémica) y del tipo de disfunción (sistólica/diastólica).
 3. Valorar la relación de los parámetros lipídicos con otros marcadores pronósticos como el fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).
 4. Explorar la correlación del colesterol total y las fracciones lipídicas con parámetros nutricionales como prealbúmina y RBP.
 5. Estudiar la relación de los lípidos con citoquinas inflamatorias (TNF- α y IL-6).
 6. Describir la evolución de los parámetros estudiados a los 12 meses de seguimiento.



MATERIALES Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y METODOS

3.1. POBLACIÓN Y ÁMBITO

Los pacientes se reclutaron en el Servicio de Medicina Interna B del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla entre Octubre de 2005 y Marzo de 2008. Se recogieron todos los pacientes ingresados por reagudización de insuficiencia cardiaca o debut de la enfermedad, de manera consecutiva, de ambos sexos y sin limitación de edad que cumpliesen los criterios de inclusión.

Las revisiones se realizaron en las Consultas Externas del Servicio de Medicina Interna B o en el propio domicilio de los pacientes.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.

Los *criterios de inclusión* fueron:

- Pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca que cumplieron los Criterios de Framingham modificados, de cualquier edad, sexo y etiología, con disfunción cardiaca (sistólica o diastólica) demostrada mediante ecocardiografía.

Los *criterios de exclusión* fueron:

- Pacientes que fallecieron en el ingreso hospitalario.
- Artritis inflamatorias.
- Hepatopatías de cualquier causa.

- Neoplasias.
- Insuficiencia renal en diálisis.
- No aceptación para participar en el estudio.

No se excluyeron los pacientes con diabetes mellitus, aunque es conocido que esta enfermedad altera el perfil lipídico. La diabetes mellitus es muy prevalente entre la población que padece insuficiencia cardíaca, ya que habitualmente los pacientes que presentan esta enfermedad tienen edad avanzada y además la diabetes mellitus es un conocido factor de riesgo cardiovascular, por lo que la exclusión de los pacientes diabéticos supondría un sesgo de selección importante en el estudio. Sin embargo, se tuvo en cuenta el padecer o no diabetes mellitus en el análisis estadístico del trabajo.

3.3. TAMAÑO MUESTRAL.

Para calcular el tamaño muestral se realizó inicialmente un estudio preliminar con 20 pacientes que fueron seguidos durante 6 meses. Se utilizaron las medias de los niveles de colesterol total en el grupo de supervivientes y de no supervivientes, que fueron 176 mg/dl y 153 mg/dl respectivamente. Calculando su diferencia (23 mg/dl) con el programa nQuery Advisor se observó que se necesitaban 54 pacientes en cada grupo para una potencia del 80% y un nivel de significación α de 0,05. Por tanto el número total de pacientes a incluir en el estudio sería 108.

3.4. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se diseñó un estudio observacional longitudinal prospectivo.

El estudio se llevó a cabo en 2 fases, la primera realizada dentro del ingreso hospitalario (es decir, con la enfermedad en fase descompensada) y consistía en la recogida de datos demográficos y clínicos, extracción de analítica y realización de ecocardiografía (siempre que el paciente no tuviese una realizada en los 6 meses previos o en este tiempo hubiera habido eventos isquémicos). Posteriormente se llevaba a cabo una revisión de los pacientes de manera ambulatoria, con su patología en fase compensada, a los 12 meses del alta hospitalaria, extrayéndose nuevas analíticas y realizando una revisión clínica.



Figura 12: Cronograma del protocolo de estudio.

La cohorte estaba compuesta por 124 pacientes que se siguieron un mínimo de 12 meses. Al realizar el análisis se establecieron 2 grupos, un grupo con los pacientes que habían sobrevivido al final del seguimiento y otro con los pacientes que habían fallecido.

3.5. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Todos los pacientes incluidos recibieron una hoja de información acerca del estudio y firmaron un consentimiento informado (Anexos 2 y 3). El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Virgen Macarena.

3.6. RECOGIDA DE DATOS.

Los pacientes fueron reclutados mientras estaban ingresados en el Servicio de Medicina Interna. Si aceptaban la participación en el estudio firmaban el consentimiento informado y se iniciaba la recogida en un *Cuaderno de Datos*, que mantenía la confidencialidad en todo momento. Cada paciente fue identificado con un número consecutivo del 1 al 124, y en ningún caso se añadieron datos personales.

Los datos se recogieron en 3 momentos temporales: a la inclusión, durante la revisión y en el momento de la finalización del estudio.

3.6.1 DATOS RECOGIDOS EN LA INCLUSIÓN

Las variables recogidas fueron las siguientes:

Variables cualitativas:

1. Sexo: dicotómica que toma como valores Hombre/Mujer.

2. Antecedentes personales.

- Tabaquismo: dicotómica con 2 categorías:
Fumador: Actual o exfumador en los 6 meses previos.
No fumador: Exfumador desde hace más de 6 meses o nunca ha fumado.
- Hipertensión arterial: Variable dicotómica con las siguientes categorías:
Si: Historia previa de esta patología con o sin tratamiento o cifras repetidas de TA>140/90 mmHg durante el ingreso (sin medicación que lo justifique).
No: No cumple los criterios anteriores.
- Diabetes mellitus: variable dicotómica con las categorías:
Si: pacientes diagnosticados en tratamiento con dieta, antidiabéticos orales o insulina y aquellos que durante su estancia en el hospital presentaron glucemia en ayunas >126 mg/dl en al menos 2 determinaciones, y tras estabilización clínica.
No: no cumple los criterios anteriores.
- Dislipemia: Variable dicotómica con las siguientes categorías:
Si: Pacientes con antecedentes previos, en tratamiento dietético o con hipolipemiantes.
No: no cumple los criterios anteriores.
- Fibrilación auricular: Variable dicotómica con las siguientes categorías.
Si: fibrilación auricular paroxística o crónica, previa o actual.

No: no cumple los criterios anteriores.

- Cardiopatía isquémica: variable dicotómica con las siguientes categorías:

Si: pacientes que habían presentado infartos de miocardio y episodios de angor previos, con hallazgos electrocardiográficos compatibles.

No: no cumple los criterios anteriores.

- Enfermedad cerebro-vascular: variable dicotómica con las siguientes categorías:

Si: pacientes con antecedentes de accidentes isquémicos transitorios o accidentes vasculares cerebrales.

No: no cumple los criterios anteriores.

- Arteriopatía periférica: variable dicotómica con las siguientes categorías:

Si: pacientes con clínica de claudicación intermitente, exploración física compatible con obstrucción arterial (frialdad de miembros inferiores, ausencia de pulsos...) y pruebas de imagen compatibles con este proceso.

No: no cumple los criterios anteriores

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: variable dicotómica con las siguientes categorías:

Si: pacientes con prueba espirométrica compatible (FEV1 menor del 80% del valor teórico y FVC menor del 70% en valor absoluto) o aquéllos que presentaban criterios clínicos de bronquitis crónica junto con el antecedente de hábito tabáquico importante.

No: no cumple los criterios anteriores

- Anemia: variable dicotómica cuyas categorías vienen definidas según criterios de la OMS:

Si: Pacientes con Hemoglobina <13 g/dL en los varones y <12 g/dL en las mujeres.

No: no cumple los criterios de la OMS.

- Insuficiencia renal: variable dicotómica con las siguientes categorías:

Si: Pacientes con Índice de Cockcroft menor de 60 ml/min/1,73 m²

No: No cumple los criterios anteriores.

3. Tratamiento al ingreso: Se recoge si el paciente estaba tomando en el momento del ingreso (y al menos durante un mes previamente) antagonistas del calcio, diuréticos, espironolactona, IECA, Bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA-II), betabloqueantes, digoxina, nitritos, antiagregantes, anticoagulantes orales y estatinas. Cada fármaco se considera una variable dicotómica, con las categorías Si/No.

4. Clase funcional (según clasificación de *New York Heart Association*) previa al ingreso: Escala cualitativa ordinal de valoración de la disnea en pacientes con insuficiencia cardiaca:

NYHA I: asintomáticos con la actividad física habitual.

NYHA II: limitación moderada con la actividad física habitual (presentando disnea, cansancio, palpitaciones o angina).

NYHA III: limitación física marcada con mínimos esfuerzos. En reposo no presentan sintomatología.

NYHA IV: incapacidad para cualquier actividad. Presentan sintomatología en reposo.

5. Etiología de la insuficiencia cardiaca: variable policotómica con 4 categorías. Para determinar la causa predominante se valoraron datos derivados de los antecedentes personales de los pacientes y de pruebas complementarias como ecocardiografía, gammagrafía de perfusión miocárdica y coronariografía.

- Hipertensiva: secundaria a hipertensión arterial. Se considera en aquellos pacientes con antecedentes de hipertensión arterial y criterios ecocardiográficos de cardiopatía hipertensiva (alteración de la relajación, hipertrofia ventricular izquierda...)
- Valvular: secundaria a valvulopatías clínicamente significativas, tanto izquierdas como derechas, independientemente de que hayan precisado o no sustitución valvular. Se excluyó la insuficiencia mitral funcional presente en la miocardiopatía dilatada.
- Isquémica: secundaria a cardiopatía isquémica. Se incluyó a todos los pacientes con angor, infartos agudos de miocardio previos o lesiones coronarias objetivadas mediante cateterismo cardiaco, junto con datos ecocardiográficos concordantes.
- Otras: incluyó al resto de etiologías: miocardiopatía hipertrófica, cor pulmonale, miocardiopatía dilatada idiopática...

6. Tipo de disfunción cardiaca: variable dicotómica definida según los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología.

Disfunción sistólica: Fracción de eyección (FE) < 45%

Función sistólica preservada: Fracción de eyección \geq 45%.

Variables cuantitativas:

1. Edad: variable cuantitativa continua expresada en años completos desde el nacimiento del paciente hasta el momento de la inclusión del estudio.

2. Peso: Medido el mismo día de las extracciones analíticas en la planta de hospitalización, con una báscula electrónica, de lectura digital, con el paciente descalzo y con el pijama de hospitalización. Se registró en kilogramos, con un decimal. Si el paciente no podía levantarse de la cama se estimaba el peso de manera indirecta mediante la fórmula de Behnke (Anexo 3)

3. Talla: Medida con un tallímetro, en bipedestación, con el paciente descalzo y en posición erguida. En el caso de que las condiciones del paciente impidieran su medición, se realizaba la medición en la cama con una cinta métrica flexible. Su valor se expresó en metros con 2 decimales.

4. Índice de masa corporal (IMC): resultado del peso en kilogramos dividido por la talla en metros al cuadrado (kg/m^2).

5. Ecuación de Cockcroft: cálculo del aclaramiento de creatinina en mL/min (Anexo 2) teniendo en cuenta la edad del paciente, las cifras de creatinina y el peso.
6. Datos analíticos: según técnicas estándar del laboratorio del Hospital se determinaron los siguientes parámetros (con los valores de referencia y unidades indicados):
 - Hemoglobina: 12-17,5 g/dL.
 - Hematocrito: 36-54%.
 - Creatinina: 0,70-1,40 mg/dL.
 - Ferritina: 30-350 ng/mL.
 - Deshidrogenasa láctica (LDH): 230-460 U/L
 - Sodio: 135-145 mEq/L
 - Potasio: 3,5-5,0 mEq/L
 - Bilirrubina: 0,0-1,0 mg/dL

También se determinaron otros parámetros (según los métodos analíticos expuestos en el siguiente apartado), cuyos valores de referencia y unidades fueron:

- Colesterol total: < 200 mg/dl.
- Triglicéridos: <150 mg/dl.
- c-HDL: > 35 mg/dl.
- c-LDL: < 160 mg/dl.
- c-VLDL: < 40 mg/dl.
- Apo A-I: 115-210 mg/dl.
- Apo B-100: 55-135 mg/dl.
- Lipoproteína a: <30 mg/dl.
- PCR ultrasensible: < 3mg/L.
- Prealbúmina: > 18 mg/dl.

- RBP: > 3 mg/dl.
- IL-6: 1,56-100 pg/ml.
- TNF- α : 7,8-500 pg/ml.
- NT-proBNP: Negativo <300 pg/ml.
Positivo >10000 pg/ml.
Zona gris: < 50 años: positivo >450 pg/ml.
50-75 años: positivo >900 pg/ml.
> 75 años: positivo >1800 pg/ml.

7. Datos ecocardiográficos: Según ecocardiografía transtorácica con doppler realizada en el ingreso o durante los 6 meses previos, siempre que el paciente no hubiese tenido ningún evento coronario en dicho periodo. Se recogieron los siguientes parámetros:

- Fracción de eyección: expresada en porcentaje.
- Grosor del tabique interventricular (TIV): en milímetros.
- Grosor de la pared posterior (PP): en milímetros.
- Tamaño de la aurícula izquierda (AI): en milímetros.

3.6.2. DATOS RECOGIDOS EN LA REVISIÓN.

Se recogieron las siguientes variables:

Variables cualitativas:

1. Tratamiento al año: incluye los mismos fármacos registrados al ingreso.
2. Clase funcional al año: manteniendo los mismos parámetros y categorías que en la inclusión.

Variables cuantitativas:

1. Peso: Medido en la consulta externa donde se realizó la revisión, con la misma báscula electrónica y en las mismas condiciones que en la inclusión.
2. Índice de masa corporal.
3. Ecuación de Cockcroft.
4. Datos analíticos: Se realizó una nueva extracción analítica y se determinaron los mismos parámetros que en la analítica de la inclusión.

3.6.3. DATOS RECOGIDOS EN LA FINALIZACIÓN.***Variables cualitativas:***

1. Mortalidad total: variable dicotómica definida por el fallecimiento del paciente por cualquier causa y en cualquier momento del seguimiento.
2. Evento combinado: variable dicotómica que se define por muerte por cualquier causa y/o hospitalización debida a reagudización por insuficiencia cardiaca durante el seguimiento.
3. Causa de muerte: Se divide en 3 categorías:
 - Por insuficiencia cardiaca.

- Por otras causas.
- Por causa desconocida.

Variables cuantitativas:

1. Tiempo de supervivencia: variable cuantitativa discreta definida por el número de meses completos transcurridos desde la inclusión hasta la muerte del paciente.
2. Tiempo libre de evento combinado: variable cuantitativa discreta definida por el número de meses transcurridos desde la inclusión hasta el fallecimiento del paciente o su primer reingreso por insuficiencia cardiaca.

3.7. OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS Y TÉCNICAS ANALÍTICAS.

3.7.1. EXTRACCIÓN DE LAS MUESTRAS.

Las muestras analíticas se obtuvieron de los pacientes tras 12 horas de ayuno, tanto en el momento de la inclusión como en la revisión, con objeto de no alterar los niveles de triglicéridos, que están aumentados en el plasma postprandrial.

Se obtuvieron 3 ml de sangre en EDTA - K³ en tubos modelo Vacuette® para el hemograma y 17 ml repartidos en 2 tubos Vacutainer® SSTII Advance para el perfil bioquímico general, el

estudio del hierro y la obtención del suero utilizado en la determinación del perfil lipídico completo, PCR ultrasensible, marcadores nutricionales e inflamatorios. Para la obtención del suero se dejó reposar la muestra tras la extracción (para la correcta retracción del coágulo) y posteriormente se centrifugó a 3000 rpm en la *Centrífuga Beckman Model TJ-6* durante 15 minutos.

Después de la centrifugación se obtuvo suero que fue almacenado en 4 alícuotas de 1 ml y conservado en un congelador a -80°C , hasta que se procedió a su análisis.

3.7.2. TÉCNICAS ANALÍTICAS.

- *PERFIL DE RIESGO VASCULAR:*

Realizado en el *Laboratorio de Riesgo Cardiovascular* del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Virgen Macarena.

Para realizar correctamente la determinación se procedió a la separación de las lipoproteínas en función de su densidad mediante ultracentrifugación a 40.000 rpm y 15° durante 18 horas (método recomendado por la *Lipid Research Clinic*¹²⁷). De esta manera se consigue una capa cremosa superior (que corresponde a VLDL) la cual se aspira y se separa del resto de la muestra. La parte separada se homogeneiza y se utiliza para la determinación de LDL y HDL por métodos directos.

Para la determinación de los parámetros lipídicos se utilizaron diferentes técnicas analíticas. El colesterol total y los triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos y colorimétricos (Roche).

Para el c-HDL, c-LDL y c-VLDL se usaron técnicas colorimétricas. Los niveles de Apo A-I, Apo B-100 y Lp(a) se determinaron mediante inmunturbidimetría.

- PCR ULTRASENSIBLE:

Su determinación se realiza por inmunonefelometría, técnica que cuantifica la concentración de una proteína en una muestra a través de la intensidad de la luz dispersada en ella. Para ello se usan anticuerpos monoclonales dirigidos contra PCR humana, que forman agregados y dispersan la luz incidente. La intensidad de la luz dispersada dependerá de la concentración de PCR en la muestra.

- NT-proBNP:

Se utilizó un test de inmunoensayo tipo Sandwich por electroquimioluminiscencia (ECLIA) con los sistemas Roche/Hitachi cobas e. El sistema de detección se basa en 2 anticuerpos policlonales dirigidos contra los aminoácidos 1-21 y 39-50 del NT-proBNP, que participan en la reacción quimioluminiscente. De esta reacción se libera energía en forma de luz visible y su emisión se relaciona con la concentración del NT-proBNP refiriéndola a soluciones con concentraciones conocidas.

- PREALBÚMINA Y RBP:

Las proteínas contenidas en el suero humano reaccionan inmunoquímicamente con anticuerpos específicos formando inmunocomplejos, los cuales pueden dispersar un rayo de luz incidente dentro de una reacción inmunoquímica. La intensidad de la luz dispersada depende de la concentración de la proteína investigada

en la muestra. La valoración se hace por comparación con un estándar de concentración fija.

- IL-6 Y TNF- α :

Sus concentraciones se detectaron mediante inmunoensayo enzimático tipo Sandwich, cuya fluorescencia emitida es directamente proporcional a la concentración de citoquina presente en la muestra. El protocolo fue automatizado en el equipo robótico Triturus de la empresa Grifols.

3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se elaboró una base de datos con los resultados obtenidos para realizar el análisis estadístico. Previamente al análisis se comprobó si las variables seguían o no una distribución normal mediante los test de Kolgomorov-Smirnov y Shapiro-Wilk.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes y fueron comparadas mediante tablas de contingencia usando el test de Chi cuadrado, o el test no paramétrico de Fisher, si no seguían una distribución normal.

Para las variables cuantitativas normales se utilizó el test t de Student, o el test no paramétrico de Mann-Whitney en caso de que no cumplieran condiciones de normalidad. Para explorar la relación existente entre determinados parámetros del perfil lipídico con las variables nutricionales e inflamatorias recogidas en el estudio (cuantitativas continuas) se realizaron correlaciones lineales.

El grado de asociación entre las variables de distribución normal se valoró mediante análisis paramétrico con el coeficiente de correlación de Pearson, mientras que en el caso de las variables no normales se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

Para realizar el análisis de la supervivencia se establecieron previamente los puntos de corte de cada parámetro a evaluar (perfil lipídico) utilizando curvas ROC. Con el punto de corte que presentó mayor especificidad y sensibilidad se dividió la muestra en 2 grupos (por encima y por debajo del valor obtenido), y se realizó el análisis mediante el método de Kaplan-Meier usando el estadístico log rank.

Aquellas variables con mayor significación estadística y relevancia clínica se introdujeron en un modelo multivariante de regresión de Cox ajustado para mortalidad total y evento combinado (reingresos por insuficiencia cardíaca y/o mortalidad por cualquier causa).

En todos los test aplicados se consideró el mínimo nivel de significación $p < 0.05$.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete de software estadístico SPSS versión 15.0 para Windows, con la licencia de la Universidad de Sevilla.

3.9. CONFLICTOS DE INTERESES.

No se declaran.



RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS DATOS.

4.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES DE LA POBLACIÓN.

Se incluyeron un total de 124 pacientes en el estudio, de los cuales fueron excluidos 14. De ellos, 5 porque fallecieron en el ingreso, 4 por desarrollar durante su estancia hospitalaria artritis gotosa y otros 5 por presentar cuadros infecciosos de cualquier tipo. De este modo, el número final de pacientes que se incluyeron en el estudio y lo terminaron fue de 110.

Una vez completado el seguimiento se dividió la cohorte en 2 grupos, el primero incluía a los pacientes que continuaban vivos en el momento en que se terminó el estudio, y el segundo englobaba a los que habían fallecido en algún momento del seguimiento:

- Vivos: n=70 (63.6%)
- Exitus: n=40 (36.4%)

Las características antropométricas de la cohorte completa y de ambos grupos (supervivientes/no supervivientes) se muestran en la tabla 2. La comorbilidad de la población del estudio está reflejada en la tabla 3. En la tabla 4 se expone el tratamiento que realizaban en el momento de inclusión en el estudio.

La edad media de los pacientes del estudio fue de $74,1 \pm 7,8$ años, sin apreciarse diferencias entre la edad de los que sobrevivían o fallecían. La cohorte estaba compuesta por un 46,3% de varones y el

índice de masa corporal rozaba la obesidad ($29,2 \pm 6,3 \text{ kg/m}^2$). Los pacientes que sobrevivieron al seguimiento presentaban un IMC significativamente más elevado que los que fallecieron ($31,5 \text{ kg/m}^2$ vs. $26,5 \text{ kg/m}^2$; $p=0,007$).

Tabla 2: Características antropométricas y demográficas de los pacientes.

	Total	Supervivientes	No supervivientes
Edad (años)	$74,1 \pm 7,8$	$73,5 \pm 7,1$	$74,8 \pm 8,7$
Varones (%)*	51 (46,3)	26 (37,1)	25 (62,5)
IMC (kg/m^2)**	$29,2 \pm 6,3$	$31,5 \pm 6,4$	$26,5 \pm 5,9$

Los datos están expresados en media \pm desviación estándar y en frecuencia absoluta (porcentaje).

* $p<0,05$, ** $p<0,01$.

Tabla 3: Comorbilidad de la población incluida en el estudio.

	Total	Supervivientes	No supervivientes
Tabaquismo	46 (41,8)	28 (40,0)	18 (45,0)
HTA**	91 (82,7)	65 (92,8)	26 (65,0)
Diabetes Mellitus	63 (57,2)	43 (61,4)	20 (50,0)
Dislipemia*	43 (39,0)	33 (47,1)	10 (25,0)
Fibrilación auricular	68 (61,8)	43 (61,4)	25 (62,5)
Cardiopatía isquémica	40 (36,6)	27 (38,6)	13 (32,5)
Arteriopatía periférica	10 (9,0)	4 (5,7)	6 (15,0)
Accidente vascular cerebral	14 (13,0)	7 (10,0)	7 (17,5)
EPOC	29 (26,3)	17 (24,3)	12 (30,0)
Anemia*	56 (50,9)	30 (42,8)	26 (65,0)

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

En cuanto a factores de riesgo cardiovascular, en la población había una gran proporción de hipertensos (82,7%), diabéticos (57,2%) y dislipémicos (39%). Algo más del 40% eran fumadores activos o habían fumado en el pasado. La incidencia de enfermedad cardiovascular establecida, como cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y enfermedad cerebro-vascular fue del 36,6%, 9% y 13% respectivamente. La mitad de los pacientes estudiados presentaban anemia, patología muy prevalente en enfermos con insuficiencia cardiaca. Los pacientes que no sobrevivieron en el seguimiento presentaban más anemia que los que sobrevivieron y una menor proporción de hipertensión arterial y dislipemia.

Tabla 4: Tratamiento de los pacientes en el momento de inclusión.

	Total	Supervivientes	No supervivientes
Diuréticos*	72 (65,4)	41 (60,3)	31 (79,5)
IECA	48 (44,8)	28 (41,2)	20 (71,4)
ARA-II	20 (18,7)	14 (20,6)	6 (15,4)
Espironolactona*	24 (22,4)	11 (16,2)	13 (33,3)
Calcioantagonistas	29 (27,1)	22 (32,3)	7 (17,9)
Betabloqueantes	32 (29,1)	24 (35,3)	8 (20,5)
Antiagregantes	46 (41,8)	31 (45,6)	15 (38,5)
Anticoagulantes orales*	36 (33,0)	17 (24,6)	19 (47,5)
Estatinas*	23 (21,9)	19 (28,3)	4 (10,5)
Nitritos	24 (22,4)	17 (24,6)	7 (17,9)
Digoxina*	32 (29,9)	15 (22,0)	17 (43,6)

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

* $p < 0,05$.

Con respecto a los tratamientos previos al ingreso índice, los más utilizados fueron los diuréticos (65,4%) seguidos de los IECA (44,8%) y los antiagregantes (41,8%). La proporción de pacientes en tratamiento con ARA-II (18,7%) y β -bloqueantes (29,1%) era sustancialmente menor. El 21,9% de los pacientes estaban tratados con estatinas.

En la tabla 5 se muestran las diferentes etiologías de la insuficiencia cardiaca en la cohorte completa, así como en los que sobreviven y fallecen en el seguimiento. La etiología más frecuente fue la cardiopatía hipertensiva (33,6%), seguida por las valvulopatías (25,4%) y la cardiopatía isquémica (23,6%). Sólo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la supervivencia en el grupo de pacientes con cardiopatía hipertensiva (OR 0,34, IC 95% 0,13-0,85; $p=0,019$).

Tabla 5: Etiología de la insuficiencia cardiaca en los pacientes del estudio.

	Total	Supervivientes	No supervivientes
Hipertensiva.*	37 (33,6)	29 (41,4)	8 (20)
Isquémica.	26 (23,6)	13 (18,6)	13 (32,5)
Valvular.	28 (25,4)	15 (21,4)	13 (32,5)
Otras.	19 (17,4)	13 (18,6)	6 (15)

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

* $p<0,05$.

También se valoró el tipo de disfunción que presentaba la población del estudio (tabla 6). Casi dos tercios de los pacientes tenían una fracción de eyección mayor o igual del 45%, en contra del

36,4% de los pacientes que presentaban disfunción sistólica. No se apreciaron diferencias entre ambos grupos con respecto a la mortalidad.

Tabla 6: Tipo de disfunción presente en los pacientes del estudio.

	Total	Supervivientes	No supervivientes
FEVI < 45%	40 (36,4)	23 (32,8)	17 (42,5)
FEVI ≥ 45%	70 (63,6)	47 (67,2)	23 (57,5)

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

La clase de la NYHA se consideró según la situación funcional que presentaban los pacientes un mes antes del ingreso. El 25,4% de los pacientes tenían una clase funcional I, el 40% estaban en clase II, el 30,9% en clase III y sólo un 3,7% de los pacientes permanecían en clase IV. Para facilitar el análisis estadístico se agruparon los pacientes en 2 grupos: NYHA I-II y NYHA III-IV. Los resultados de dicho análisis se muestran en la tabla 7. Se observó que la mortalidad era significativamente mayor en los pacientes que tenían una clase funcional basal avanzada (OR 4,87, IC 95% 2,08-11,38; $p < 0,0001$).

Tabla 7: Clase funcional (según NYHA) de los pacientes del estudio.

	Total	Supervivientes	No supervivientes
NYHA I-II	72 (65,4)	55 (78,6)	17 (42,5)
NYHA III-IV	38 (34,6)	15 (21,4)	23 (57,5)

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

4.1.2. DATOS ANALÍTICOS BASALES DE LA POBLACIÓN.

Los hallazgos de laboratorio más relevantes tanto en la población total como en los pacientes que fallecen y sobreviven durante el seguimiento se expresan en la tabla 8.

En el grupo de los no supervivientes había cifras de hemoglobina y hematocrito más bajas (11,3 g/L vs. 12,2 g/L; $p=0,07$ y 34,2 % vs. 36,8; $p=0,06$), aunque no se llegaba a alcanzar la significación estadística entre ambos grupos. Por el contrario, los niveles de creatinina y NT-proBNP eran más altos en los que fallecieron (1,3 mg/dl vs. 1,0 mg/dl; $p=0,001$ y 5348 $\mu\text{g/ml}$ vs. 2748; $p<0,0001$ respectivamente).

Tabla 8: Datos analíticos básicos de la población al ingreso.

	Total	Supervivientes	No supervivientes	P
Hemoglobina (g/dl)	11,9 \pm 2,0	12,2 \pm 2,0	11,3 \pm 2,2	0,07
Hematocrito (%)	36,0 \pm 5,9	36,8 \pm 6,0	34,2 \pm 7,0	0,06
Creatinina (mg/dl)	1,2 \pm 0,7	1,0 \pm 0,5	1,3 \pm 0,6	0,001
Cockcroft (ml/min/1,73 m ²)	67,2 \pm 33,2	79,0 \pm 34,2	51,3 \pm 24,8	<0,0001
Sodio (mEq/L)	137,2 \pm 4,7	137,8 \pm 4,2	136,7 \pm 4,8	0,63
Potasio (mEq/L)	4,6 \pm 0,6	4,5 \pm 0,7	4,6 \pm 0,7	0,09
Bilirrubina (mg/dl)	0,8 \pm 0,5	0,8 \pm 0,6	1,0 \pm 0,5	0,005
LDH (U/L)	466,5 \pm 130,2	449,1 \pm 120,7	488,3 \pm 146,2	0,32
NT-proBNP ($\mu\text{g/ml}$)	3828,9 \pm 6003,6	2748,4 \pm 5510,4	5348,1 \pm 5857,5	<0,0001

Los datos están expresados en media \pm desviación estándar.

Tabla 9: Perfil lipídico de los pacientes del estudio.

	Total	Supervivientes	No supervivientes	p
Colesterol total (mg/dl)	168,6 ± 43,7	174,9 ± 43,3	156,8 ± 43,8	0,03
c-LDL (mg/dl)	107,2 ± 34,2	110,7 ± 34,4	99,6 ± 33,8	0,08
c-HDL (mg/dl)	34,3 ± 3,8	33,9 ± 11,3	35,6 ± 10,3	0,18
c-VLDL (mg/dl)	18,7 ± 11,8	22,4 ± 11,6	12,5 ± 8,6	<0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	127,8 ± 60,5	146,5 ± 63,8	96,5 ± 41,2	<0,0001
Apo A-I (mg/dl)	123,2 ± 26,2	124,2 ± 27,1	121,5 ± 25,2	0,64
Apo B-100 (mg/dl)	91,9 ± 28,2	95,2 ± 28,7	84,5 ± 26,7	0,01
Lp(a) (mg/dl)	17,7 ± 19,1	18,8 ± 21,3	15,6 ± 15,0	0,67

Los datos están expresados en media ± desviación estándar.

En cuanto al perfil lipídico, expuesto en la tabla 9, los valores de colesterol total, triglicéridos, c-VLDL y Apo B-100 estaban significativamente más elevados en los pacientes que sobrevivían. No se observaban diferencias en cuanto a las cifras de c-HDL, c-LDL Apo A-I y Lp(a).

Con respecto a los parámetros nutricionales estudiados (tabla 10), no se apreciaron diferencias entre los pacientes que fallecieron y sobrevivieron en cuanto a los valores de ferritina, prealbúmina y RBP. Sin embargo, tanto IL-6 (9,7 μ g/ml vs. 5,7; $p=0,004$) como TNF- α (3,2 μ g/ml vs. 2,4; $p=0,02$) estaban mucho más elevadas en el grupo de los pacientes que fallecieron. No hubo diferencias en ambos grupos con respecto a los valores de PCR ultrasensible.

Tabla 10: Perfil nutricional e inflamatorio de los pacientes del estudio.

	Total	Supervivientes	No supervivientes	p
Ferritina (pg/ml)	105,4 ± 122,5	107,3 ± 118,7	103,1 ± 131,1	0,81
Prealbúmina (mg/dl)	17,5 ± 6,4	17,3 ± 5,8	16,1 ± 6,7	0,14
RBP (mg/dl)	3,8 ± 1,8	3,7 ± 1,6	3,6 ± 1,9	0,51
IL-6 (pg/dl)	7,2 ± 12,1	5,7 ± 8,6	9,7 ± 16,2	0,004
TNF-α (pg/dl)	2,7 ± 1,5	2,4 ± 1,4	3,2 ± 1,5	0,02
PCR (mg/L)	18,8 ± 26,5	23,0 ± 33,0	15,6 ± 14,9	0,97

Los datos están expresados en media ± desviación estándar.

4.1.3. DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS DE LA POBLACIÓN.

Los pacientes que sobrevivieron presentaban una fracción de eyección mayor (54% vs. 46,6%) y un menor tamaño de aurícula izquierda (46,3 mm vs. 50,2 mm), aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. Los datos ecocardiográficos completos se exponen en la tabla 11.

Tabla 11: Datos ecocardiográficos de los pacientes del estudio.

	Total	Supervivientes	No supervivientes
Fracción de eyección (%) ^a	51,5 (35,5-60,0)	54,0 (35,0-62,0)	46,6 (36,7-55,7)
Aurícula izquierda (mm) ^b	47,9 ± 9,3	46,3 ± 9,9	50,2 ± 7,9
Tabique interventricular (mm) ^b	13,0 ± 2,8	13,4 ± 2,8	12,4 ± 2,7
Pared posterior (mm) ^b	12,7 ± 2,8	13,1 ± 2,8	12,1 ± 2,6

^a Los datos están expresados en mediana (rango intercuartil).

^b Los datos están expresados en media ± desviación estándar.

4.2. DIFERENCIAS ENTRE EL PERFIL LIPÍDICO DE LOS PACIENTES DEPENDIENDO DE LA ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD Y DEL TIPO DE DISFUNCIÓN.

4.2.1. VALORACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO SEGÚN LA ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

A continuación se exploraron las diferencias entre los niveles de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de los pacientes dependiendo de la etiología de la insuficiencia cardiaca. Para ello se dividió la cohorte en 2 grupos, el primero con los enfermos que presentaban etiología isquémica (n=28), para la que la hipercolesterolemia es un conocido factor de riesgo. El segundo grupo estaba formado por el resto de las etiologías (no isquémicos, n=82). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 12.

En los pacientes de etiología isquémica no se observaban diferencias estadísticamente significativas entre los perfiles lipídicos de los pacientes que fallecieron y sobrevivieron al final del seguimiento.

Sin embargo, los pacientes de etiología no isquémica (Tabla 13), más numerosos, seguían un patrón similar al de la cohorte completa, obteniéndose diferencias entre supervivientes y no supervivientes en cuanto a valores de colesterol total (173,1 mg/dl vs 148,9 mg/dl), c-LDL (109,6 mg/dl vs 92,3 mg/dl), c-VLDL (12,1 mg/dl vs 8,7 mg/dl), triglicéridos (149,7 mg/dl vs 91,4 mg/dl) y Apo B-100 (93,8 mg/dl vs 78,8 mg/dl).

Así mismo, también se apreciaron diferencias entre los pacientes fallecidos: aquéllos que padecían insuficiencia cardiaca de causa

isquémica presentaban niveles lipídicos más elevados que los fallecidos con insuficiencia cardiaca no isquémica, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 12: Perfil lipídico basal de los pacientes con insuficiencia cardiaca de etiología isquémica.

	Total	Supervivientes	No supervivientes	p
Colesterol total (mg/dl)	178,9 ± 51,6	183,3 ± 56,5	173,5 ± 46,9	0,60
c-LDL (mg/dl)	116,7 ± 39,1	118,1 ± 41,6	115,2 ± 37,8	0,80
c-HDL (mg/dl)	36,2 ± 12,1	36,1 ± 14,9	36,3 ± 8,5	0,50
c-VLDL (mg/dl)	17,6 ± 8,6	19,7 ± 8,7	15,8 ± 8,0	0,10
Triglicéridos (mg/dl)	119,9 ± 42,8	130,5 ± 43,9	107,7 ± 39,7	0,20
Apo A-I (mg/dl)	126,2 ± 26,5	125,6 ± 34,4	127,0 ± 13,9	0,90
Apo B-100 (mg/dl)	100,5 ± 30,4	104,0 ± 32,9	96,5 ± 27,9	0,50
Lp(A) (mg/dl)	20,5 ± 23,5	26,6 ± 27,4	13,4 ± 16,1	0,06

Los datos están expresados en media ± desviación estándar.

Tabla 13: Perfil lipídico basal de los pacientes con insuficiencia cardiaca de etiología no isquémica.

	Total	Supervivientes	No supervivientes	p
Colesterol total (mg/dl)	165,1 ± 40,9	173,1 ± 38,9	148,9 ± 39,0	0,01
c-LDL (mg/dl)	103,9 ± 31,9	109,6 ± 32,0	92,3 ± 28,9	0,02
c-HDL (mg/dl)	33,7 ± 10,4	32,9 ± 10,0	35,1 ± 11,1	0,28
c-VLDL (mg/dl)	19,1 ± 12,3	12,1 ± 1,6	8,7 ± 1,7	0,000
Triglicéridos (mg/dl)	130,5 ± 65,5	149,7 ± 67,0	91,4 ± 40,8	0,000
Apo A-I (mg/dl)	122,1 ± 26,2	123,6 ± 25,1	119,0 ± 28,6	0,48
Apo B-100 (mg/dl)	88,9 ± 27,0	93,8 ± 27,2	78,8 ± 24,1	0,01
Lp(a) (mg/dl)	16,6 ± 17,4	16,4 ± 18,8	17,2 ± 14,7	0,50

Los datos están expresados en media ± desviación estándar.

4.2.2. VALORACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO SEGÚN EL TIPO DE DISFUNCIÓN CARDIACA.

En cuanto al tipo de disfunción, se distribuyeron los pacientes en 2 grupos, dependiendo de si presentaban disfunción sistólica (FE <45%) o por el contrario tenían una insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada (FE ≥45%).

Había 40 pacientes que tenían disfunción sistólica y 70 con función sistólica preservada. Entre los pacientes con disfunción sistólica no se apreciaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros del perfil lipídico entre los que sobrevivieron o fallecieron. Sin embargo, en aquéllos con función sistólica preservada se encontraron resultados similares a los de etiología no isquémica, obteniéndose valores significativamente más elevados de colesterol total, c-LDL, triglicéridos, c-VLDL y Apo B-100 en los pacientes que sobrevivían al seguimiento.

Tabla 14: Perfil lipídico basal de los pacientes con insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica.

	Total	Supervivientes	No supervivientes	P
Colesterol total (mg/dl)	169,8 ± 41,2	172,2 ± 41,3	169,3 ± 42,7	0,83
c-LDL (mg/dl)	109,1 ± 31,8	109,8 ± 30,9	110,7 ± 34,7	0,93
c-HDL (mg/dl)	36,2 ± 12,7	35,7 ± 15,3	36,4 ± 8,1	0,34
c-VLDL (mg/dl)	16,7 ± 8,1	18,7 ± 7,1	14,5 ± 8,8	0,10
Triglicéridos (mg/dl)	115,0 ± 40,5	124,0 ± 37,2	105,6 ± 43,7	0,15
Apo A-I (mg/dl)	126,1 ± 27,1	126,2 ± 33,3	126,3 ± 15,1	0,98
Apo B-100 (mg/dl)	91,5 ± 29,9	92,3 ± 33,7	93,1 ± 26,1	0,93
Lp(a) (mg/dl)	18,7 ± 21,3	23,9 ± 24,4	12,1 ± 14,3	0,06

Los datos están expresados en media ± desviación estándar.

Tabla 15: Perfil lipídico basal de los pacientes con insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada.

	Total	Supervivientes	No supervivientes	p
Colesterol total (mg/dl)	167,8 ± 45,3	176,9 ± 44,2	147,7 ± 41,4	0,01
c-LDL (mg/dl)	105,6 ± 35,6	112,3 ± 35,9	91,7 ± 30,6	0,02
c-HDL (mg/dl)	33,5 ± 9,5	32,6 ± 8,5	34,8 ± 11,6	0,37
c-VLDL (mg/dl)	19,9 ± 12,9	24,2 ± 12,8	11,3 ± 8,2	<0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	135,3 ± 68,9	157,8 ± 70,0	90,2 ± 37,9	<0,0001
Apo A-I (mg/dl)	121,9 ± 25,7	123,0 ± 23,8	118,1 ± 30,1	0,46
Apo B-100 (mg/dl)	91,3 ± 27,3	97,9 ± 26,2	78,3 ± 25,3	0,002
Lp(a) (mg/dl)	17,0 ± 17,9	16,1 ± 19,2	18,8 ± 15,2	0,38

Los datos están expresados en media ± desviación estándar.

4.3. RELACIÓN ENTRE EL PERFIL LIPÍDICO Y EL GRADO DE NUTRICIÓN E INFLAMACIÓN.

4.3.1. CORRELACIONES DE LOS PARÁMETROS NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS CON COLESTEROL TOTAL Y TRIGLICÉRIDOS.

Para explorar la relación entre los marcadores inflamatorios y nutricionales y determinados parámetros del perfil lipídico se eligió el colesterol total y los triglicéridos. Se tomaron los niveles de colesterol total por ser éste un marcador clásico del estado nutricional utilizado frecuentemente en la práctica clínica diaria. Se analizó también la relación con los niveles de triglicéridos debido a que sus valores pueden modificarse en pacientes obesos y diabéticos, y ambas condiciones estaban ampliamente representadas en la población del estudio.

En la tabla 16 se aprecian los resultados obtenidos del análisis univariante entre la variable colesterol total y algunas variables cuantitativas del estudio.

Tabla 16: Correlación lineal de las variables cuantitativas con colesterol total

Variables	Coefficiente de correlación	p
Edad (años)	0,003	0,97
IMC (kg/m ²)	0,128	0,19
Hemoglobina (g/dl)	0,223	0,019
Creatinina (mg/dl)	-0,191	0,046
Cockroft (ml/min/1,73 m ²)	0,149	0,128
Fracción de eyección (%)	-0,018	0,86
NT-proBNP (pg/ml)	-0,215	0,027
PCR (mg/L)	-0,084	0,387
IL-6 (pg/dl)	-0,227	0,018
TNF- α (pg/dl)	-0,151	0,118
Ferritina (pg/ml)	0,034	0,736
Prealbúmina (mg/dl)	0,425	<0,0001
RBP (mg/dl)	0,349	<0,0001
Tiempo de supervivencia (meses)	0,251	0,008
Tiempo libre de eventos (meses)	0,136	0,156

Coefficiente de correlación Pearson (r) obtenido en variables edad y fracción de eyección.

Coefficiente de correlación Spearman (Rho) obtenido en el resto de las variables.

Se encontró una correlación directa entre los niveles de colesterol total y los valores de hemoglobina, prealbúmina (Figura 13) y RBP (Figura 14), es decir, sus cifras aumentaban proporcionalmente al ascenso de los valores de colesterol. De igual manera, se encontró una correlación de signo positivo entre los meses de supervivencia y las cifras de colesterol total.

También hubo correlaciones de signo negativo con los niveles de creatinina, NT-proBNP e IL-6, que fue el único parámetro inflamatorio que alcanzó una relación estadísticamente significativa con el colesterol.

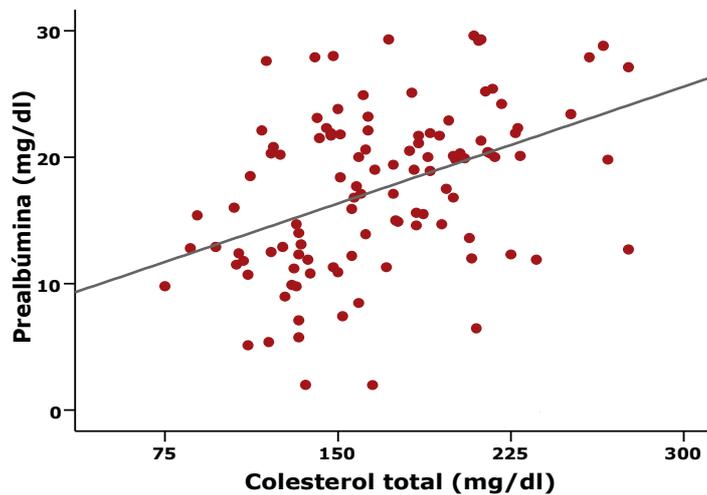


Figura 13: Diagrama de dispersión de las variables colesterol y prealbúmina (Rho 0,425; $p < 0,0001$).

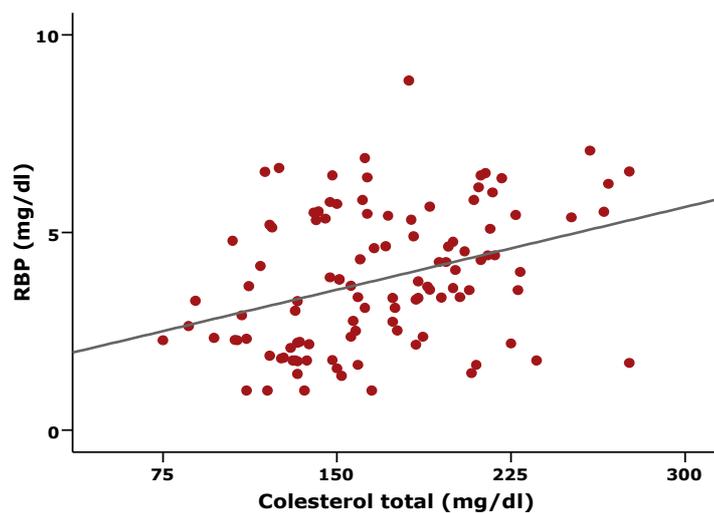


Figura 14: Diagrama de dispersión de las variables colesterol y RBP (Rho 0,349; $p < 0,0001$).

En el caso de los triglicéridos, se observó una correlación directa con las cifras de índice de masa corporal (Figura 15), al igual que con el índice de Cockcroft, los niveles de prealbúmina y RBP. Al igual que en el caso del colesterol, también se apreció un mayor tiempo de supervivencia en los pacientes con niveles mayores de triglicéridos, aunque no hubo relación con el tiempo libre de eventos. Hubo correlación inversa con las cifras de NT-proBNP (Figura 16), IL-6 y TNF- α .

Los resultados del análisis con la variable triglicéridos se exponen en la tabla 17.

Tabla 17: Correlación lineal de las variables cuantitativas con triglicéridos.

Variables	Coefficiente de correlación	p
Edad (años)	-0,053	0,586
IMC (kg/m ²)	0,282	0,003
Hemoglobina (g/dl)	0,086	0,374
Creatinina (mg/dl)	-0,172	0,072
Cockcroft (ml/min/1,73 m ²)	0,203	0,037
Fracción de eyección (%)	0,078	0,459
NT-proBNP (pg/ml)	-0,289	0,003
PCR (mg/L)	-0,001	0,993
IL-6 (pg/dl)	-0,257	0,007
TNF- α (pg/dl)	-0,236	0,013
Ferritina (pg/ml)	-0,010	0,921
Prealbúmina (mg/dl)	0,412	<0,0001
RBP (mg/dl)	0,391	<0,0001
Tiempo de supervivencia (meses)	0,260	0,006
Tiempo libre de eventos (meses)	0,050	0,600

En todas las variables se utiliza el coeficiente de correlación de Spearman (Rho)

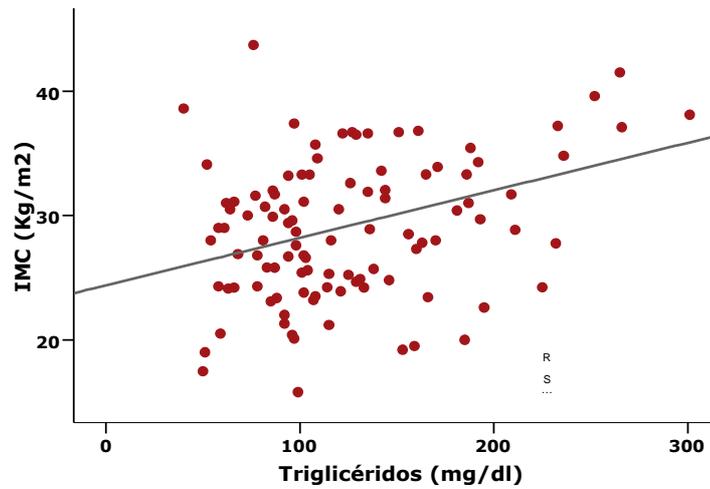


Figura 15: Diagrama de dispersión de las variables triglicéridos e IMC
(Rho 0,282; $p=0,003$).

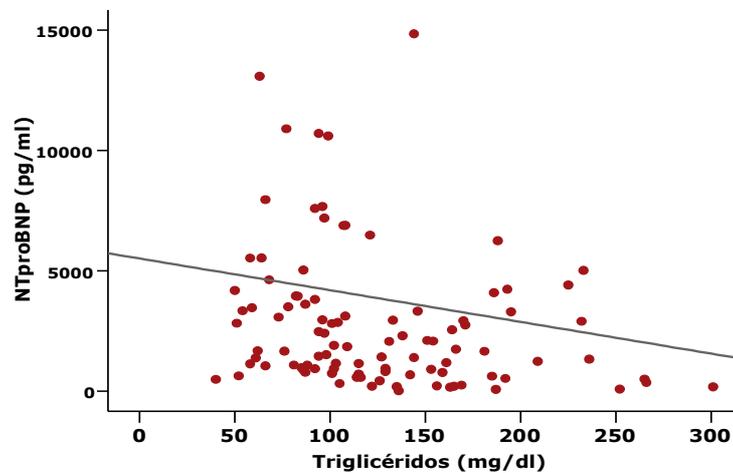


Figura 16: Diagrama de dispersión de las variables triglicéridos y NT-proBNP
(Rho -0,289; $p=0,003$).

Otros datos obtenidos del análisis de las variables cuantitativas fueron los siguientes:

- El IMC no se correlacionó con ningún parámetro nutricional ni inflamatorio a excepción de la PCR (Rho 0,273; $p=0,005$). En

- cuanto al resto de parámetros lipídicos, sólo se encontró asociación con los niveles de c-VLDL (Rho 0,259; $p=0,007$).
- Todos los parámetros lipídicos salvo c-HDL y Lp(a) presentaron correlación positiva estadísticamente significativa con los valores de prealbúmina y RBP. En el caso de su relación con IL-6, TNF- α y PCR, sólo se obtuvieron correlaciones débiles con algunos marcadores aislados.
 - Sin embargo, los niveles de ferritina no se relacionaron con ningún valor del perfil lipídico, tan sólo con la prealbúmina (Rho -0,244; $p=0,015$) e IL-6 (Rho 0,251; $p=0,012$).
 - Los marcadores inflamatorios, en especial la IL-6 presentaban correlaciones moderadas con los valores de prealbúmina (Rho -0,564; $p<0,0001$, representada en la Figura 17) y RBP (Rho -0,461; $p<0,0001$). La relación también fue evidente entre la prealbúmina y la PCR (como se muestra en la Figura 18), y más débilmente, con el TNF- α .

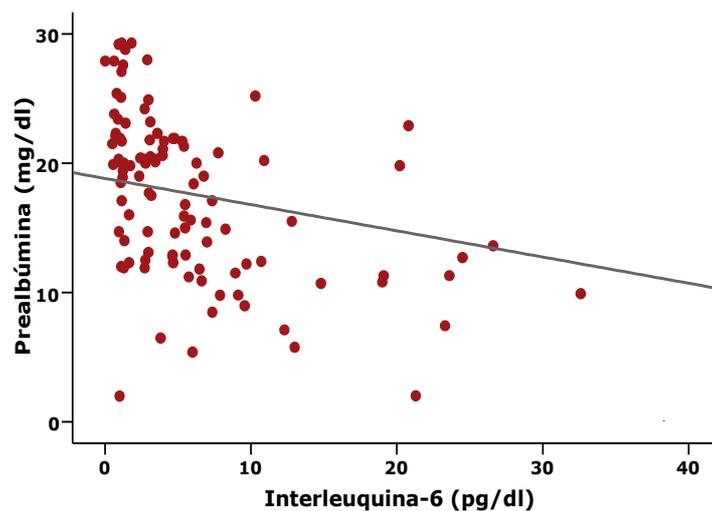


Figura 17: Diagrama de dispersión de las variables prealbúmina e IL-6.
(Rho -0,564; $p<0,0001$).

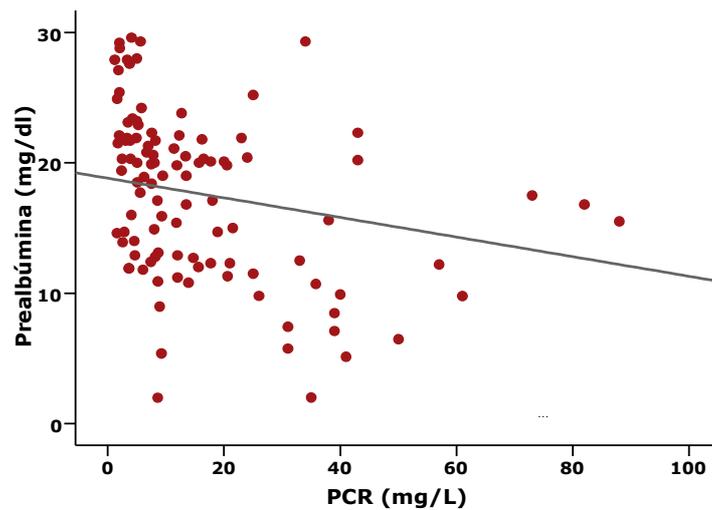


Figura 18: Diagrama de dispersión de las variables prealbúmina y PCR
(Rho -0,491; $p < 0,0001$).

4.3.2. DIFERENCIAS EN EL PERFIL LIPÍDICO E INFLAMATORIO DE LOS PACIENTES SEGÚN SU ESTADO NUTRICIONAL.

Para conocer la relación existente entre el grado de nutrición de los pacientes y su situación inflamatoria se dividió la cohorte en 2 grupos dependiendo de los valores de prealbúmina que tuviesen. Se eligió la prealbúmina al ser el marcador nutricional analítico más fiable en enfermedades crónicas y porque se afecta menos que otros por el grado de congestión. Por tanto, se consideró más apropiado que los demás marcadores bioquímicos y también que otros valores antropométricos habituales como el índice de masa corporal, que en pacientes con insuficiencia cardiaca puede estar aumentado debido a la sobrecarga hídrica. El punto de corte se estableció en 18 mg/dl (valor de referencia de normalidad en nuestro centro), considerándose a los pacientes con un valor de prealbúmina mayor o

igual con un grado de nutrición apropiado, y a los que no alcanzaban dicho umbral como malnutridos. De este modo, los grupos quedaron establecidos de la siguiente manera:

- Prealbúmina normal: n=56 (50,9%)
- Prealbúmina baja: n=54 (49,1%)

Los resultados del análisis estadístico se recogen en la tabla 18.

No se apreciaron diferencias entre los valores del índice de masa corporal, ni en las cifras de hemoglobina en ambos grupos. Las cifras de ferritina estaban más elevadas en el grupo de los pacientes con valores de prealbúmina baja (126,9 $\mu\text{g/ml}$ vs. 81,2 $\mu\text{g/ml}$; $p=0,003$). Los valores de RBP eran más bajos en los pacientes con peor grado de nutrición (2,4 mg/dl vs. 5,2 mg/dl ; $p<0,0001$).

En cuanto al perfil lipídico se observó que prácticamente todas sus fracciones estaban más elevadas en los pacientes con mejor estatus nutricional, con diferencias en el análisis estadístico en todos los casos salvo en c-HDL y Lp(a).

Por último, se apreciaron diferencias importantes en cuanto al grado de inflamación en ambos grupos. Los pacientes mejor nutridos presentaban cifras de IL-6 (3,4 $\mu\text{g/dl}$ vs. 11,2 $\mu\text{g/dl}$; $p<0,0001$), TNF- α (2,3 $\mu\text{g/dl}$ vs. 3,2 $\mu\text{g/dl}$; $p=0,001$) y PCR ultrasensible (9,8 mg/L vs. 28,2 mg/L ; $p<0,0001$) significativamente más bajas que los que tenían peor estado nutricional.

Tabla 18: Valores de parámetros nutricionales, inflamatorios y perfil lipídico en los pacientes con niveles de prealbúmina normales y bajos.

	Total	Prealbúmina normal	Prealbúmina baja	p
IMC (kg/m ²)	29,3 ± 6,4	29,2 ± 6,8	29,4 ± 5,9	0,86
Hemoglobina (g/dL)	11,9 ± 2,0	11,9 ± 1,9	11,8 ± 2,1	0,97
Ferritina (pg/ml)	105,4 ± 122,5	81,2 ± 110,9	126,9 ± 130,1	0,003
RBP (mg/dl)	3,8 ± 1,8	5,2 ± 1,2	2,4 ± 0,9	<0,0001
Colesterol total (mg/dl)	168,6 ± 43,7	184,5 ± 40,8	151,3 ± 40,5	<0,0001
c-LDL (mg/dl)	107,2 ± 34,2	115,9 ± 34,7	97,7 ± 31,5	0,005
c-HDL (mg/dl)	34,3 ± 10,8	35,6 ± 9,5	32,8 ± 12,1	0,06
c-VLDL (mg/dl)	18,7 ± 11,4	23,0 ± 11,6	14,4 ± 9,5	<0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	127,8 ± 60,5	147,6 ± 62,8	107,5 ± 51,4	<0,0001
Apo A-I (mg/dl)	123,2 ± 26,2	131,5 ± 21,8	114,1 ± 27,8	<0,0001
Apo B-100 (mg/dl)	91,9 ± 28,2	102,2 ± 24,6	80,6 ± 27,8	<0,0001
Lp(a) (mg/dl)	17,6 ± 19,2	19,0 ± 21,9	16,3 ± 15,9	0,84
PCR (mg/L)	18,8 ± 26,5	9,8 ± 9,6	28,2 ± 34,4	<0,0001
IL-6 (pg/dl)	7,18 ± 12,1	3,4 ± 4,1	11,2 ± 15,9	<0,0001
TNF-α (pg/dl)	2,7 ± 1,5	2,3 ± 1,4	3,2 ± 1,5	0,001

Los datos están expresados en media ± desviación estándar.

4.4. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS ESTUDIADOS AL AÑO.

De los 110 pacientes incluidos inicialmente en el estudio se pudieron revisar al año 70 de ellos. Durante el primer año de seguimiento fallecieron 23 pacientes (20,9% de los incluidos), y 17 pacientes no pudieron revisarse, aunque si se dispuso de los datos

referentes a reingresos, mortalidad y la clase funcional en la cual se encontraban. En cuanto a reingresos por insuficiencia cardiaca, hubo 53 pacientes (48,1%) que precisaron al menos una hospitalización por descompensación durante el primer año de seguimiento. Hubo 51 pacientes (46,4%) que cumplieron criterios de evento combinado (fallecieron y/o reingresaron por insuficiencia cardiaca tras 12 meses de la inclusión).

En la tabla 19 se aprecia la evolución de la clase funcional de los pacientes.

Tabla 19: Evolución de la clase funcional en los pacientes revisados al año

	Al ingreso	Al año
NYHA I	24 (34,3)	26 (37,1)
NYHA II	32 (45,7)	25 (35,7)
NYHA III	11 (15,7)	16 (22,8)
NYHA IV	3 (4,3)	3 (4,4)

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

Como puede observarse, no hubo diferencias significativas en ninguno de los grupos, y la mayoría de los pacientes se encontraban en NYHA I o II un mes antes de la inclusión en el estudio y al año de seguimiento.

Las modificaciones en el tratamiento farmacológico registrado al ingreso y en la revisión al año se muestran en la tabla 20.

Se apreciaron diferencias en cuanto a la proporción de pacientes tratados con antagonistas del calcio, que disminuyeron en la revisión anual, mientras que se aumentó significativamente el número de

pacientes antiagregados, anticoagulados, tratados con estatinas, nitratos y digoxina. Con respecto al resto de los fármacos, los datos fueron similares en el ingreso y al año.

Tabla 20: Evolución del tratamiento en los pacientes revisados al año.

	Al ingreso	Al año
Diuréticos	43 (61,4)	64 (91,4)
IECA	28 (40,0)	39 (55,7)
ARA-II	14 (20,0)	23 (32,8)
Espironolactona	13 (18,6)	30 (42,8)
Calcioantagonistas**	18 (25,7)	9 (12,8)
Betabloqueantes	22 (31,4)	32 (45,7)
Antiagregantes**	27 (38,6)	29 (41,4)
Anticoagulantes orales**	21 (30,0)	34 (48,6)
Estatinas**	19 (27,1)	23 (32,8)
Nitritos**	14 (20,0)	17 (24,3)
Digoxina**	17 (24,3)	28 (40,0)

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

**p<0,01.

En cuanto a la evolución analítica de los revisados (mostrada en las tablas 21, 22 y 23), se apreció un empeoramiento de la función renal tanto en los valores de creatinina (1,1 mg/dl vs 1,5 mg/dl; p<0,0001) como en el Índice de Cockcroft (74,6 ml/min/1,73 m² vs 48,8 ml/min/1,73 m²; p<0,0001). También se vieron diferencias con respecto a los valores de sodio, potasio, bilirrubina y LDH. Los valores de NT-proBNP descendieron con respecto a los del ingreso, pero sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 21: Evolución de los datos analíticos básicos de la población al año.

	Al ingreso	Al año	p
Hemoglobina (g/dl)	12,2 ± 1,8	12,3 ± 1,9	0,74
Hematocrito (%)	37,1 ± 5,1	37,0 ± 5,1	0,88
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,9	1,5 ± 0,6	<0,0001
Cockroft (ml/min/1,73 m ²)	74,6 ± 34,7	48,8 ± 20,4	<0,0001
Sodio (mEq/L)	137,3 ± 5,0	140,2 ± 5,0	<0,0001
Potasio (mEq/L)	4,4 ± 0,6	4,7 ± 0,5	0,004
Bilirrubina (mg/dl)	0,8 ± 0,6	0,6 ± 0,3	0,002
LDH (U/L)	432,8 ± 124,1	375,8 ± 117,8	<0,0001
NT-proBNP (pg/ml)	2869,8 ± 5029,4	2201,2 ± 2540,5	0,59

Los datos están expresados en media ± desviación estándar.

Tabla 22: Evolución del perfil lipídico de los pacientes al año de la inclusión

	Al ingreso	Al año	p
Colesterol total (mg/dl)	177,8 ± 42,5	191,5 ± 47,3	0,03
c-LDL (mg/dl)	115,5 ± 33,0	122,2 ± 43,6	0,30
c-HDL (mg/dl)	33,7 ± 9,7	41,0 ± 13,4	<0,0001
c-VLDL (mg/dl)	20,9 ± 12,2	23,6 ± 12,6	0,09
Triglicéridos (mg/dl)	139,2 ± 65,5	153,3 ± 70,9	0,16
Apo A-I (mg/dl)	124,2 ± 26,4	139,7 ± 25,6	<0,0001
Apo B-100 (mg/dl)	98,6 ± 27,6	101,6 ± 29,6	0,40
Lp(a) (mg/dl)	17,4 ± 19,6	27,5 ± 28,6	<0,0001

Los datos están expresados en media ± desviación estándar.

Prácticamente todos los parámetros lipídicos aumentaron sus niveles con respecto al momento de la inclusión, aunque sólo fueron significativas las diferencias observadas en el colesterol total (177,8

mg/dl vs 191,5 mg/dl; $p=0,03$), c-HDL (33,7 mg/dl vs 41,0 mg/dl; $p<0,0001$), Apo A-I (124,2 vs 139,7; $p<0,0001$) y Lp(a) (17,4 vs 27,5; $p<0,0001$).

Con respecto al perfil inflamatorio y nutricional, hubo grandes diferencias en los valores con respecto a los de la inclusión. Los pacientes al año estaban mejor nutridos como demuestran los niveles de prealbúmina y RBP que aumentaron ostensiblemente. Sin embargo, los valores de ferritina disminuyeron en los pacientes revisados.

Tabla 23: Perfil nutricional e inflamatorio de los pacientes al año de la inclusión.

	Al ingreso	Al año	P
Ferritina (pg/ml)	84,1 ± 102,3	66,6 ± 104,0	0,01
Prealbúmina (mg/dl)	17,5 ± 6,2	23,8 ± 6,0	<0,0001
RBP (mg/dl)	3,7 ± 1,7	5,4 ± 1,9	<0,0001
IL-6 (pg/dl)	6,7 ± 8,9	2,8 ± 4,7	<0,0001
TNF- α (pg/dl)	2,6 ± 1,5	1,6 ± 0,8	<0,0001
PCR (mg/L)	19,7 ± 25,7	7,8 ± 15,8	<0,0001

Los datos están expresados en media \pm desviación estándar.

Por otra parte, la situación inflamatoria también mejoró y los niveles de IL-6 y TNF- α medidos al año sufrieron un descenso considerable. También se apreció una disminución en los valores de PCR ultrasensible, aunque los niveles medidos en los pacientes revisados al año continuaban estando muy por encima de la normalidad.

4.5. SEGUIMIENTO DE LA COHORTE Y ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN-MEIER.

Como ya se ha comentado, los pacientes fueron seguidos un mínimo de 12 meses. La media del seguimiento fue $21,6 \pm 13,1$ meses. En el momento de finalización del estudio 40 pacientes (36,4%) habían fallecido, y otros 70 habían sobrevivido (63,6%). En cuanto al evento combinado (mortalidad y/o reingreso), 46 pacientes (el 41,8% de la cohorte) permanecieron libres de eventos al finalizar el estudio, y por contra, 64 enfermos (58,2%), fallecieron por cualquier causa o reingresaron por insuficiencia cardiaca.

4.5.1. ESTIMACIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE DE LAS VARIABLES.

Para realizar el estudio de supervivencia se establecieron unos puntos de corte para los niveles de colesterol, triglicéridos y demás fracciones lipídicas, que dividieron la cohorte en 2 grupos. Dichos puntos de corte se establecieron realizando una curva ROC (Figura 19), para determinar la mejor relación sensibilidad-especificidad.

Con objeto de simplificar el estudio se estableció un único punto de corte para las variables tanto en el caso de la mortalidad como de los eventos combinados. Para realizar una curva ROC fue necesario demostrar que los niveles plasmáticos medios de la variable a estudiar eran más altos en el grupo libre de eventos que en el grupo de pacientes con eventos. Esta premisa se cumplió considerando evento como mortalidad por cualquier causa en el caso del colesterol total, c-LDL, c-VLDL, triglicéridos y Apo B-100, obteniéndose

diferencias estadísticamente significativas. El estudio no se realizó con los valores de c-VLDL debido a su alta correlación con los niveles de triglicéridos.

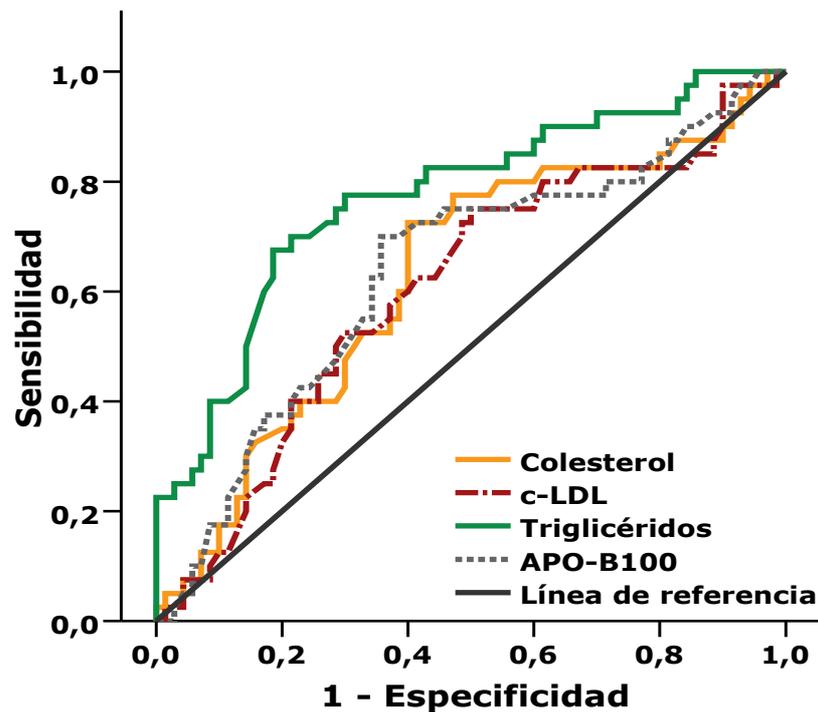


Figura 19: Curvas ROC de los parámetros lipídicos según mortalidad total.

Los puntos de corte más apropiados para predecir mortalidad fueron:

- Colesterol total: 174,5 mg/dl.
- c-LDL: 113,5 mg/dl.
- Triglicéridos: 100 mg/dl.
- Apo B-100: 90,5 mg/dl.

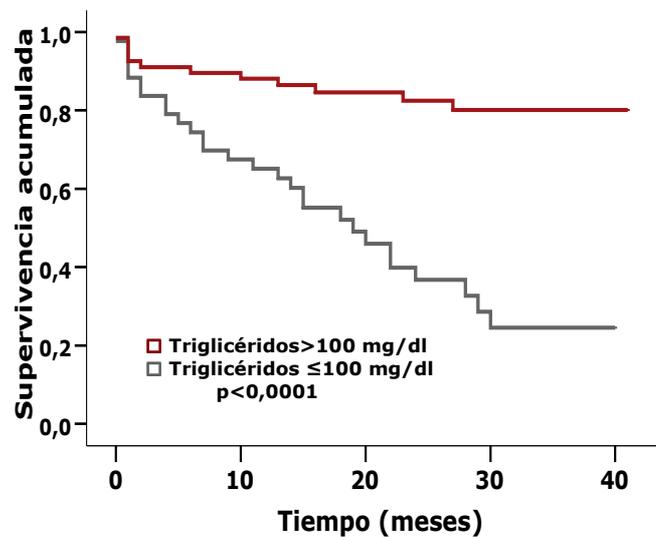
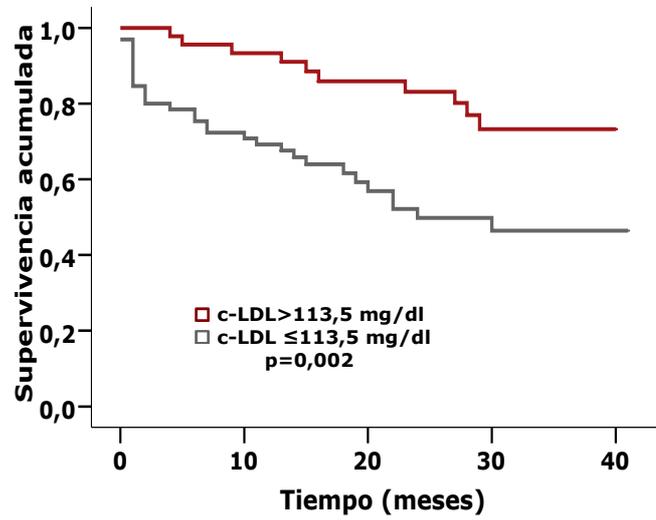
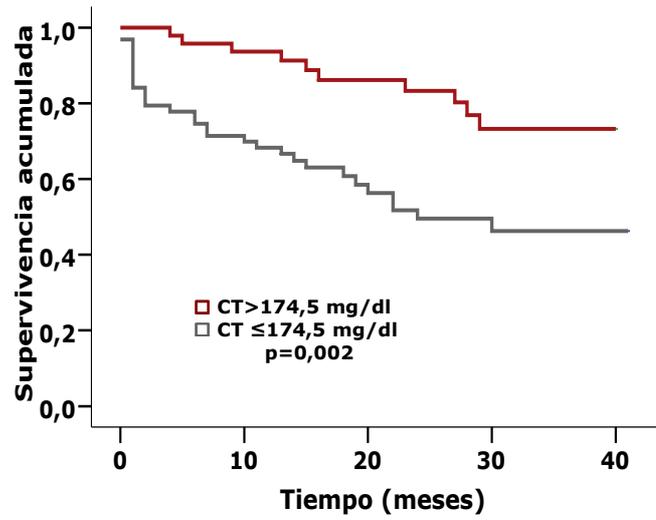
Tabla 24: Áreas bajo la curva ROC de los parámetros lipídicos.

	Área bajo la curva	IC 95%	p
Colesterol	0,620	0,518-0,738	0,02
c-LDL	0,610	0,498-0,720	0,05
Triglicéridos	0,770	0,678-0,865	<0,0001
Apo B-100	0,630	0,527-0,747	0,017

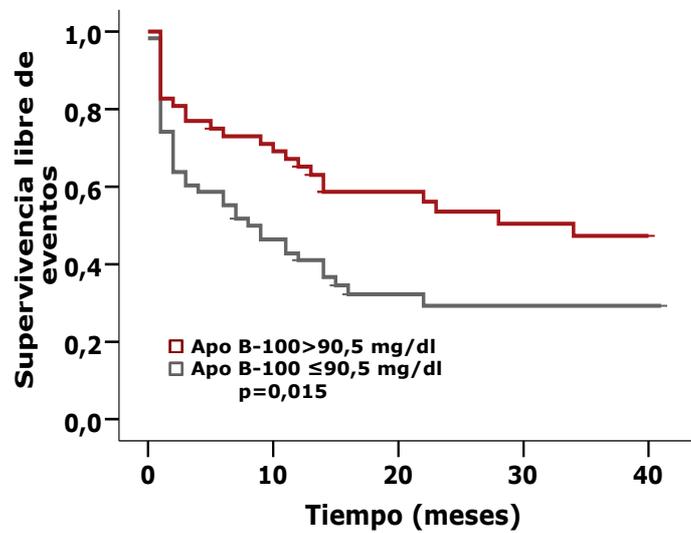
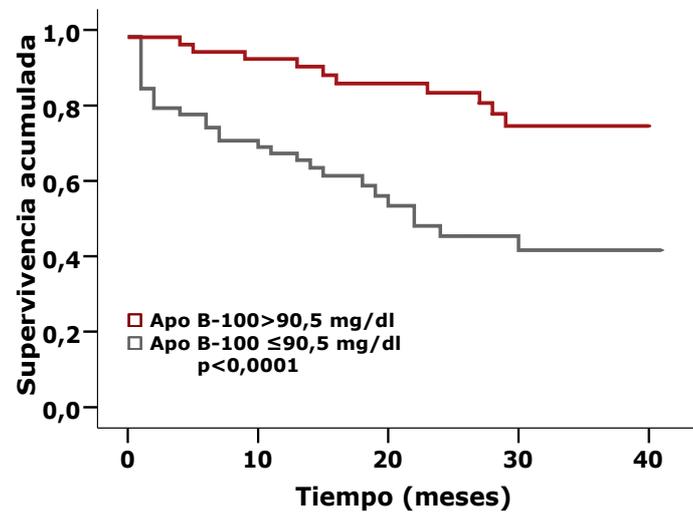
4.5.2. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN-MEIER.

La supervivencia acumulada según los niveles de colesterol total, c-LDL y triglicéridos está representada en las figuras 20, 21 y 22. Se observó que la mortalidad por cualquier causa era significativamente mayor en los pacientes que presentaban niveles por debajo de los puntos de corte establecidos. Al estudiar la supervivencia libre de eventos combinados no se demostraron diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la supervivencia según los niveles de Apo B-100, se obtuvieron diferencias significativas tanto en la mortalidad como en el estudio por eventos combinados (Figuras 23 y 24).



Figuras 20, 21 y 22: Curvas de Kaplan Meier que muestran la supervivencia acumulada según niveles de colesterol, c-LDL y triglicéridos respectivamente



Figuras 23 y 24: Curvas de Kaplan Meier que muestran la supervivencia acumulada y la supervivencia libre de eventos según niveles de Apo B-100.

4.6. ANÁLISIS UNIVARIANTE.

Para realizar el estudio univariante se dicotomizaron algunas variables cuantitativas, con objeto de facilitar el análisis estadístico y la interpretación de los resultados. De este modo se mantuvieron los puntos de corte establecidos previamente para los parámetros lipídicos (ver apartado anterior) y se obtuvo otro también mediante curva ROC para los niveles de NT-proBNP. El punto que demostró mayor sensibilidad y especificidad fue 1985 pg/ml. Se consideró insuficiencia renal a todos los pacientes que presentaban un índice de Cokcroft menor de 60 ml/min/1,73 m².

4.6.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LA MORTALIDAD TOTAL.

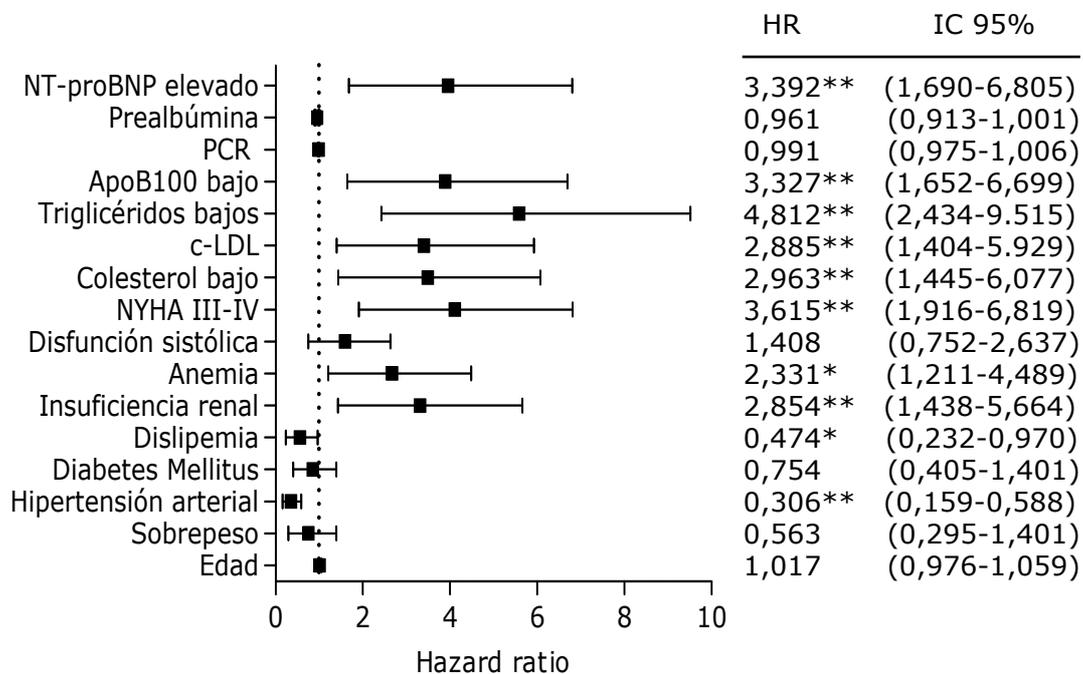


Figura 25: Análisis univariante de mortalidad.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

El estudio univariante de Cox (Figura 25) mostró que la presencia de anemia, una clase funcional avanzada previa al ingreso, así como cifras elevadas de NT-proBNP y la insuficiencia renal eran predictores de mortalidad.

Sin embargo, la presencia de hipertensión arterial y de dislipemia eran factores protectores, es decir, por cada paciente hipertenso que fallecía, morían 3 que no lo eran (HR 0,306; $p < 0,0001$), y lo mismo ocurría con los pacientes que padecían dislipemia (HR 0,474; $p = 0,041$). Sin embargo no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a mortalidad con otros parámetros como la edad, la presencia de sobrepeso, la diabetes o la disfunción sistólica.

Analizando las diferentes fracciones lipídicas, se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a mortalidad en los pacientes que presentaban niveles por debajo de los puntos de corte establecidos de colesterol total, c-LDL, triglicéridos y Apo B-100. Así, el presentar cifras bajas de estos parámetros aumentaba el riesgo de mortalidad por cualquier causa casi 3 veces en el caso del colesterol total y c-LDL (HR 2,963, $p = 0,003$ y HR 2,885, $p = 0,004$ respectivamente) y casi 5 veces en el caso de triglicéridos (HR 4,812, $p < 0,0001$).

Los parámetros inflamatorios y nutricionales no presentaron diferencias significativas en el estudio univariante realizado teniendo en cuenta la mortalidad.

4.6.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE EVENTO COMBINADO (MORTALIDAD TOTAL O REINGRESO POR IC).

En cuanto al estudio univariante con el evento combinado (Figura 26), sólo fueron predictores de mala evolución la presencia de anemia, la clase de la NYHA III-IV, la insuficiencia renal, los niveles elevados de NT-proBNP y los valores descendidos de Apo B-100.

El resto de los parámetros analizados no alcanzaron significación estadística.

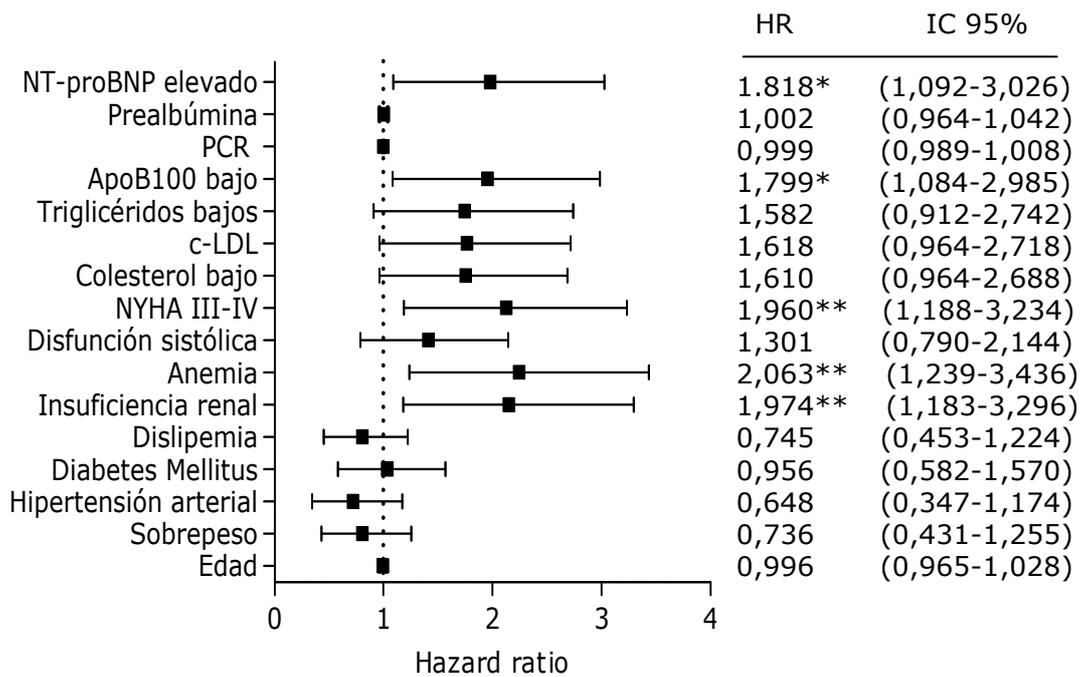


Figura 26: Análisis univariante de evento combinado.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

4.7. ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN MÚLTIPLE DE COX.

Para determinar si los parámetros analizados en el estudio univariante eran factores pronósticos independientes con respecto a la mortalidad total o evento combinado se construyó un modelo de regresión de riesgos proporcionales por pasos de COX.

4.7.1. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA MORTALIDAD TOTAL.

Se introdujeron todas las variables que en el modelo univariante fueron significativas, salvo la dislipemia considerada como variable dicotómica y algunos parámetros del perfil lipídico, debido a su interrelación. Sí se metieron en el análisis los niveles de colesterol total y triglicéridos por ser variables muy utilizadas en la práctica clínica. En la figura 27 se muestran los riesgos relativos ajustados para la mortalidad por cualquier causa.

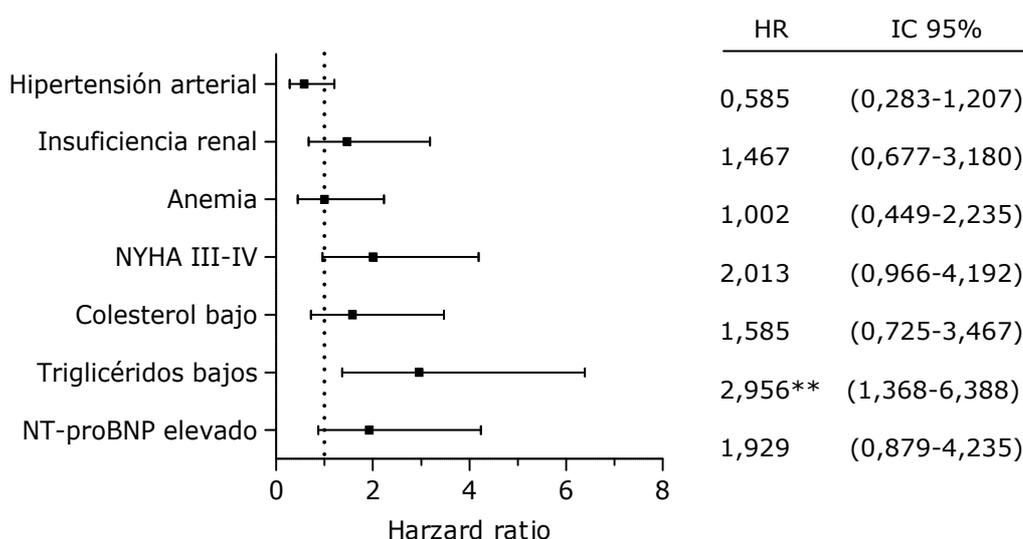


Figura 27: Análisis multivariante de mortalidad.

** $p < 0,01$

Sólo hubo una variable que demostró ser factor pronóstico independiente para mortalidad en el modelo. Los niveles descendidos de triglicéridos que obtuvieron una hazard ratio de 2,821 (IC 95% 1,293-6,159, $p=0,009$) y fue el único parámetro del perfil lipídico que permaneció en la ecuación. El modelo se ajustó con la presencia de hipertensión arterial, un filtrado glomerular menor de 60 ml/min en el índice de Cockcroft-Gault, cifras de NT-proBNP elevadas, anemia, NYHA avanzada y valores de colesterol total por debajo del punto de corte establecido.

4.7.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE EVENTOS COMBINADOS.

El estudio de riesgos proporcionales para el evento combinado (reingresos por insuficiencia cardiaca y mortalidad por cualquier causa) se muestra en la figura 28. Se introdujeron las mismas variables que en el estudio multivariante para mortalidad total.

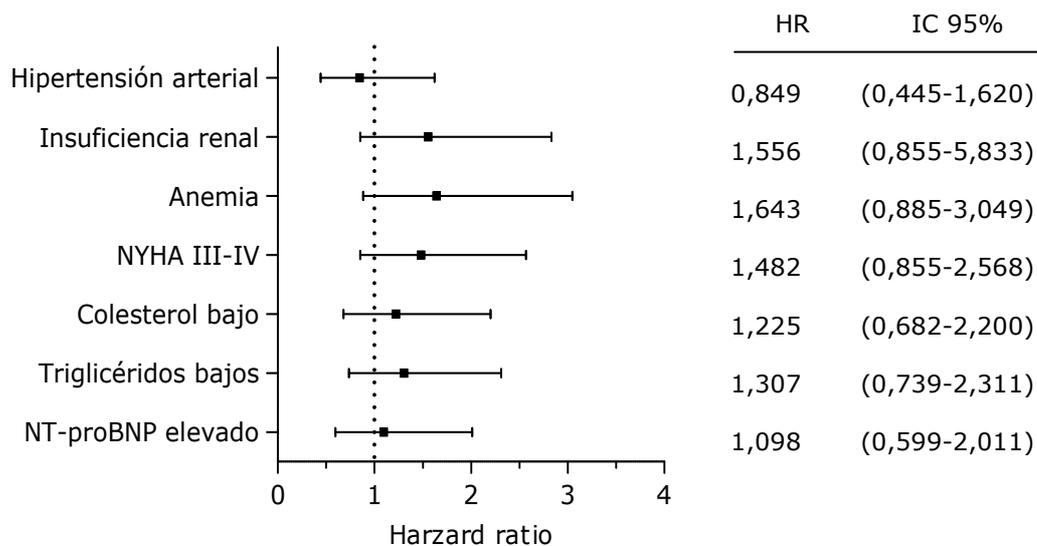


Figura 28: Análisis multivariante de evento combinado.

Ninguno de los parámetros introducidos en el modelo multivariante alcanzó la significación estadística, es decir, ninguna de las variables demostró ser un factor independiente de mal pronóstico establecido como reingresos por insuficiencia o mortalidad por cualquier causa.

4.8. VALOR PRONÓSTICO COMBINADO DE NT-PROBNP, COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS.

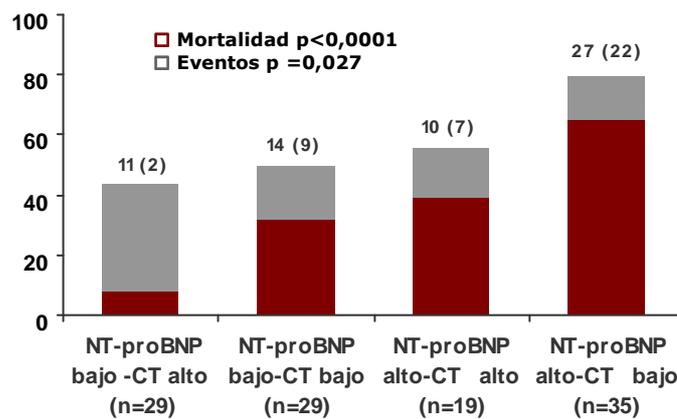
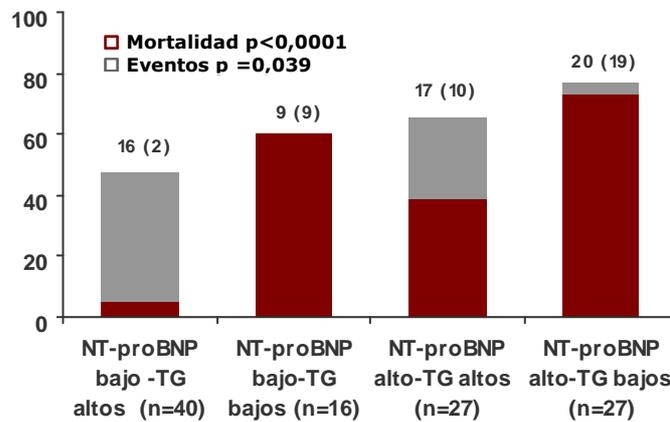
El estudio del valor pronóstico combinado se realizó asociando los niveles de NT-proBNP y de triglicéridos y colesterol total. Para ello se utilizaron los puntos de corte establecidos mediante curva ROC para determinar los grupos, que fueron 100 mg/dl para los triglicéridos, 174,5 mg/dl en el caso del colesterol y 1985 pg/ml para Nt-proBNP.

4.8.1. ESTUDIO DE MORTALIDAD Y EVENTOS COMBINADOS.

En el primer caso se exploró la proporción de muertes y eventos en la cohorte, estableciendo cuatro grupos: NT-proBNP bajo-Triglicéridos altos, NT-proBNP bajo-Triglicéridos bajos, NT-proBNP alto-Triglicéridos altos y NT-proBNP alto-Triglicéridos bajos, según los valores de los parámetros estuviesen por encima o por debajo del punto de corte obtenido. En el segundo caso se realizó el mismo estudio sustituyendo los valores de triglicéridos por colesterol total.

Como se puede apreciar en la figuras 29 y 30, la proporción de eventos globales y de muertes aumentaba significativamente

conforme descendían los niveles de triglicéridos y colesterol total, y había valores más elevados de NT-proBNP.

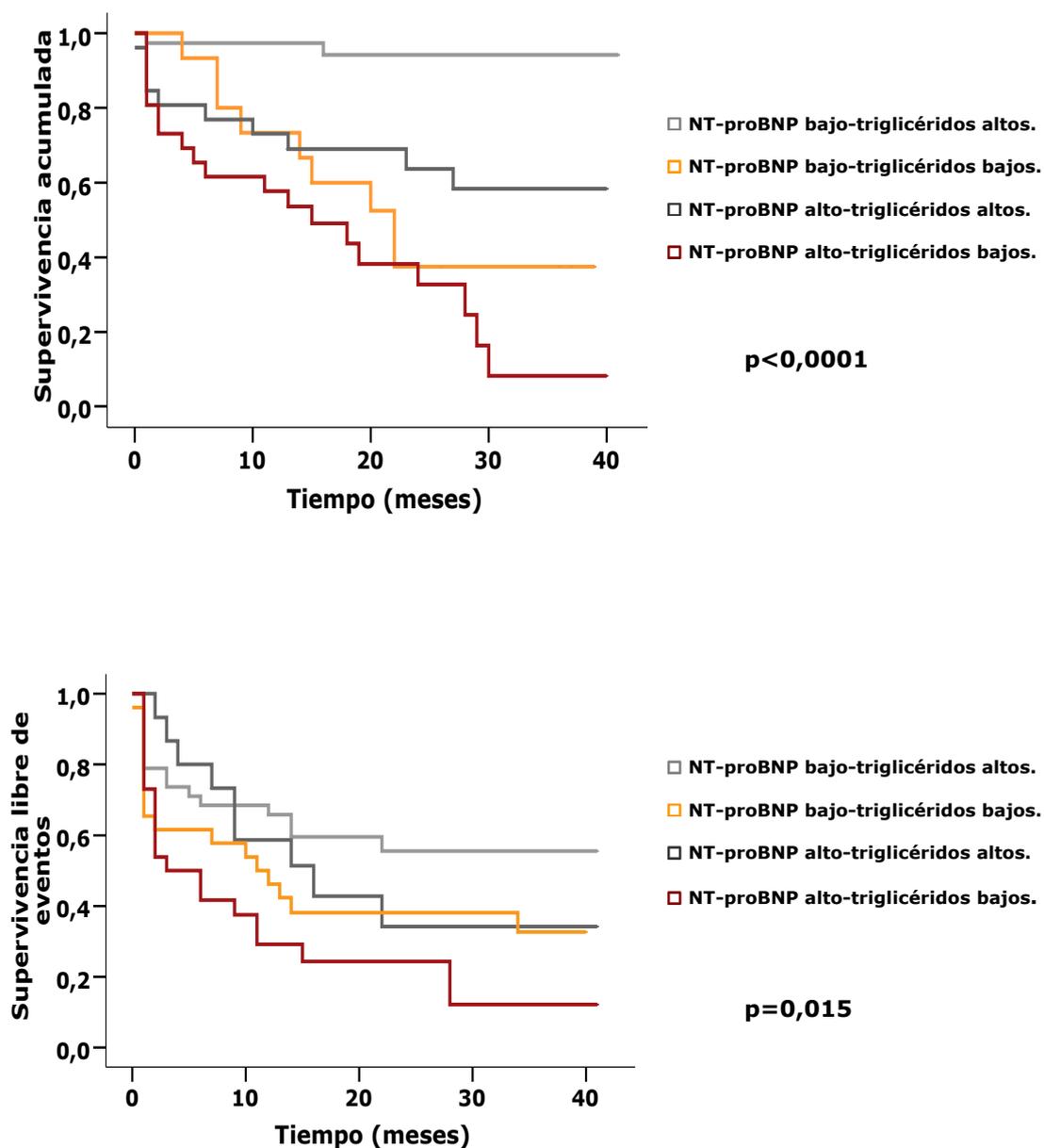


Figuras 29 y 30: Porcentaje y número absoluto de muertes y eventos combinados según valores de triglicéridos, colesterol total y NT-proBNP.

4.8.2. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN-MEIER.

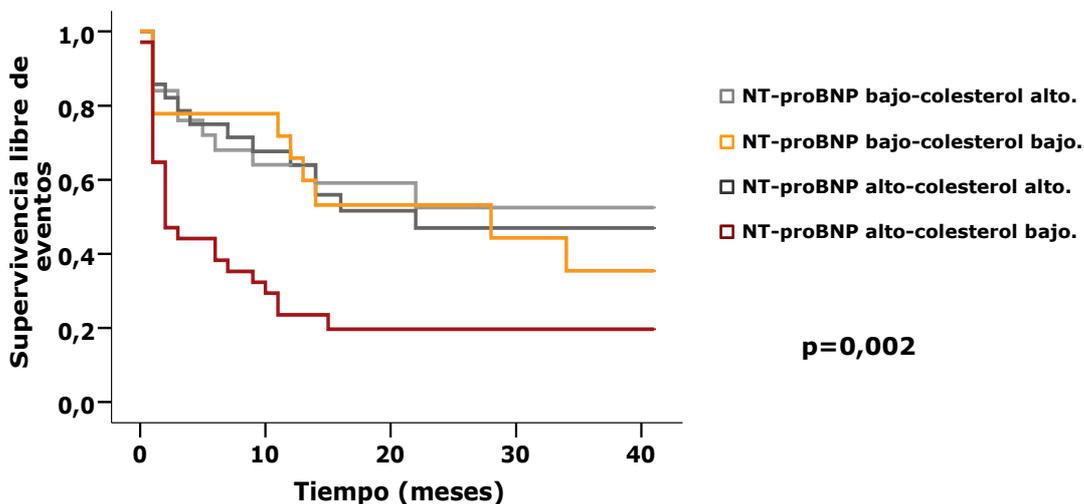
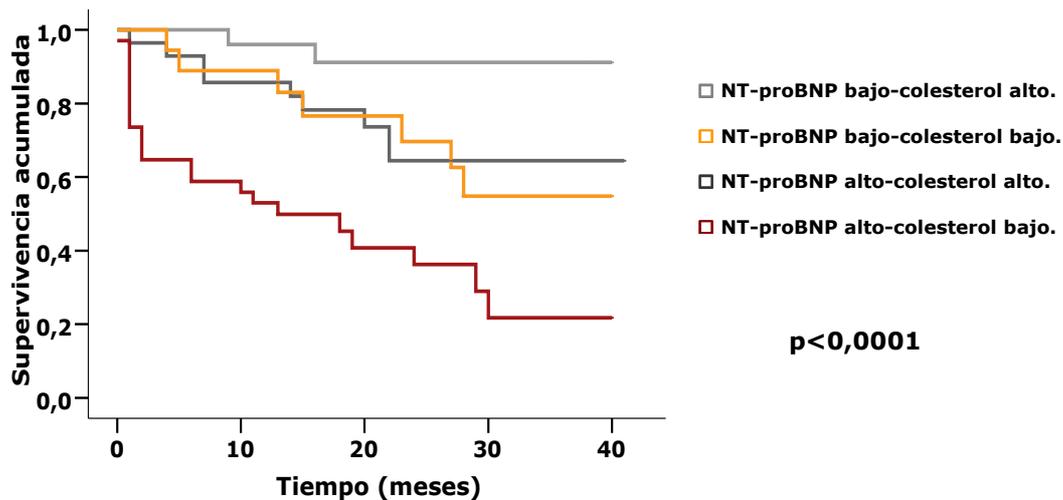
La presencia conjunta de triglicéridos bajos y NT-proBNP elevado se relacionaba significativamente con un aumento de la

mortalidad total y de los eventos combinados (mortalidad total y/o ingresos por insuficiencia cardiaca).



Figuras 31 y 32: Curvas de Kaplan Meier que muestran la supervivencia acumulada y la supervivencia libre de eventos según niveles conjuntos de triglicéridos y NT-proBNP.

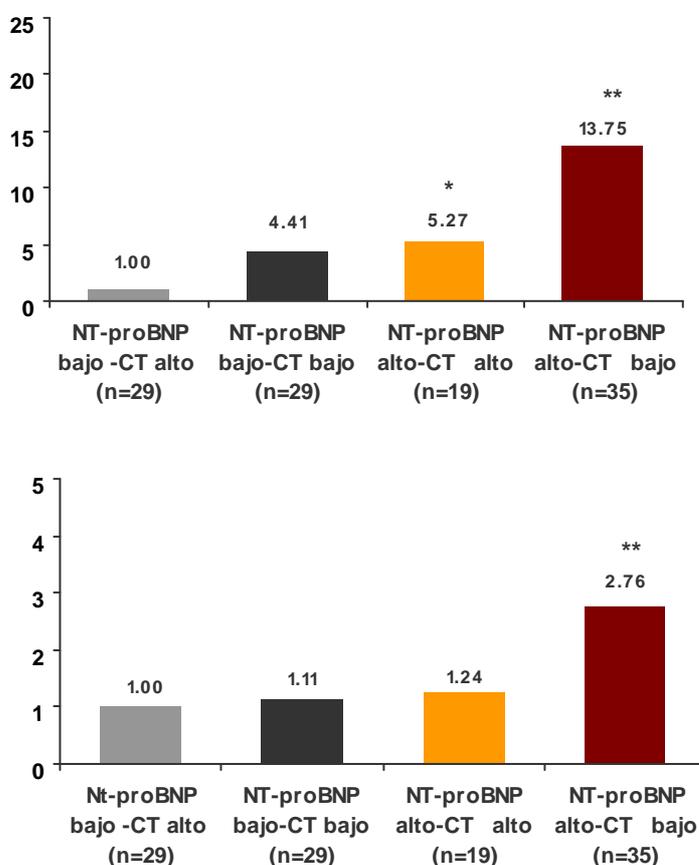
Del mismo modo, los niveles de colesterol total elevados y de NT-proBNP bajos se relacionaban con un descenso en la mortalidad total y el número de eventos combinados. Los resultados se muestran en las figuras 33 y 34.



Figuras 33 y 34: Curvas de Kaplan Meier que muestran la supervivencia acumulada y la supervivencia libre de eventos según niveles conjuntos de colesterol y NT-proBNP.

4.8.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO.

Manteniendo los 4 grupos utilizados para el valor pronóstico combinado según niveles de NT-proBNP, triglicéridos y colesterol total se realizó un nuevo análisis multivariante mediante regresión de Cox para valorar el riesgo de muerte o evento combinado en cada uno de los grupos establecidos.



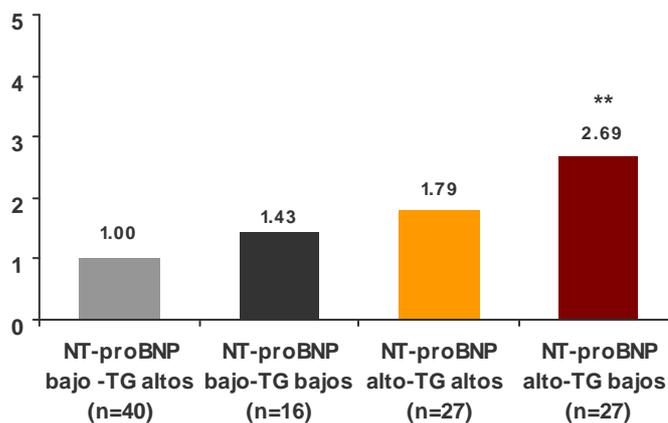
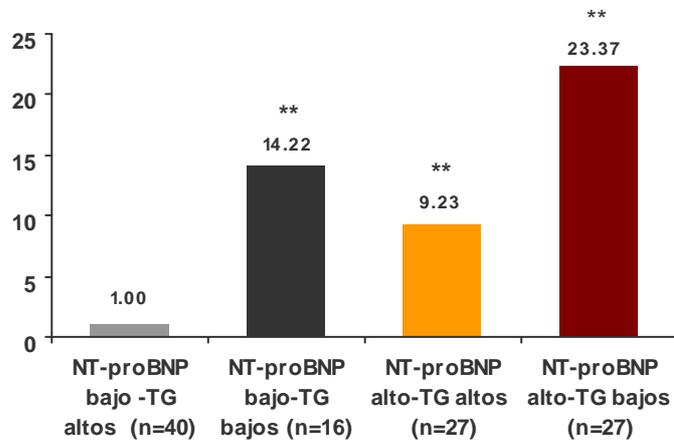
Figuras 35 y 36: Hazard ratio para predecir mortalidad y evento combinado según niveles de colesterol y NT-proBNP.

* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$.

En las figuras 35 y 36 se aprecian los resultados del análisis con respecto a los niveles de colesterol y NT-proBNP. Se observó que el riesgo de muerte y de eventos aumentaba proporcionalmente con el

ascenso de los niveles de NT-proBNP y el descenso de las cifras de colesterol, llegando a ser, en el caso de la mortalidad, 13 veces mayor en el grupo de peor pronóstico con respecto al de mejor.

Con respecto a los niveles de triglicéridos y NT-proBNP, los resultados son similares a los presentados en los grupos anteriores. El riesgo de muerte y eventos aumenta proporcionalmente conforme descienden los niveles de triglicéridos y se elevan los de NT-proBNP.



Figuras 37 y 38: Hazard ratio para predecir mortalidad y evento combinado según niveles de triglicéridos y NT-proBNP. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$.

A thick red L-shaped graphic element consisting of a horizontal line on the left, a vertical line extending downwards from its right end, and a horizontal line extending to the right from the bottom of the vertical line.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN.

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO.

5.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron reclutados durante la hospitalización en un Servicio de Medicina Interna, y por tanto sus características son superponibles a las de otros trabajos realizados con pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca. Así, entre los sujetos del estudio había una edad media avanzada ($74,1 \pm 7,8$ años), una proporción importante de mujeres (53,7%) y un índice de masa corporal alto ($29,2 \pm 6,3$ kg/m²), adecuándose la muestra al perfil típico de los pacientes ingresados en salas de Medicina Interna como se observó en el estudio SEMI-IC¹²⁸, que recogió 2145 pacientes en 51 centros españoles. Este trabajo identificó como etiología más frecuente en nuestro medio la cardiopatía hipertensiva, que en este estudio es responsable de un tercio de las insuficiencias cardiacas recogidas, seguida de la causa valvular e isquémica. Otras similitudes con éste y otros estudios¹²⁹ son la presencia de clase funcional II-III (previa a la descompensación) en la mayoría de los pacientes y de función sistólica preservada en una proporción mayoritaria de la población incluida.

Del mismo modo se observó una importante comorbilidad entre los pacientes, con amplia representación tanto de factores de riesgo: tabaquismo (41,8%), hipertensión arterial (82,7%), diabetes mellitus (57,2%), y dislipemia (39%), como de enfermedades cardiovasculares. De hecho, la comorbilidad es incluso mayor que en

otras series europeas y americanas^{130,131}, probablemente porque estos registros se han realizado tanto con enfermos atendidos por Cardiología como por Medicina Interna, y es conocido que el perfil de los pacientes difiere sustancialmente.

En cuanto a los datos analíticos, destaca sobre todo el elevado número de pacientes que tenían cifras descendidas de hemoglobina (la mitad de los enfermos reclutados presentaban anemia siguiendo los criterios diagnósticos de la OMS), característica también observada en trabajos recientes realizados con pacientes hospitalizados, como el estudio GESAIC ("*Grupo de estudio de anemia en insuficiencia cardiaca*") realizado en nuestro país, en el cual se alcanzó una prevalencia del 52,7%, y que se sabe que empeora considerablemente el pronóstico¹³².

También se observa que los valores medios del filtrado glomerular rozan el límite de la insuficiencia renal ($67,2 \pm 33,2$ ml/min/1,73 m²), pero no hay que olvidar que además de la gran proporción de diabéticos, hipertensos y de la edad avanzada de los pacientes, la determinación se ha realizado en fase descompensada de la enfermedad, y que, por tanto, el filtrado glomerular puede estar disminuido con respecto al basal. Algo parecido ocurre con los valores de NT-proBNP, que están muy elevados ($3828,9 \pm 6003,6$ pg/ml). Estos valores se encuentran dentro de los rangos recogidos en otros estudios realizados con pacientes con insuficiencia cardiaca en fase aguda^{133,134}.

Por tanto nos encontramos ante una población representativa de los pacientes que se tratan en la práctica clínica diaria en una sala de Medicina Interna: edad media avanzada, elevada comorbilidad, predominio de disfunción diastólica sobre la sistólica y presencia de

disnea con la actividad física habitual o con los esfuerzos en la mayoría de los pacientes. Todo esto condiciona el mal pronóstico de esta patología, que tiene una mortalidad elevada y una proporción nada despreciable de reingresos por descompensaciones.

5.1.2. PARÁMETROS LIPÍDICOS, NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS BASALES EN LA POBLACIÓN.

Los parámetros del perfil lipídico (valores medios) de los pacientes incluidos en el estudio se encuentran dentro de la normalidad, a excepción de los niveles de c-HDL, que están discretamente por debajo de su valor recomendado. Hay que tener en cuenta que una pequeña proporción de la muestra está en tratamiento con hipolipemiantes (el 21,9%), pero es cierto que los niveles son globalmente más bajos que los presentes en otros estudios^{110,112,135}. Este dato se explica por las diferentes características de los pacientes recogidos en los distintos trabajos en cuanto a edad media y clase funcional. Como ya se ha dicho, en nuestra población los pacientes tienen edad avanzada, pero hay que tener en cuenta sobre todo que las muestras se han recogido en fase descompensada de la enfermedad, siendo ésta la principal diferencia con otros trabajos, y explicando, en parte los valores descendidos de las fracciones lipídicas.

Algo parecido ocurre con los valores de prealbúmina y RBP, indicadores del estado nutricional de los pacientes. Se cree que en insuficiencia cardiaca hay una pobre correlación entre las medidas clásicas antropométricas, como el IMC y la situación nutricional de los pacientes, debido a que la congestión puede sobrevalorar este índice. Los valores de albúmina, marcador analítico clásico de status nutricional, tampoco se consideran apropiados debido a que su vida

media (aproximadamente 20 días) hace que permanezcan invariables en los primeros días de la descompensación. Así, se consideró la prealbúmina y la RBP, con una vida media corta de 2 días y 12 horas respectivamente, las determinaciones más apropiadas para valorar los cambios en la situación nutricional que se producen en la fase aguda de la enfermedad y su evolución cuando el episodio de descompensación mejora. De estos 2 indicadores, es la prealbúmina la que presenta mayor interés por su utilidad clínica, ya que se afecta menos que el resto de las proteínas por el grado de hidratación de los pacientes¹³⁶ y por las patologías que afectan al hígado¹³⁷.

En los pacientes de nuestro estudio las medias de los valores de estas dos proteínas están en el límite inferior de la normalidad en el caso de la RBP (3,8 mg/dl, valores normales >3 mg/dl) y ligeramente descendidos en el caso de la prealbúmina (17,5 mg/dl, valores normales >18 mg/dl). En el único estudio realizado hasta la fecha que valora niveles de prealbúmina en pacientes con insuficiencia cardiaca¹²⁰, el valor medio era 31 mg/dl, pero los pacientes estaban en fase compensada y presentaban una NYHA I-II en el 96% de los casos. No se han encontrado trabajos que valoren las cifras de RBP en este tipo de pacientes. Por tanto, los niveles descendidos de prealbúmina y RBP podrían orientar hacia una malnutrición al igual que sucede con otros enfermos hospitalizados con patologías crónicas reagudizadas¹³⁸.

Con respecto a los niveles de citoquinas (TNF- α e IL-6), cuyas cifras están elevadas en los pacientes con insuficiencia cardiaca como ya demostraron Levine et al²¹ en 1990, nuestros datos reflejan valores inferiores a los de otros estudios, lo cual puede ser debido a diferencias en el método de determinación, y además se aprecia gran variabilidad entre los resultados en los diferente trabajos^{113,139,140}. Sin

embargo, los valores de PCR ultrasensible están elevados (18,8 mg/L, valor normal >3mg/L), son concordantes con otros registros^{120,121}, y suponen el reflejo de una situación inflamatoria subyacente, también descrita en trabajos previos.

5.1.3. DIFERENCIAS DEL PERFIL LIPÍDICO SEGÚN LA ETIOLOGÍA Y TIPO DE DISFUNCIÓN.

Los datos correspondientes a los perfiles lipídicos en pacientes con insuficiencia cardiaca de causa isquémica y no isquémica en la literatura médica son francamente limitados. La mayoría de los estudios están realizados en cohortes de pacientes que presentan exclusivamente miocardiopatía dilatada idiopática (como paradigma de insuficiencia cardiaca de causa no isquémica)^{111,140} y los resultados con respecto al perfil lipídico son desiguales.

Hasta la fecha sólo se ha encontrado un trabajo publicado por Sakatani¹¹¹ en el que se recogieron 133 pacientes en fase compensada, de los cuales un 31,5% eran isquémicos y se encontraban mayoritariamente en clase funcional II-III. Tras finalizar el seguimiento se observó que en los pacientes con IC de causa isquémica, cifras elevadas de colesterol total estaban asociadas con un peor pronóstico, mientras que lo contrario se producía en los enfermos con causa no isquémica, los cuales sobrevivían más si presentaban valores altos de colesterol. Hay otros 2 estudios realizados por Rauchhaus¹⁰⁹ y Horwich¹¹⁰, con un tamaño muestral mayor en los que no se separan específicamente los perfiles lipídicos según la etiología, pero se tiene en cuenta ésta en el análisis multivariante. Los niveles bajos de colesterol demostraron predecir evolución desfavorable independientemente de la etiología de la IC. El

resto de los parámetros lipídicos no tuvieron valor como factores pronósticos.

En nuestro trabajo, con un tamaño muestral, una proporción de pacientes isquémicos y una clase funcional similares al estudio de Sakatini se obtuvieron datos diferentes. En los pacientes isquémicos (n=28) no se obtuvieron diferencias significativas en ningún parámetro lipídico entre los que sobrevivieron y no lo hicieron. Por otra parte, en los pacientes no isquémicos, más numerosos, se vieron datos similares a los encontrados en la cohorte total, presentando un peor pronóstico (determinado como mortalidad por cualquier causa) aquéllos con cifras disminuidas de colesterol total, c-LDL, c-VLDL, triglicéridos y Apo B-100.

La principal diferencia de nuestro estudio con respecto a los demás es, como ya se ha dicho, que las extracciones se realizaron en fase descompensada, justificándose así que los niveles de los parámetros lipídicos sean más bajos. Otra diferencia fundamental radica en la FE de los pacientes reclutados. Mientras que en nuestro trabajo 2/3 de los pacientes presentaban función sistólica preservada y la FE media era 51,5 (35,5-60,0), en el resto de los trabajos encontrados prácticamente la totalidad de los pacientes presentaban disfunción sistólica moderada-severa, con fracciones de eyección que iban desde un 20%^{109,110} a un 40%^{111, 114}.

Por tanto, no se han encontrado trabajos que valoren los perfiles lipídicos según el tipo de disfunción cardiaca, ya que todos están realizados en disfunción sistólica.

En nuestra población había 40 pacientes con FE<45% y 70 con FE≥45%. Al observar los perfiles lipídicos separados, se aprecian

datos similares a los encontrados en los pacientes de etiología isquémica y no isquémica. En disfunción sistólica no se apreciaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros analizados, sin embargo en pacientes con función sistólica preservada fallecían más los que presentaban cifras bajas de colesterol, c-LDL, c-VLDL, triglicéridos y Apo B-100. No se apreciaron diferencias entre las cifras de c-HDL, Apo A-I y Lp(A).

Por tanto, y a la vista de los resultados, parece que los datos observados en la población completa reflejan en gran parte los de los pacientes con función sistólica preservada e insuficiencia cardiaca de causa no isquémica, grupo que engloba a cardiopatía hipertensiva, valvular y otras, y que corresponde al tipo de paciente atendido por los médicos internistas.

5.1.4. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS RECOGIDOS.

En el seguimiento anual de nuestro estudio pudieron revisarse 70 pacientes de los 110 incluidos inicialmente. La mortalidad (por cualquier causa) al año fue del 20,9% y la proporción de reingresos alcanzó el 48,1%, ambos datos similares a los de otras series americanas y españolas ^{4,141}.

Con respecto a la clase funcional, la mayoría de los pacientes permanecieron en la misma clase que presentaban previa al ingreso, y sólo 5 de ellos empeoraron. Por el contrario, si hubo algunos cambios en el tratamiento de los pacientes, creciendo considerablemente la proporción de pacientes antiagregados, anticoagulados y tratados con digoxina. Este aumento podría ser explicado por la presencia de fibrilación auricular en una parte mayoritaria de los pacientes (61,8%), aunque no se disponen de

datos acerca de la cantidad de pacientes que fueron diagnosticados durante el primer ingreso o ya la padecían previamente. También se produce una elevación significativa en el uso de estatinas y nitritos. El número de pacientes que al cabo del año tomaban ARA-II, IECA, betabloqueantes, diuréticos y espironolactona también aumentó, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por tanto, en la revisión anual los pacientes se encontraban más cerca del tratamiento recomendado por las guías de práctica clínica de insuficiencia cardíaca.

Este aumento en la mayoría de los fármacos, además de la progresión de la enfermedad, puede justificar en parte el deterioro de la función renal (creatinina $1,5 \pm 0,6$ mg/dl al año vs $1,1 \pm 0,9$ mg/dl al ingreso; $p < 0,0001$) y la elevación de los niveles de potasio ($4,7 \pm 0,5$ mEq/L vs. $4,4 \pm 0,5$ mEq/L; $p = 0,004$) a pesar de que los pacientes estuviesen en una fase más compensada que en la primera determinación.

La estabilidad clínica también se traduce en un aumento de las cifras de sodio (que durante el ingreso estaba más diluido por la sobrecarga hídrica), un descenso de las cifras de LDH y bilirrubina (ya que existe menos congestión hepática) y una disminución ligera de las cifras de NT-proBNP.

En cuanto al perfil lipídico, y como era de esperar, aumentaron los valores de todas sus parámetros, ya que como se ha dicho previamente, sus niveles son más bajos en pacientes hospitalizados¹¹⁹ que ambulatorios. Resulta llamativo que las mayores diferencias se obtengan en el colesterol total, c-HDL y Apo A-I, obteniéndose un perfil lipídico más cardiosaludable.

A la par del ascenso en las cifras lipídicas se observó también una mejora en la situación nutricional (reflejada en los valores de prealbúmina y RBP, que presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las del ingreso). Por último, se apreció un descenso importante en los valores de TNF- α , IL-6 y PCR, reforzando así la hipótesis de que el status nutricional y la situación inflamatoria se encuentran íntimamente relacionadas^{142,143}.

5.2. RELACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO CON MARCADORES NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS.

La hipocolesterolemia es un dato común a numerosas situaciones agudas como postoperatorios, traumatismos o sepsis^{116,117,118}. El descenso de las cifras de colesterol es el resultado de una serie de respuestas de fase aguda llevadas a cabo por el organismo debido al aumento de sus necesidades (síntesis de membranas celulares y producción de hormonas de estrés), disfunción hepática, hemodilución y, por supuesto, como respuesta a la elevación de las citoquinas séricas¹²².

En enfermedades prolongadas o crónicas, e incluso en condiciones fisiológicas como el envejecimiento, también es frecuente encontrar cifras bajas de colesterol, que se consideran predictores de corta supervivencia, índices de fragilidad y de deterioro funcional¹²². El mecanismo fisiopatológico subyacente podría implicar una combinación de mecanismos inflamatorios y malnutrición persistente.

Entre las patologías crónicas más estudiadas está la insuficiencia renal en diálisis. Hay algunos autores que hablan de una

situación particular en estos enfermos que denominan “*Síndrome malnutrición-inflamación-ateriosclerosis (MIA)*”. En estos pacientes se ha observado una importante elevación de los niveles de citoquinas¹⁴⁴, que contribuyen a un estado de inflamación mantenido. Esta situación, en parte, justifica la frecuente malnutrición presentada en las etapas finales de esta patología manifestada por anorexia, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia y caquexia. De esta manera, se acelera la progresión de la aterosclerosis y la reducción de la contractilidad cardíaca, empeorando el pronóstico de la enfermedad¹⁴⁵.

Incluso en pacientes ancianos sin enfermedad conocida se han asociado marcadores inflamatorios elevados e indicadores nutricionales bajos (entre los que está el colesterol total) como predictores de muerte temprana¹⁴⁶.

En nuestro caso, explorando la dependencia de los parámetros lipídicos y el resto de indicadores nutricionales se observó que salvo c-HDL y Lp(A), todas las demás fracciones presentaban una correlación estadísticamente significativa tanto con cifras de prealbúmina como de RBP, por lo que parece evidente que las variaciones en el perfil lipídico dependen, al menos parcialmente, de la situación nutricional que tenga el paciente, y sus cifras van ascendiendo conforme el paciente está mejor nutrido.

Por otro lado, la relación entre las cifras de colesterol total y citoquinas inflamatorias en nuestro trabajo es menos marcada que la encontrada con los indicadores nutricionales, pero aún así se apreció una correlación inversa con las cifras IL-6 (Rho -0,227; p=0,018). En el caso de los triglicéridos se encontró relación también con el TNF- α (Rho -0,236; p=0,013). Por tanto, y aunque el mecanismo de acción

no esté claramente establecido parece razonable pensar que la inflamación ejerce una influencia en el perfil lipídico y que sus cifras están más elevadas en fase compensada, es decir, no sólo cuando el paciente está mejor nutrido, sino también con unos parámetros inflamatorios más bajos.

Desde hace más de dos décadas se ha observado que las concentraciones de citoquinas séricas en los pacientes con insuficiencia cardiaca se encuentran elevadas²¹, demostrando así que los fenómenos inflamatorios juegan un papel en la fisiopatología y desarrollo de esta enfermedad. De hecho, el aumento de citoquinas es mayor en clases funcionales más avanzadas y se relaciona con el desarrollo de una malnutrición proteico-calórica progresiva y con la denominada "caquexia cardiaca" que se produce en estadios finales de esta patología^{23,24,25}. Así, la última etapa de la insuficiencia cardiaca, como la de otras enfermedades crónicas, parece asociarse con una situación inflamatoria con malnutrición acompañante.

Sin embargo, en nuestra muestra apenas hay pacientes caquéticos, es más, la media del IMC de los enfermos es alta ($29,2 \pm 6,3 \text{ kg/m}^2$) y roza la obesidad, aunque es posible que este dato se explique por la escasa representación de pacientes con NYHA IV entre la población recogida. No obstante, al intentar relacionar el IMC con otros indicadores del estado nutricional como la prealbúmina, la RBP y todos los parámetros del perfil lipídico sólo se consiguió una correlación, por otra parte esperable, con las cifras de triglicéridos y c-VLDL. Tampoco se obtuvo ninguna correlación con niveles de IL-6 ni TNF- α . De esta manera, el IMC no parece el mejor indicador del estado nutricional en pacientes con insuficiencia cardiaca, al menos en clases funcionales leves.

De este modo, debido a la pequeña proporción de pacientes que cumplieren condiciones de caquexia y a la falta de correlación del IMC con otros parámetros nutricionales se eligieron las cifras de prealbúmina para establecer dos grupos con objeto de valorar las diferencias en la situación inflamatoria según el status nutricional de los pacientes.

Los datos obtenidos corroboran la interrelación entre el estado nutricional y la situación inflamatoria. Cuando se separó la población según el grado de nutrición por niveles de prealbúmina, se apreció que los parámetros inflamatorios estaban significativamente más elevados en el grupo peor nutrido (TNF- α : $2,3 \pm 1,4$ vs $3,2 \pm 1,5$ pg/dl; $p=0,001$). En este grupo también se apreciaron cifras significativamente más bajas de casi todos los parámetros lipídicos (a excepción de Lp(A) y c-HDL). No se observaron diferencias con respecto al IMC en ambos grupos.

Además, también se obtuvieron correlaciones inversas de grado moderado entre los parámetros nutricionales y los inflamatorios, en especial entre los niveles de prealbúmina con IL-6 (Rho $-0,564$; $p<0,0001$) y con PCR (Rho $-0,491$; $p<0,0001$).

Como ya se ha dicho, en la insuficiencia cardiaca, especialmente en clases avanzadas, es frecuente encontrar malnutrición. Su causa es multifactorial¹³⁹. Por un lado, las hospitalizaciones frecuentes y el tratamiento con determinados fármacos (con efectos anorexígenos) contribuyen a una disminución de la ingesta proteico-calórica. También, la existencia de otras patologías asociadas, como insuficiencia renal crónica y depresión entre otros, y factores sociales como la limitación de la movilidad física por disnea, juegan un papel en la falta de una ingesta apropiada en estos pacientes. Otro factor

fundamental, y ampliamente estudiado es el efecto que produce a nivel sistémico el aumento de los niveles de citoquinas como reflejo del estado inflamatorio^{23,147,148}, llevando a una situación de hipercatabolismo y anorexia en el paciente. Por último, hay estudios que han revelado que en la insuficiencia cardiaca se producen alteraciones de la morfología y función intestinal¹⁴⁹ como aumento del espesor de la pared del tubo digestivo, fenómenos isquémicos locales, aumento de la permeabilidad en determinadas zonas y sobrecrecimiento bacteriano. Estudios similares han sido realizados en otras patologías como la insuficiencia renal crónica, con resultados parecidos¹⁵⁰. Por supuesto, todos estos fenómenos condicionan una menor absorción de nutrientes, explicando en parte la malnutrición de los pacientes.

Pero estos hallazgos en la morfología intestinal contribuyen, según algunos autores, a incrementar la inflamación crónica que existe en esta patología. De esta manera, la adherencia de bacterias a la pared intestinal induce la síntesis de citoquinas, que a la vez empeoran la funcionalidad de su barrera epitelial. Además, el paso de productos microbiológicos, como lipopolisacaridasas (LPS) y endotoxinas a la circulación sistémica, aumenta también la síntesis de estos marcadores inflamatorios¹⁵¹. Esta situación mantenida de manera crónica contribuye a un círculo que aumenta la inflamación a la par que empeora el estado de nutrición de los pacientes.

Apoyando esta hipótesis hay algunos datos. Las lipopolisacaridasas son glicolípidos que forman parte de las membranas de las bacterias gram negativas que hay en la flora bacteriana entérica. Se cree que tienen importancia en la activación y mantenimiento de la respuesta inmune, especialmente en la elevación de los niveles de citoquinas¹⁵² como consecuencia de los

cambios producidos en la pared intestinal y de las traslocaciones bacterianas ocasionadas. En algunos trabajos se ha confirmado que se encuentran elevadas en los pacientes con insuficiencia cardiaca, particularmente en fase descompensada. Hay algunos modelos en los que las lipoproteínas son beneficiosas para esta patología debido a su capacidad para modular la bioactividad de estas endotoxinas, es decir, son tampones naturales de las LPS, con lo cual disminuyen su actividad nociva en proporción directa a las cifras de colesterol que presente el paciente^{153,154}. Este modelo desarrollado inicialmente para la cascada inflamatoria de la sepsis ha sido estudiado posteriormente in vitro, en modelos animales y en humanos con insuficiencia cardiaca¹⁵⁵.

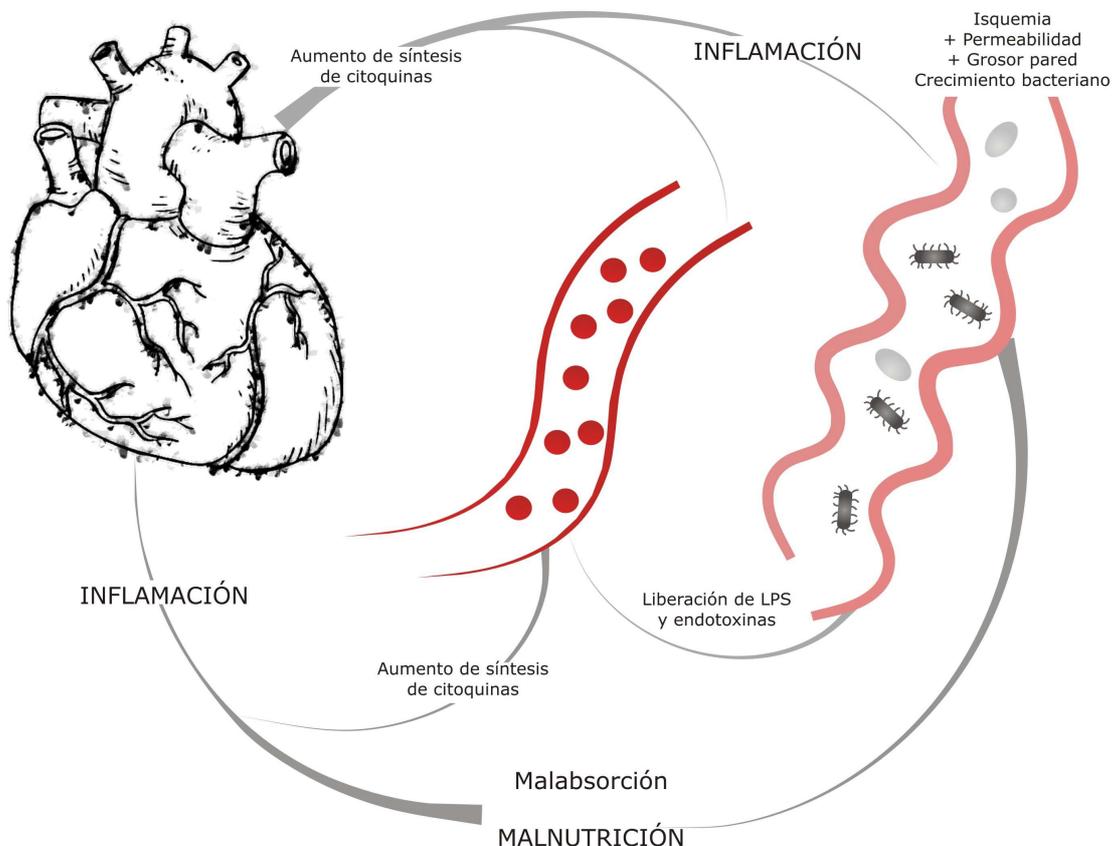


Figura 39: Relación entre inflamación y malnutrición en la insuficiencia cardiaca.

En resumen, nuestros datos apoyan la idea de que el perfil lipídico en fase descompensada de la insuficiencia cardiaca presenta cifras descendidas como reflejo directo de la inflamación y de la situación nutricional que presente el paciente. Los parámetros nutricionales e inflamatorios están interrelacionados, y aunque el mecanismo de acción no esté claramente establecido, parece evidente que estados de gran inflamación van asociados a malnutrición y viceversa, probablemente no sólo por la patología en sí, sino también por la edad avanzada y la propia hospitalización entre otros factores. A pesar de que en otros trabajos las cifras de citoquinas han sido relacionadas con un aumento de la mortalidad, en nuestros pacientes no se ha encontrado implicación pronóstica ni entre los parámetros inflamatorios ni en los nutricionales a excepción de algunas fracciones del perfil lipídico.

5.3. VALOR DEL PERFIL LIPÍDICO COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

5.3.1. VALOR PRONÓSTICO DE LOS PARÁMETROS LIPÍDICOS CONSIDERADOS INDIVIDUALMENTE.

La media del seguimiento de los pacientes fue de 21 ± 13 meses. En el momento de finalización del estudio habían fallecido 40 pacientes (36,4%). En cuanto a evento combinado, hubo 64 enfermos (58,2%) que ingresaron por insuficiencia cardiaca o fallecieron por cualquier causa.

Las cifras de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca son muy variables, dependiendo fundamentalmente de la

comorbilidad y edad de los pacientes llegando al 50% a los 5 años en el estudio Framingham⁵ e incluso a cifras mayores (60,7% a los 4 años) en otras series si se reajusta la mortalidad para mayores de 75 años con más de tres enfermedades concomitantes¹⁵⁶. En nuestro caso, las cifras de mortalidad son ligeramente inferiores a las de estos estudios ajustadas según el tiempo de seguimiento, probablemente debido a diferencias en otros indicadores de mal pronóstico como fracción de eyección deprimida o clase funcional.

Los resultados de nuestro estudio univariante con respecto a la mortalidad total fueron concordantes con otros trabajos que hablan de la "paradoja epidemiológica" de los factores de riesgo cardiovasculares en insuficiencia cardiaca, y mostraron que la hipertensión arterial, el sobrepeso y la dislipemia eran factores protectores^{101,102,106,107} en estos pacientes. Analizando de manera específica el colesterol y las lipoproteínas se observó que las cifras descendidas de colesterol total, triglicéridos, c-LDL, c-VLDL y Apo B-100 predecían mayor mortalidad. Sin embargo, al realizar el estudio multivariante sólo demostró ser factor pronóstico independiente para mortalidad los niveles bajos de triglicéridos (HR 2,821 IC 95% 1,293-6,159; p=0.009), saliendo fuera de la ecuación otros factores clásicos de mal pronóstico como la insuficiencia renal, el NT-proBNP elevado y la clase funcional avanzada, que quedó a las puertas de la significación estadística.

La mayoría de los estudios que han valorado el papel pronóstico del perfil lipídico en insuficiencia cardiaca se han realizado en pacientes en situación estable y se han centrado en el colesterol total, con resultados variables. Así, Christ¹¹¹ analizó las cifras de colesterol en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática demostrando que el colesterol no era factor pronóstico independiente de mortalidad.

Por el contrario, Horwich¹¹⁰ demostró el papel como predictor de mortalidad en una amplia cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca con clase funcional avanzada, disfunción sistólica y de cualquier etiología. Por tanto, es posible que el papel del perfil lipídico como marcador pronóstico sea variable dependiendo de la clase funcional en la que se encuentre el paciente y tenga más valor en estados avanzados de la enfermedad.

En este último trabajo se obtuvieron también diferencias en el estudio univariante con respecto a cifras de c-LDL y triglicéridos que luego no se demostraron en el estudio multivariante. De hecho, sólo se ha encontrado un reciente estudio¹⁵⁷ que demuestra, al igual que el nuestro, el papel de los triglicéridos como predictor de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca, de cualquier etiología y con la enfermedad avanzada.

En nuestro estudio, los niveles de triglicéridos demostraron valor pronóstico, independientemente de la diabetes mellitus y la obesidad, que como se sabe, alteran el perfil lipídico.

Por otro lado, los hallazgos ya descritos en relación a la mortalidad no se observaron en el estudio univariante para eventos combinados. El único parámetro lipídico que alcanzó significación estadística fue la Apo B-100, junto con la anemia, las cifras de NT-proBNP elevadas, la clase funcional y la insuficiencia renal. No se han encontrado estudios que hayan demostrado utilidad del perfil lipídico como marcador pronóstico de reingresos o eventos combinados (mortalidad total y reingresos por insuficiencia cardiaca).

5.3.2. VALOR PRONÓSTICO COMBINADO CON NT-PROBNP.

A pesar de que en nuestro trabajo el NT-proBNP no demostró ser marcador pronóstico independiente, su uso en la práctica clínica habitual está ampliamente documentado^{11,158,159,160}. De esta manera se consideró el marcador apropiado para analizar el pronóstico combinado junto con los valores de colesterol total y triglicéridos. Debido a la falta de consenso en cuanto a la elección de un valor específico de NT-proBNP, en nuestro estudio se establecieron los puntos de corte usando los valores de la curva ROC para mortalidad total: 174,5 mg/dl, 100 mg/dl y 1985 pg/ml para el colesterol, triglicéridos y NT-proBNP respectivamente. No se han encontrado en la literatura médica datos acerca de la utilidad pronóstica de la combinación de NT-proBNP junto con parámetros lipídicos.

Los resultados obtenidos revelaron un aumento significativo de la mortalidad y de los eventos combinados cuando se usaba la combinación de dos marcadores, especialmente relevante en el grupo de pacientes con los valores más elevados de NT-proBNP y más bajos de triglicéridos y colesterol que, como era de esperar, es el que presenta peor pronóstico. Del mismo modo, la supervivencia acumulada y libre de eventos era mayor en aquéllos con cifras menores de NT-proBNP y valores lipídicos mayores.

Pero quizá la aportación más llamativa esté en la estratificación del riesgo de los pacientes. Se observó una relación creciente y gradual en la mayoría de los casos en cuanto a número de eventos combinados y mortalidad, es decir había peor pronóstico conforme descendían los niveles de colesterol y triglicéridos y aumentaban los de NT-proBNP. Así, en el grupo de peor pronóstico (NT-proBNP alto y

colesterol bajo), el riesgo de mortalidad era casi 14 veces mayor que en el de mejor pronóstico, y el de evento combinado casi se triplicaba. Analizando las cifras de triglicéridos las diferencias eran aún mayores, obteniéndose un riesgo de mortalidad 23 veces mayor en el grupo de peor pronóstico y un riesgo de evento combinado de 2,6.

Por tanto, y a la vista de los resultados, la presencia conjunta de NT-proBNP elevado e hipocolesterolemia o hipotrigliceridemia ayudaría a predecir mal pronóstico con más exactitud que utilizando los marcadores de manera independiente. Todo esto apoya el papel del perfil lipídico, determinación rutinaria en los pacientes cardiovasculares, como marcador sobre el curso de la enfermedad, ayudando a la toma de decisiones sobre la optimización del tratamiento según la fase de la enfermedad en que se encuentre el paciente.

5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Algunos de los principales puntos débiles del estudio son los siguientes:

- Las extracciones analíticas se han obtenido en fase descompensada de la patología. Es cierto que supone un factor limitante porque aumenta los niveles de algunos marcadores séricos (NT-proBNP y citoquinas inflamatorias) y dificulta la valoración de otros que están afectados por la hemodilución, entre los que están los indicadores nutricionales y el perfil lipídico, pero por otra parte, nos da información sobre estos marcadores en los pacientes que vemos a diario en la práctica clínica. Hay muy pocos trabajos que estudien el valor pronóstico de marcadores (salvo NT-proBNP) en fase

descompensada, lo que hace que los resultados del nuestro sean fácilmente extrapolables a la población que tratamos a diario los internistas.

- El tamaño muestral calculado para valorar el objetivo principal resultó reducido para otros objetivos e impidió la introducción de más variables en el análisis multivariante, lo que habría ayudado a identificar de manera más fiable los marcadores pronósticos independientes.
- Hay una proporción de pacientes que estaban tratados con estatinas en el momento de la inclusión. Este dato no se ha tenido en cuenta en el análisis multivariante, al igual que el resto de los fármacos, por no haberse recogido el tratamiento en el momento del alta ni durante todo el seguimiento, de manera similar a otros trabajos que incluyen proporciones variables de pacientes tratados con hipolipemiantes^{109,110,111}.
- El seguimiento de los pacientes fue difícil debido a la pluripatología, la edad avanzada y la clase funcional evolucionada. De hecho, probablemente los pacientes que no se revisaron eran los que estaban más inestables. Por tanto, la evolución de los parámetros analíticos en la revisión al año debe tomarse con cautela. No obstante, los datos relativos a reingresos y mortalidad si se recogieron de forma exhaustiva.

A thick red L-shaped graphic element consisting of a horizontal line on the left, a vertical line extending downwards from its right end, and a horizontal line extending to the right from the bottom of the vertical line.

CONCLUSIONES

- 1.** En nuestra población, los pacientes con insuficiencia cardiaca que no sobreviven al seguimiento (21±13 meses) tienen valores en el momento del ingreso significativamente más bajos de colesterol, c-LDL, triglicéridos y Apo B-100 que los supervivientes.
- 2.** Los niveles séricos de triglicéridos en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca se comportan como un marcador de mortalidad, de manera independiente a la edad, clase funcional, etiología y disfunción cardiaca.
- 3.** En este estudio el valor de triglicéridos más apropiado para predecir mortalidad obtenido mediante curva ROC fue 100 mg/dl.
- 4.** Ningún parámetro del perfil lipídico ha demostrado valor como predictor de eventos combinados (mortalidad y reingresos).
- 5.** Los perfiles lipídicos de los pacientes con insuficiencia cardiaca no presentan variaciones significativas dependiendo de la etiología isquémica o no isquémica y del tipo de disfunción cardiaca presente (sistólica o función sistólica preservada).
- 6.** Existe una correlación entre IL-6 y prealbúmina y RBP, así como con la mayoría de los parámetros lipídicos, lo que apoya la interrelación entre la situación inflamatoria y nutricional en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

- 7.** Los parámetros de inflamación y malnutrición en la insuficiencia cardiaca se elevan significativamente en las fases de descompensación. Cuando la enfermedad se compensa, aumentan los niveles de lípidos y otros marcadores nutricionales y disminuyen los inflamatorios.
- 8.** No se ha observado utilidad pronóstica en ninguno de los parámetros nutricionales ni inflamatorios analizados.
- 9.** La combinación de los valores de triglicéridos y colesterol con NT-proBNP predice mal pronóstico (tanto mortalidad como evento combinado) y estratifica el riesgo mejor que utilizando los marcadores de manera independiente.



BIBLIOGRAFÍA

- (1) Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodríguez 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.
- (2) McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe, McMurray JJ, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350:829-33.
- (3) Anguita Sánchez M, Crespo Leiro M, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:1041-9.
- (4) Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la Insuficiencia Cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 163-70.
- (5) Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Leny DJ. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(Suppl A):6-13.
- (6) Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez 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.
- (7) 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 Róterdam study. *Eur Heart J* 2001; 22:1318-27.

(8) De la Fuente Cid R, Hermida Ameijeiras A, Pazo Nuñez M, Lado Lado F. Epidemiology of heart failure. Ratio of epidemic. *An Med Interna* 2007; 24:500-4.

(9) Fang J, Mensah GA, Croft JA, Keenan NL. Heart Failure-related hospitalization in the US, 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:428-34.

(10) Ryden-Bergsten T, Andersson F. The health care costs of heart failure in Sweden. *J Intern Med* 1999; 246:275-84.

(11) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:1329.e1-1329.e70.

(12) Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104:2746-53.

(13) McMurray JJ, Stewart S. Heart failure: Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83:596-602.

(14) Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72(Suppl 2):S3-9.

(15) He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women:

NHANES I epidemiologic follow-up study. Arch Intern Med 2001; 161:996-1002.

(16) Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 2003; 138:10-16.

(17) Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA 1996; 275:1557-62.

(18) Francis GS, Tang WH. Pathophysiology of congestive heart failure. Rev Cardiovasc Med 2003; 4 Suppl 2:S14-S20.

(19) Sakner-Berstein J. The myocardial matrix and the development and progression of ventricular remodeling. Curr Cardiol Rep 2000; 2:112-9.

(20) Mann D. Mechanisms and models in heart failure. An combinatorial approach. Circulation 1999; 100:999-1008.

(21) Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1990; 323:236-41.

(22) Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. Circulation 2003; 107:1486-91.

(23) 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.

(24) Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:391-8.

(25) Seta Y, Shan k, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokines hypothesis. *J Card Fail* 1996; 2:243-9.

(26) Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokines therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWALL). *Circulation* 2004; 109: 1594-602.

(27) Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990; 12:1179-86.

(28) Scirica BM, Morrow DA. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out. *Circulation* 2006; 113:2128-51.

(29) Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005; 112:1428-34.

- (30) Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagon J, Susen S, Bauters C, et al. High-sensitivity C-reactive protein: potencial adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26:2245-50.
- (31) Grieve DJ, Shah AM. Oxidative stress in heart failure: more than just damage. *Eur Heart J* 2003; 24:2161-3.
- (32) Kunkin M, Kalman J, Chamey R, Levy D, Buchholz-Varley C, Ocampo ON, et al. Prospective randomized of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999; 99:2645-51.
- (33) Khaper N, Rigatto C, Seneviratne C, Li T, Singal PK. Chronic treatment with propranolol induces antioxidant changes and protects against ischaemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29:3335-44.
- (34) Miranda R, Castro P, Verdejo H, Chiong M, Díaz-Araya G, Mellado R, et al. Estrés oxidativo e inflamación en insuficiencia cardiaca: Mecanismos de daño y alternativas terapéuticas. *Rev Med Chile* 2007; 135:1056-63.
- (35) Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002; 106:3073-8.
- (36) King MK, Coker ML, Goldberg A, McElmurray 3rd, JH, Gunasinghe R, Mukherjee R, et al. Selective matrix metalloproteinase inhibition

with developing heart failure: effects on left ventricular function and structure. *Circ Res* 2003; 92:177-85.

(37) Siwik DA, Tzortzis JD, Pimental DR, Chang DL, Pagano PJ, Singh K, et al. Inhibition of copper-zinc superoxide dismutase induces cell growth, hypertrophic phenotype, and apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes in vitro. *Circ Res* 1999; 85:147-53.

(38) Roig E. Activación y regulación neurohormonal en la insuficiencia cardiaca. En: Anguita Sánchez M. Manual de insuficiencia cardiaca. Publicación oficial de la Sociedad Española de Cardiología 2003. p. 23-37.

(39) Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407:233-41.

(40) Atherosclerosis and Thrombosis Index. The Internet Pathology Laboratory for Medical Education. Florida State University College of Medicine.

(41) The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6700 men and 1500 women. *Circulation* 1992; 86:839-48.

(42) Dzau Vj. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37:1047-52.

(43) Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein TL, Hajjar DP, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J Clin Invest* 2000; 105:1095-108.

(44) Programa ACTUA: Actuación integral en el paciente con riesgo cardiovascular y dislipemia (CD-Rom). Masana Marín, L. Novartis Farmaceútica. 2006.

(45) Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232:34-47.

(46) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. A perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-9.

(47) Austin MA, King KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82:495-506.

(48) Aronson D, Rayfield E. Diabetes y obesidad. En: Valentín Fuster, Russell Ross, Eric J. Topol. *Aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria*. Barcelona. Springer-Verlag Ibérica; 1997. p. 347-86.

(49) Poon M, Zhang X, Dunsky KG, Taubman MB, Harper PC. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation* 1997; 96:2514-9.

(50) Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 353:46-57.

(51) Tall AR. Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest* 1990; 86:379-84.

(52) Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer Public Health. *J Mt Sinai Hosp* 1953; 20:118-39.

(53) Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248:1465-77.

(54) Lewington S, Whitlock G, Clarke R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370:1828-39.

(55) Shepherd J, Coble S, Ford I, Isles C, Ross A, Macfarlane P, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.

(56) Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279:1615-22.

(57) Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: Impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97:946-52.

(58) Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease. *BMJ* 1994; 308: 367-72.

(59) Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation* 2002; 106:3143-421.

(60) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39.

(61) Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85:2025-33.

(62) Buring JE, O`Connor GT, Goldhaber SZ, Rosner B, Herbert PN, Blum CB, et al. Decreased HDL2 and HDL3 cholesterol, apo A-I, and apo A-II and increased risk of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:22-29.

(63) Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994; 121:641-7.

(64) Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Singurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10.158 incident cases among 262525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115:450-8.

(65) Tirosh A, Rudich A, Shochat T, Tekes-Manova D, Israeli E, Henkin Y, et al. Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men. *Ann Intern Med* 2007; 147:377-85

(66) Sprecher DL, Harris BV, Stein EA, Bellet PS, Keilson LM, Simbarti LA. Higher triglycerides, lower high-density lipoprotein cholesterol and higher systolic blood pressure in lipoprotein lipase-deficient heterozygotes. A preliminary report. *Circulation* 1996; 94:3239-45.

(67) Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson P, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996; 276:544-8.

(68) Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lipoprotein(a), vascular disease and mortality in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 349:2108-15.

(69) Walldius G, Jungner I. Rational for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. *Eur Heart J* 2005; 26:210-12.

(70) Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005; 294:326-33.

(71) Sniderman AD, Furberg CD, Keech A. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 361:777-80.

(72) Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358:2026-33.

(73) Clark R, Emberson JR, Parish S, Palmer A, Shipley M, Linksted P, et al. Cholesterol fractions and Apolipoproteins as risk factors for heart disease mortality in older men. *Arch Intern Med*. 2007; 167:1373-8.

(74) Huang Y, Walker KE, Hanley F, Narula J, Houser SR, Tulenko TN. Cardiac systolic and diastolic dysfunction after a cholesterol-rich diet. *Circulation* 2004; 109:97-102.

(75) Julien V, Gosse P, Ansoborlo P, Lemetayer P, Clement Y. Relationship between left ventricular mass and serum cholesterol level in the untreated hypertensive. *J Hypertens* 1998; 16:1043-7.

(76) Horio T, Miyazato J, Kamide K, Takiushi S, Kawano Y. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol on left ventricular hypertrophy and diastolic function in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16:938-44.

(77) Sundström J, Lind L, Vessby B, Andrén B, Aro A, Lithell H. Dyslipidemia and an unfavorable fatty acid profile predict left profile hypertrophy 20 years later. *Circulation* 2001; 103:836-41.

(78) Steer P, Hulthe J, Millgard J, Sarabi DM, Basu S, Vessby B, et al. Endothelial vasodilatory function is predicted by circulating apolipoprotein B and HDL in healthy humans. *Lipids* 2002; 37:1135-40.

(79) Ingelsson E, Ärnlöv J, Sundström J, Zethelius B, Vessby B, Lind L. Novel metabolic risk factors for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2054-60.

(80) Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1628-37.

(81) Dhingra R, Sesso HD, Kenchaiah S, Gaziano JM. Differential effects of lipids on the risk of heart failure and coronary heart disease: The Physicians' Health Study. *Am Heart J* 2008; 155:869-75.

(82) Conraads VM, Bosmans JM, Schuerweght AJ, De Clerck LS, Bridts CH, Wuyts FL, et al. Association of lipoproteins with cytokines and cytokine receptors in heart failure patients: differences between ischaemic versus idiopathic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2003; 24:2221-6.

(83) Sacks FM, Pfeiffer MA, Moye LA, Rouleau JF, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.

(84) Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711-8.

(85) Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 1712-9.

(86) Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Vega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:438-45.

(87) Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Suematsu N, Kinugawa S, Ide T, et al. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A

reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105:868-73.

(88) Nishikawa H, Miura S, Zhang B, Shimomura H, Arai H, Tsuchiya Y, et al. Statins induce the regression of left ventricular mass in patients with angina. *Circ J.* 2004; 68:121-5.

(89) Hanna IR, Heeke B, Bush H, Brosius L, King-Hageman D, Dudley SC, et al. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart Rhythm* 2006; 3:881-6.

(90) Borghi C. Interactions between hypercholesterolemia and hypertension: implications for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002; 11:489-96.

(91) Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely DG, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103:357-62.

(92) Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Woethley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years follow up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106:2884-7.

(93) Sola S, Muhammad QS, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum

markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:332-7.

(94) Yamada T, Node K, Mine T, Morita T, Kioka H, Tsukamoto Y, et al. Long-term effect of atorvastatin on neurohumoral activation and cardiac function in patients with chronic heart failure: A prospective randomized controlled study. *Am Heart J* 2007; 153:1055.e1-1055.e8.

(95) Tousoulis D, Antoniades C, Bosinakou E, Kotsopoulou M, Pitsavos C, Vlachopoulos C, et al. Effects of atorvastatin on reactive hyperemia and inflammatory process in patients with congestive heart failure. *Atherosclerosis* 2005; 178: 359-63.

(96) Sander S, Coleman CI, Patel AA, Kluger J White CM. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12:464-72.

(97) Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 112:357-63.

(98) Wojnicz R, Wilezek K, Nowalany-Kozielska E, Szygula-Jurkewicz B, Nowak J, Polonsky L, et al. Usefulness of atorvastatin in patients with heart failure due to inflammatory dilated cardiomyopathy and elevated cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2006; 97:899-904.

(99) Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Clelan JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357:2248-61.

(100) GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HT trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1231-9.

(101) Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tilisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:789-95.

(102) 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.

(103) Ammar KA, Redfield MM, Mahoney DW, Johnson M, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Central obesity: Association with left ventricular dysfunction and mortality in the community. *Am Heart J* 2008; 156:975-81.

(104) Frankenstein L, Remmpis A, Nelles M, Schaelling B, Schellberg D, Katus, et al. Relation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and their prognostic power in chronic stable heart failure to obesity status. *Eur Heart J* 2008; 29:2634-40.

(105) Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. A smoker`s paradox in patients hospitalized for heart failure: findings from OPTIMIZE-HF. *Eur Heart J* 2008; 29:1983-91.

(106) Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O`Connor CM, She L, et al. OPTIMIZE-HF Investigator and

Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006; 296:2217-26.

(107) Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, Fontana M, Ferenczi EA, Manisty CH, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009; 95:56-62.

(108) Richartz BM, Radovancevic B, Frazier OH, Vaughn WK, Taegtmeyer H. Low serum cholesterol levels predict high perioperative mortality in patients supported by a left-ventricular assist system. *Cardiology* 1998; 89: 184-8.

(109) Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Coats AJ, Anker SD. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1933-40.

(110) 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.

(111) Christ M, Klima T, Grimm W, Mueller HH, Maisch B. Prognostic significance of serum cholesterol levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27:691-9.

(112) Sakatini T, Shirayama T, Suzaki Y, Yamamoto T, Mani H, Kawasaki T, et al. The association between cholesterol and mortality in heart failure. Comparison between patients with and without coronary artery disease. *Int Heart J* 2005; 46:619-29.

- (113) Rauchhaus M, Koloczek V, Volk HD, 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.
- (114) Iwaoka M, Obata J, Abe M, Nakamura T, Kitta Y, Kodama Y, et al. Association of low serum levels of Apolipoprotein A-I with adverse outcomes in patients with nonischemic heart failure. *J Cardiac Fail* 2007; 13:247-53.
- (115) Cengiz O, Kocer B, Sürmeli S, Santicky MJ, Soran A. Are pretreatment serum albumin and cholesterol levels prognostic tools in patients with colorectal carcinoma? *Med Sci Monit* 2006; 12:CR240-7.
- (116) Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63:793-808.
- (117) Fraunberger P, Schaefer S, Werdan K, Walli AK, Seidel D. Reduction of circulating cholesterol and apolipoprotein levels during sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:357-62.
- (118) Fraunberger P, Nagel D, Walli AK, Seidel D. Serum cholesterol and mortality in patients with multiple organ failure. *Crit Care Med* 2000; 28:3574-5.
- (119) Windler E, Wens-Grabow U, Thiery J, Walli A, Seidel D, Greten H. The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Clin Invest* 1994; 72:939-43.

- (120) Araujo JP, Friões F, Azevedo A, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, et al. Cholesterol – A marker of nutritional status in mild to moderate heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 129:65-8.
- (121) Hrnčiarikova D, Hyspler R, Vyroubal P, Klemnera P, Hronek M, Zadák Z. Serum lipids and neopterin in urine as new biomarkers of malnutrition and inflammation in the elderly. *Nutrition* 2009; 25:303-8.
- (122) Giovannini I, Chiarla C, Giuliante F, Vellone M, Zadák Z, Nuzzo G. Hypocholesterolemia in surgical trauma, sepsis, other acute conditions and critical illness. En: Kramer MA. *Trends in cholesterol research*. New York: Nova Science Publishers; 2005. p.137-61.
- (123) Rauchhaus M, Coats AJS, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356:930-3.
- (124) Mc Murray J, Abdullah I, Dargie HJ, Shapiro D. Increased concentrations of tumour necrosis factor in “cachetic” patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J* 1991; 66:356-8.
- (125) Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102:3060-7.
- (126) Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Domínguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353:1838-42.

(127) Lipid Research Clinics Program. Manual of laboratory operations. Lipid and lipoprotein analysis. Washington DC: US Government Printing Office; 1974.

(128) Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna. La Insuficiencia Cardíaca en los servicios de Medicina Interna (estudio SEMI-IC). Med Clin 2002; 118:605-10.

(129) Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA 2006; 296: 2209-16.

(130) Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). Am Heart J 2005; 149:209–16.

(131) Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J 2006; 27:2725–36.

(132) Grau-Amorós J, Formiga F, Jordana-Comajuncosa R, Urrutia A, Aramburu Bodas O, Ceresuela LM. Prevalencia de la anemia en la insuficiencia cardíaca. Resultados del estudio GESAIC. Rev Clin Esp 2008; 208:211-5.

(133) Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordoñez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. Nt-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27:330-7.

(134) Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal ProBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95:948-54.

(135) Conraads VM, Bosmans JM, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Bridts CH, Wuyts FL, et al. Association of lipoproteins with cytokines and cytokine receptors in heart failure patients. Differences between ischaemic versus idiopathic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2003; 24:2221-6.

(136) Mears E. Outcomes of continuous process improvement of a nutritional care program incorporating serum prealbumin measurements. *Nutrition* 1996; 12:479-84.

(137) Spiekerman AM. Nutritional assessment (protein nutriture). *Anal Chem* 1995; 67:R429-36.

(138) Devoto G, Gallo F, Marchello C, Racchi O, Garbarini R, Bonassi S, et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clin Chem* 2006; 52:2281-5.

(139) Catapano G, Pedone C, Nunziata E, Zizzo A, Passantino A,

Incalzi RA. Nutrient intake and serum cytokine pattern in elderly people with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:428-34.

(140) Sezgin N, Sezgin AT, Gullu H, Karabulut A, Barutcu I, Topal E, et al. Decreased serum lipoprotein levels as a guide for clinical severity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Tohoku J Exp Med* 2005; 206:219-24.

(141) Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J* 2008; 155:200-7.

(142) Hrnčianriková D, Jurasková B, Hyspler R, Solichová D, Tichá A, Kleměra P, et al. A changed view of serum prealbumin in the elderly: prealbumin values influenced by concomitant inflammation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Repub* 2007; 151:273-6.

(143) Shenkin A. Serum prealbumin: is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition? *Clin Chem* 2006; 52:2177-9.

(144) Stenvinkel P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif* 2001; 19:143-51.

(145) Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 11:28-31.

(146) Carriere I, Dupuy AM, Lacroux A, Cristol JP, Delcourt C, POLA Study Group. Biomarkers of inflammation and malnutrition associated with early death in healthy elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:840-6.

(147) Filippatos GS, Anker SD, Kremastinos DT. Pathophysiology of peripheral muscle wasting in cardiac cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:249-54.

(148) Azhar G, Wei JY. Nutrition and cardiac cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:18-23.

(149) Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling MD, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1561-9.

(150) Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Impairment of small intestinal protein assimilation in patients with end-stage renal disease: extending the malnutrition-inflammation-atherosclerosis concept. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1536-43.

(151) Alverdy J, Zaborina O, Wu L. The impact of stress and nutrition on bacterial-host interactions at the intestinal epithelial surface. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:205-9.

(152) Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79:1426-30.

(153) Flegel WA, Baumstark MW, Weinstock C, Berg A, Northoff H. Prevention of endotoxin-induced monokine release by human low and high density lipoproteins and by apolipoprotein A-I. *Infect Immun* 1993, 61:5140-6.

(154) Netea MG, de Bont N, Demacker PN, Kullberg BJ, Jacobs LE, Verver-Jansen TJ. Lipoprotein(a) inhibits lipopolysaccharide-induced

tumor necrosis factor alpha production by human mononuclear cells. *Infect Immun* 1998; 66:2365-7.

(155) Charalambous BM, Stephens RC, Feavers IM, Montgomery HE. Role of bacterial endotoxin in chronic heart failure: the gut of the matter. *Shock* 2007; 28:15-23.

(156) Jong P, Vowinckel SJ, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1689-94.

(157) Freitas HS, Barbosa EA, Rosa FH, Lima AC, Mansur AJ. Association of HDL cholesterol and tryglicerides with mortality in patients with heart failure. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42:420-5.

(158) Januzzi JL, Sakhuja R, O`Donogue M, Baggish AL, Anwaruddin S, Chae CU, et al. Utilitiy of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing fo prediction in 1-year mortality in patients with dysnea treated inthe emergency department. *Arch Intern Med* 2006; 166: 315-20.

(159) Fonarrow GC, Peacock WF, Horwich TB, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M, et al. Usefulness od B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-mortality from ADHERE. *Am J Cardiol* 2008; 101:231-7.

(160) Cornout M, Mourre F, Castel F, Ferrières J, Destrac S. Optimization of the use of B-type natriuretic peptide levels for risk stratification at discharge in ederly patients with descompensated heart failure. *Am Heart J* 2008; 155:986-91.



ANEXOS

ANEXO 1: CRITERIOS DE FRAMINGHAM

Crterios de Framingham Se requiere la existencia de 2 criterios mayores o uno mayor o dos menores que no puedan ser atribuidos a otra causa.	
CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Disnea paroxística nocturna	Edema maleolares
Ingurgitación yugular	Tos nocturna
Estertores crepitantes	Disnea de esfuerzo
Cardiomegalia	Hepatomegalia
Edema agudo de pulmón	Derrame pleural
Galope por tercer ruido	Reducción de 1/3 de la capacidad vital
Aumento de presión venosa yugular >16cm H ₂ O	Taquicardia (≥ 120 lat/min)
Reflujo hepatoyugular	
CRITERIO MAYOR O MENOR	
Pérdida de peso > 4,5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento	

ANEXO 2: CÁLCULO DEL FILTRADO GLOMERULAR SEGÚN LA ECUACIÓN DE COCKCROFT-GAULT.

Aclaramiento de creatinina = $[(140 - \text{Edad}) / (72 \times \text{Creatinina})] \times \text{Peso}$

(Si la fórmula se aplica a mujeres, debe multiplicarse el resultado obtenido por la constante 0,85)

Unidades: - Aclaramiento de creatinina (ml/min)
- Edad (años)
- Creatinina (mg/dl)
- Peso (kg)

ANEXO 3: CÁLCULO DEL PESO MEDIANTE LA FÓRMULA DE BEHNKE.

Para determinar el peso corporal a través del método de Behnke se mide la talla en decímetros y los siguientes doce perímetros en centímetros:

- Hombros: aproximadamente 7 a 8 cm bajo la línea del acromion, con sujeto relajado y a media espiración.
- Tórax: en la línea de los pezones, a media espiración.
- Abdomen máximo: al mismo nivel anterior, en máxima inspiración y distensión del abdomen.
- Caderas: a nivel de las prominencias máximas de los glúteos.
- Muslo: inmediatamente bajo la línea del reborde de las nalgas.
- Rodilla: a nivel bicondíleo.
- Pierna: en la prominencia máxima de la pantorrilla.
- Tobillos: a nivel bimalleolar.
- Brazo: en punto medio entre acromion y olecranon, con brazo colgando relajado.
- Antebrazo: en prominencia máxima del antebrazo.
- Muñeca: a nivel de articulación radiocubital.

Tiene un error de estimación de 700 gramos para mujeres y 600 gramos para hombres.

$$\text{Peso(kg)} = (\text{Suma de perímetros (cm)})^2 \times \text{Talla(dm)} / 339$$

ANEXO 4: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.

Proyecto de investigación: Valor pronóstico del perfil lipídico en insuficiencia cardíaca y su relación con marcadores inflamatorios y nutricionales.

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar, de manera completamente voluntaria, en un estudio que se va a realizar en personas que, como usted, padecen una insuficiencia cardíaca. Nuestra intención es que reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar.

Es importante que sepa que en este estudio no se le va a someter a un nuevo tratamiento con un fármaco en investigación ni a ninguna prueba diagnóstica diferente de la que habitualmente solicite su médico. Todos los fármacos que se utilicen se les prescribirá siguiendo las recomendaciones actuales de la práctica clínica habitual. No obstante, la legislación española y los principios éticos de confidencialidad exigen que usted conozca los detalles del estudio y conceda su consentimiento a participar en el mismo.

A continuación le informamos sobre la razón de ser del estudio y los aspectos más importantes del mismo.

¿Cuál es su enfermedad?

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad muy común que se origina cuando el corazón no es capaz de bombear la cantidad de

sangre apropiada para las necesidades del organismo. Como consecuencia de ello, la sangre se acumula primero en los pulmones, produciendo ahogo, y después en el resto del organismo dando lugar a la hinchazón de las piernas.

¿Por qué es necesario este estudio?

En los últimos años se han producido avances muy importantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, como consecuencia de la introducción de diversos medicamentos. Sin embargo, es necesario seguir estudiando los mecanismos que producen la enfermedad, para poder con ello mejorar el tratamiento y el pronóstico.

¿Qué características deben reunir los pacientes para participar en el estudio?

Teniendo en cuenta la información que anteriormente le hemos aportado, los pacientes que participarán deben tener, como usted, un diagnóstico claro de insuficiencia cardiaca.

¿Cuáles son los objetivos del estudio y qué pruebas diagnósticas y tratamiento se practicarán?

El objetivo de este trabajo es conocer la frecuencia y el valor pronóstico (peor evolución) de los lípidos en la insuficiencia cardiaca en diferentes situaciones (fase compensada y descompensada).

Para llevar a cabo el estudio se realizará una visita al año del ingreso donde se le practicará un nuevo examen físico con analítica básica.

¿Cuáles son los beneficios y riesgos por participar en el estudio?

Este estudio no comporta ningún riesgo para usted en cuanto se limita a recoger los datos de su enfermedad y su evolución.

¿Qué sucede si decide abandonar el estudio?

Si decide participar en este estudio debe saber que lo hace voluntariamente y que podrá, así mismo, abandonarlo en cualquier momento. Por supuesto, aunque usted abandone el estudio seguirá recibiendo la misma atención sanitaria por su médico.

¿Cómo se asegurará la confidencialidad de los datos?

Para la realización del estudio debemos conocer algunos de sus datos médicos relacionados con la enfermedad. Estos se registraran en un cuaderno con un código numérico, cuya correspondencia con la identidad del paciente únicamente conocerá su médico. La recolección y análisis posterior de estos datos se realizará garantizando estrictamente su confidencialidad de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de registro. No podrán tener acceso a los datos del estudio, codificados para mantener el anonimato, personas ajenas a la investigación.

ANEXO 5: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Proyecto de investigación: Valor pronóstico del perfil lipídico en insuficiencia cardíaca y su relación con marcadores inflamatorios y nutricionales.

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Yo, _____

He leído y comprendido la hoja de información que me ha sido entregada y he podido hacer preguntas sobre los objetivos y metodología aplicada en el proyecto "VALOR PRONÓSTICO DEL PERFIL LIPÍDICO EN INSUFICIENCIA CARDIACA Y SU RELACIÓN CON MARCADORES INFLAMATORIOS Y NURICIONALES".

Me he entrevistado con el investigador D. _____ y comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo igualmente que puedo abandonar el estudio:

- a) Cuando quiera.
- b) Sin tener que dar explicaciones ni exponer mis motivos.
- c) Sin que ello repercuta en manera alguna en mi asistencia médica.

Por todo lo anteriormente expuesto, DOY MI CONSENTIMIENTO para participar en el proyecto arriba señalado.

Y para que así conste, firmo en Sevilla, a _____