



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Medicina
Programa de doctorado en Medicina (3139)

Valoración del estado nutricional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca

Documento de Tesis Doctoral

Regina López Guillén

Directores:

**Dra. María Argente Pla
Dr. Juan Francisco Merino Torres**

Valencia, Septiembre 2024



La **Dra. María Argente Pla**, Doctora en Medicina y

El **Dr. Juan Francisco Merino**, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universitat de València

CERTIFICAN

Que la presente memoria, titulada **“Valoración del estado nutricional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca”** corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por doña **Regina López Guillén**, para su presentación como tesis Doctoral en el Programa de Doctorado de Medicina, con el fin de optar al grado de Doctora en Medicina por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma la presente, en Valencia, a 10 de julio de 2024

JUAN
FRANCISCO|
MERINO|
TORRES

Firmado
digitalmente por
JUAN FRANCISCO|
MERINO|TORRES
Fecha: 2024.07.11
12:51:49 +02'00'

MARIA|
ARGENTE|
PLA

Firmado digitalmente
por MARIA|ARGENTE|
PLA
Fecha: 2024.07.13
11:04:29 +02'00'

***“La felicidad no es hacer
lo que uno quiere sino
querer lo que uno hace”***

Jean Paul Sartre

AGRADECIMIENTOS

Este documento es el resultado de la colaboración de diferentes personas, a las que quiero agradecer su participación a lo largo de los últimos años.

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a mis directores de tesis. Al Dr. Juan Francisco Merino Torres por brindarme la oportunidad de formar parte de este proyecto de investigación, tu orientación y consejo en su realización.

En segundo lugar, agradecer a la Dra. María Argente Pla, su apoyo tanto emocional como académicamente. Gracias por enseñarme tantas cosas y por haber sido un pilar fundamental en la realización de esta tesis. Eres un referente para mí como médico y como persona.

A todos mis compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, por sus ánimos constantes y su ayuda en este largo camino. En especial, quiero agradecer a las nutricionistas su ayuda para la realización de esta tesis, que ha sido vital.

A mi familia, quiero expresarles mi más profundo agradecimiento por todo lo que me regalan día a día. A mi padre, gracias por tus consejos y tu apoyo incondicional; para mí eres un modelo a seguir, como profesional y como persona. A mi madre, gracias por tus cuidados constantes y por hacerme sentir siempre como en casa. Ambos me habéis hecho ser la persona que soy hoy.

A Ale, gracias por apoyarme en cada momento crucial de mi vida, por tu ánimo y felicidad. La confianza que depositas en mí me hace más fuerte. Gracias por ser mi lugar seguro.

A Chris, quiero agradecerte tu escucha, tus cuidados, tu cariño y tu apoyo durante estos años. Haces que todo parezca más fácil y por ello te admiro muchísimo. Este camino no habría sido posible sin ti. Gracias por hacerme mejor persona e inmensamente feliz.

Por último, gracias a los pacientes que altruistamente se prestaron a participar en este proyecto. Sin vosotros nada de esto tendría sentido.

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que presenta síntomas como disnea, edema y fatiga, y signos como crepitantes pulmonares y edema periférico. La desnutrición en la IC es frecuente y empeora el pronóstico. Su fisiopatología involucra numerosos factores: se produce un aumento del gasto energético e hipoperfusión intestinal que conlleva saciedad precoz y malabsorción de nutrientes. Además, la disfunción cardíaca provoca un desequilibrio entre señales anabólicas y catabólicas, predominando las catabólicas. La sobrecarga hídrica puede enmascarar la desnutrición, por ello es crucial realizar una valoración morfofuncional.

Objetivo: El objetivo principal del estudio es conocer la prevalencia de desnutrición y riesgo de desnutrición de los pacientes ambulatorios estudiados en Consultas Externas de Cardiología.

Material y métodos: Estudio unicéntrico, descriptivo y transversal que incluye 121 pacientes con IC. Se recogieron variables clínicas, antropométricas y analíticas. Se realizó cribado de desnutrición y sarcopenia con métodos validados. Se definió desnutrición según criterios GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*) y sarcopenia según criterios EGWSOP2 (Grupo Europeo de Trabajo en Sarcopenia en Personas Mayores). La gravedad de la IC se definió según la escala NYHA (*New York Heart Association*). Se realizó bioimpedanciometría (NUTRILAB®) y ecografía nutricional® (UPROBE-L6C®). Se realizó análisis estadístico (t de Student, U de Mann Whitney, Chi cuadrado, ANOVA, Kruskal Wallis y regresión logística) con SPSS versión 25.0.

Resultados: Entre 121 pacientes, la edad fue de 66 (57,7-73,5) años, 65,3% varones y el 56,2% presentaban desnutrición según criterios GLIM siendo severa en el 20,6%. Once (9,1%) fallecieron, los cuales mostraban mayor pérdida de peso (6,9% vs. 1,3%) ($p=0,000$) y el 45,4% manifestaban caquexia cardíaca ($p=0,002$). El 36,4% presentaba diabetes, exhibiendo mayor caquexia cardíaca (3,8% frente a 20,4%) ($p=0,003$) y pérdida de peso (1,1% vs. 3%) ($p=0,009$). Los varones con diabetes tenían menor ángulo de fase (4,9° frente a 5,4°). En varones, el 1,5% en NYHA I-II presentaba desnutrición grave en comparación con el 35,7% en NYHA III-IV ($p=0,018$). En mujeres, el ángulo de fase era de 4,8° en NYHA I-II y 4,2° en NYHA III-IV ($p=0,046$). El 86,6%, 87,8% y 95,2% de los pacientes con un aumento en la contracción del músculo cuádriceps mayor al 15%, 20% y 30%, respectivamente, tenían bajo riesgo de sarcopenia. Se observó peor calidad de vida (test Minnesota y SF-36) en pacientes NYHA III-IV y con alto riesgo de sarcopenia según SARC-F.

Conclusiones: La desnutrición es frecuente en los pacientes con IC independientemente del método de cribado/diagnóstico utilizado. Los pacientes en NYHA III-IV presentan mayor pérdida de peso, mayor desnutrición, menor ángulo de fase y peor contracción del músculo cuádriceps. En cuanto a la valoración morfofuncional, uno de cada cuatro pacientes con IC presenta alta probabilidad de sarcopenia y más de la mitad son frágiles en términos de funcionalidad, lo que subraya la importancia de una adecuada valoración en estos pacientes.

SUMMARY

Introduction: Heart failure (HF) is a clinical syndrome that presents symptoms such as dyspnea, edema and fatigue and signs like pulmonary crackles and peripheral edema. Malnutrition in HF is common and worsens the prognosis. Its pathophysiology involves several factors: there is an increase in energy expenditure and intestinal hypoperfusion that leads to early satiety and malabsorption of nutrients. Additionally, cardiac dysfunction causes an imbalance between anabolic and catabolic signals, with catabolic signals predominating. Fluid overload can mask malnutrition, so it's crucial to conduct a morphofunctional assessment.

Objective: The primary objective of the study is to determine the prevalence of malnutrition and risk of malnutrition in outpatients studied in Cardiology Outpatient Clinics.

Materials and Methods: This is a single-center, descriptive, cross-sectional study that includes 121 patients with HF. Clinical, anthropometric, and analytical variables were collected. Malnutrition and sarcopenia screening was performed using validated methods. Malnutrition was defined according to GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) criteria and sarcopenia to EGWSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People) criteria. The severity of HF was defined according to NYHA (New York Heart Association) scale. Bioimpedance analysis (NUTRILAB®) and nutritional ultrasound (UPROBE-L6C®) were performed. Statistical analysis (Student's t-test, Chi-square, ANOVA, logistic regression) was conducted by SPSS version 25.0.

Results: Among 121 patients, the age was 66 (57,7-73,5) years, 65,3% were male, and 56,2% were malnourished according to GLIM criteria, with severe malnutrition in 20,6%. Eleven (9,1%) died, showing greater weight loss (6,9% vs. 1,3%) ($p=0,000$) and 45,4% had cardiac cachexia ($p=0,002$). Thirty-six-point four percent had diabetes, exhibiting higher cardiac cachexia (3,8% vs. 20,4%) ($p=0,003$) and weight loss (1,1% vs. 3%) ($p=0,009$). Men with diabetes had a lower phase angle (4,91 vs. 5,4°). In men, 1,5% in NYHA I-II had severe malnutrition compared to 35,7% in NYHA III-IV ($p=0,018$). In women, the phase angle was 4,8° in NYHA I-II and 4,2° in NYHA III-IV ($p=0,046$). From the totality, 86,6%, 87,8% and 95,2% of patients with an increase in quadriceps muscle contraction greater than 15%, 20% and 30% respectively, had a low risk of sarcopenia. Worse quality of life (Minnesota test and SF-36) was observed in NYHA III-IV patients with high risk of sarcopenia according to SARC-F.

Conclusions: Malnutrition is common in patients with HF regardless of the screening/diagnostic method used. NYHA III-IV patients show greater weight loss, more severe malnutrition, lower phase angle, and poorer quadriceps muscle contraction. Regarding morphofunctional assessment, one in four HF patients has a high probability of sarcopenia, and more than half are frail in terms of functionality, highlighting the importance of adequate assessment in these patients.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
1.	Insuficiencia cardíaca.....	3
1.1.	Definición y clasificación	3
1.1.1.	En función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).....	3
1.1.2.	En función de la progresión de la enfermedad.....	4
1.1.3.	Escala NYHA.....	5
1.2.	Epidemiología.....	5
1.2.1.	Incidencia y prevalencia	5
1.2.2.	Causas de insuficiencia cardíaca	6
1.3.	Diagnóstico.....	7
1.4.	Comorbilidades	9
1.4.1.	Hipertensión arterial	9
1.4.2.	Dislipemia	10
1.4.3.	Diabetes mellitus	11
1.4.4.	Fibrilación auricular.....	13
1.4.5.	Anemia y ferropenia	13
1.4.6.	Enfermedad renal crónica	14
1.4.7.	Enfermedad pulmonar y trastornos del sueño.....	14
1.4.8.	Obesidad	15
1.4.9.	Enfermedad tiroidea	16
1.4.10.	Fragilidad, caquexia y sarcopenia.....	16
1.4.11.	Gota.....	18
1.5.	Tratamiento	18
1.5.1.	Tratamiento farmacológico de IC con FEVI reducida ...	19
1.5.2.	Tratamiento de la IC con FEVI moderadamente reducida	23
1.5.3.	Tratamiento de la IC con FEVI preservada	25
2.	Desnutrición en la insuficiencia cardíaca	28
2.1.	Definición de desnutrición	28
2.2.	Epidemiología e impacto de la desnutrición en la IC	28
2.3.	Fisiopatología.....	29

2.3.1.	Disbalance entre señales anabólicas y catabólicas ...	30
2.3.2.	Aumento de actividad inflamatoria sistémica	33
2.3.3.	Activación del SRAA y el sistema adrenérgico.....	34
2.3.4.	Alteraciones musculares	34
2.4.	Sarcopenia	35
2.4.1.	Definición y clasificación.....	35
2.4.2.	Epidemiología.....	36
2.4.3.	Fisiopatología	37
2.5.	Caquexia cardíaca	39
2.5.1.	Definición y epidemiología.....	39
2.5.2.	Fisiopatología	40
3.	Evaluación nutricional en la IC	41
3.1.	Cribado.....	41
3.1.1.	Cribado de desnutrición.....	41
3.1.2.	Cribado de sarcopenia	45
3.2.	Valoración nutricional.....	46
3.2.1.	Historia clínica y encuestas dietéticas.....	46
3.2.2.	Mediciones y pliegues subcutáneos.....	47
3.2.3.	Valoración morfofuncional	48
3.3.	Diagnóstico de desnutrición	53
3.4.	Análisis de biomarcadores séricos.....	55
4.	Abordaje de la desnutrición en la insuficiencia cardíaca	59
4.1.	Requerimientos nutricionales.....	59
4.2.	Patrones dietéticos.....	59
4.3.	Tratamiento nutricional.....	60
4.3.1.	Suplementación nutricional/nutrición enteral.....	60
4.3.2.	Nutrición parenteral	62
4.4.	Ejercicio físico	63
4.4.1.	Ejercicio físico aeróbico.....	64
4.4.2.	Ejercicio físico de resistencia	65
4.5.	Tratamiento farmacológico.....	66
4.5.1.	Tratamiento estándar de la IC	66
4.5.2.	Tratamiento hormonal	67
4.5.3.	Tratamiento antiinflamatorio	68

4.5.4. Nuevas terapias.....	69
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	71
1. Hipótesis	73
2. Objetivos	74
2.1. Objetivo general	74
2.2. Objetivos específicos	74
III. MATERIAL Y MÉTODOS	75
1. Diseño del estudio	77
1.1. Tipo de estudio	77
1.2. Sujetos del estudio	77
1.2.1. Criterios de inclusión	77
1.2.2. Criterios de exclusión	77
1.3. Procedimientos	77
1.3.1. Anamnesis	78
1.3.2. Exploración física	78
1.3.3. Pruebas complementarias	81
2. Parámetros recogidos	86
2.1. Variables individuales	86
2.2. Variables clínicas.....	86
2.2.1. Generalidades	82
2.2.2. Variables antropométricas	87
2.2.3. Métodos de cribado y diagnóstico de desnutrición y sarcopenia.	87
2.3. Exploraciones complementarias.....	88
2.3.1. Bioimpedanciometría	88
2.3.2. Ecografía nutricional®	88
2.4. Variables de análisis sanguíneo	89
2.5. Variables de calidad de vida.....	89
2.5.1. Cuestionario SF-36	89
2.5.2. Test de Minnesota.....	89
3. Análisis estadístico	90
4. Consideraciones éticas	91

IV. RESULTADOS	93
1. Resultados descriptivos	95
1.1. Variables individuales	95
1.2. Variables clínicas	95
1.2.1. Generalidades	95
1.2.2. Variables antropométricas	98
1.2.3. Métodos de cribado	99
1.2.4. Diagnóstico de desnutrición	100
1.2.5. Correlación entre los test de cribado y diagnóstico de desnutrición	101
1.2.6. Cribado y diagnóstico de sarcopenia	101
1.2.7. Valoración de la funcionalidad	104
1.3. Exploraciones complementarias	105
1.3.1. Bioimpedanciometría	105
1.3.2. Ecografía nutricional®	108
1.3.3. Variables análisis sanguíneo	113
1.4. Variables de calidad de vida	114
1.4.1. Cuestionario SF-36	114
1.4.2. Test de calidad de vida Minnesota	115
2. Resultados analíticos	116
2.1. Relación entre la escala NYHA y parámetros Nutricionales	116
2.1.1. Análisis en varones	116
2.1.2. Análisis en mujeres	118
2.2. Relación entre exitus y parámetros nutricionales	120
2.2.1. Análisis en varones	120
2.2.2. Análisis en mujeres	121
2.3. Relación entre diabetes y parámetros nutricionales	123
2.3.1. Análisis en varones	124
2.3.2. Análisis en mujeres	125

V.	DISCUSIÓN	127
	1. Características demográficas y clínicas	129
	2. Valoración nutricional	132
	2.1. Cribado y diagnóstico de desnutrición	132
	2.2. Medidas antropométricas	135
	2.3. Cribado de sarcopenia	138
	2.4. Valoración de la función muscular	139
	2.5. Pruebas complementarias	140
	2.5.1. Bioimpedanciometría	141
	2.5.2. Ecografía nutricional®	145
	2.5.3. Análisis sanguíneo	150
	3. Calidad de vida	151
	4. Limitaciones del estudio	152
VI.	CONCLUSIONES	153
VII.	BIBLIOGRAFÍA	157
VIII.	ANEXOS	207
	Anexo A. Producción científica de la doctoranda	207
	Anexo B. Documento de información al paciente	208
	Anexo C. Documento de consentimiento informado	214
	Anexo D. Documento de aprobación del comité ético del instituto de investigación sanitaria La Fe	215

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo diagnóstico en la insuficiencia cardíaca	9
Figura 2. Algoritmo terapéutico en IC con FEVI reducida.....	22
Figura 3. Algoritmo terapéutico de la IC con FEVI moderadamente reducida.....	25
Figura 4. Algoritmo terapéutico en IC con FEVI preservada.....	27
Figura 5. Principales alteraciones fisiopatológicas que resultan en desnutrición en relación a IC.....	30
Figura 6. Vías de señalización involucradas en la desnutrición y sarcopenia en la IC.....	35
Figura 7. Cambios en las fibras musculares en la IC.....	38
Figura 8. Test de cribado MNA	43
Figura 9. Test de cribado MNA-SF	44
Figura 10. Test de cribado SARC-F	45
Figura 11. Medición del pliegue tricipital	79
Figura 12. Medición de la circunferencia braquial.....	79
Figura 13. Medición de la circunferencia de la pantorrilla.....	80
Figura 14. Medición de fuerza de prensión mediante dinamómetro Jamar® ...	80
Figura 15. Bioimpedanciómetro NUTRILAB®	81
Figura 16. Ecógrafo U PROBE-L6C®	82
Figura 17. Ítems y significado de puntuaciones del test de calidad de vida SF-36	84
Figura 18. Test Minnesota de calidad de vida	85

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Mediana y rangos de edad de los pacientes incluidos en el estudio..	95
Tabla 2. Comparación de los FRCV entre varones y mujeres	96
Tabla 3. Descripción del IMC en población total, con sobrepeso y con obesidad en varones y mujeres.....	96
Tabla 4. Tratamiento farmacológico habitual de los pacientes incluidos en el estudio	97
Tabla 5. Medidas de circunferencia braquial.....	98
Tabla 6. Medidas de perímetro muscular del brazo	99
Tabla 7. Medidas de pliegue tricipital	99
Tabla 8. Comparación entre desnutrición medida con test de cribado y criterios GLIM	101
Tabla 9. Análisis de la relación entre la CP y métodos de cribado en varones	102
Tabla 10. Análisis de la relación entre la CP y métodos de cribado en mujeres	103
Tabla 11. Relación entre el test SPPB y el cribado de sarcopenia medido con el test SARC-F	104
Tabla 12. Descripción de variables de bioimpedanciometría en varones	105
Tabla 13. Descripción de variables de bioimpedanciometría en mujeres	107
Tabla 14. Porcentaje de contracción del músculo cuádriceps respecto a sarcopenia y desnutrición	110
Tabla 15. Sarcopenia según SARC-F respecto a la contracción del músculo cuádriceps.....	111
Tabla 16. Sarcopenia según SARC-F respecto a la contracción del músculo cuádriceps en varones.....	111
Tabla 17. Sarcopenia según SARC-F respecto a la contracción del músculo cuádriceps en mujeres.....	112
Tabla 18. Descripción de variables de análisis sanguíneo en la población de la muestra	113
Tabla 19. Descripción de resultados de cuestionario SF-36	114
Tabla 20. Relación entre calidad de vida medida con el test SF-36 y sarcopenia según SARC-F	114

Tabla 21. Relación entre calidad de vida medida con el test SF-36 y la escala NYHA.....	115
Tabla 22. Relación entre calidad de vida medida con el test Minnesota y sarcopenia según SARC-F	115
Tabla 23. Relación entre calidad de vida medida con el test Minnesota y la escala NYHA.....	115
Tabla 24. Modelo de regresión de la variable NYHA respecto a variables nutricionales en varones	116
Tabla 25. Modelo de regresión de la variable NYHA respecto a las variables albúmina, desnutrición severa según criterios GLIM y tejido adiposo preperitoneal en varones	117
Tabla 26. Modelo de regresión de la variable NYHA respecto a variables nutricionales en mujeres	118
Tabla 27. Modelo de regresión de la variable NYHA y las variables albúmina y ángulo de fase en mujeres.....	118
Tabla 28. Modelo de regresión de la variable EXITUS y parámetros nutricionales en varones	120
Tabla 29. Modelo de regresión de la variable EXITUS y las variables de desnutrición severa según criterios GLIM e IMME en varones	120
Tabla 30. Modelo de regresión de la variable EXITUS y parámetros nutricionales en mujeres	121
Tabla 31. Relación de iSGLT2 con parámetros nutricionales	123
Tabla 32. Modelo de regresión de la variable diabetes y parámetros nutricionales en varones	124
Tabla 33. Modelo de regresión entre la variable diabetes y la circunferencia de la pantorrilla, ángulo de fase e IMME en varones.....	124
Tabla 34. Modelo de regresión de la variable diabetes y parámetros nutricionales en mujeres	125

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Relación entre la escala NYHA y exitus.....	95
Gráfico 2. Relación entre el porcentaje de pérdida de peso y la escala NYHA	98
Gráfico 3. Resultado de los test de cribado MNA, MUST y VGS en la población de estudio	99
Gráfico 4. Gráfico de dispersión entre BCM y AF en varones	106
Gráfico 5. Diagrama de caja y bigotes del tejido adiposo total en varones y mujeres	108
Gráfico 6. Diagrama de caja y bigotes del tejido adiposo superficial en varones y mujeres	109
Gráfico 7. Diagrama de caja y bigotes del tejido adiposo preperitoneal en varones y mujeres.....	109
Gráfico 8 y 9. Representación de desnutrición severa (criterios GLIM) y albúmina en función del estadio NYHA en varones.....	117
Gráfico 10. Relación entre AF y escala NYHA en mujeres.....	119
Gráfico 11. Relación entre caquexia cardíaca y exitus en mujeres	122
Gráfico 12. Relación entre DM y AF en varones	125

ABREVIATURAS

A

AgPR: Proteína agouti.
AF: Ángulo de fase.
ARA II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II.
ARM: Antagonistas del receptor de mineralcorticoides.
ASM: Masa esquelética apendicular.
ASMI: Índice de masa musculoesquelética.
ASMM: Índice de masa musculoesquelética apendicular.
ASPEN: Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral.
ATP: Adenosina trifosfato.
AUC: Área bajo la curva.
AWGS2019: *Asian Working Group for Sarcopenia 2019*.

B

BAPEN: Sociedad Británica de Nutrición Enteral y Parenteral.
BIA: Bioimpedanciometría.
BIA-S: Bioimpedanciometría monofrecuencia.
BIA-M: Bioimpedanciometría multifrecuencia.
BIVA: Bioimpedanciometría vectorial.
BNP: Péptido natriurético tipo B.

C

CAF: Fragmento C-terminal agrina.
CP: Circunferencia de la pantorrilla.
CONUT: Control nutricional.
CoQ10: Coenzima Q10.
CSMA: Área transversal del músculo esquelético.

D

DAI: Desfibrilador automático implantable.
DASH: *The Dietary Approaches to Stop Hypertension*.
DM: Diabetes mellitus.
DPP4: Enzima dipeptidil peptidasa 4.
DRE: Desnutrición relacionada con la enfermedad.
DS: Desviación estándar.
DXA: Absorciometría de rayos X de energía dual.

E

E: Especificidad.
ECG: Electrocardiograma.
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
ESPEN: Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo.
ERC: Enfermedad renal crónica.
EGWSOP2: Grupo Europeo de Trabajo en Sarcopenia en Personas Mayores.

F

FA: Fibrilación auricular.
FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
FFMI: Índice de masa libre de grasa.
FG: Filtrado glomerular.
FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

G

GDF-8: Factor de crecimiento 8.
GH: Hormona de crecimiento.
GLIM: Grupo de Iniciativa de Liderazgo en Desnutrición.
GLP-1: Péptido similar al glucagón 1.
GNRI: Índice de Riesgo Nutricional en Geriatria.
GSK3: Glucógeno sintasa 3.

H

Hb: Hemoglobina.
HbA1c: Hemoglobina glicosilada.
HDL: lipoproteína de alta densidad
HIIT: High Intensity Interval Training
HMB: β -hidroxi- β -metilbutirato
HTA: hipertensión arterial.

I

IC: Insuficiencia cardíaca.
IC95%: Intervalo de confianza al 95%.
ICC: Insuficiencia cardíaca crónica.
IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.
IGF1R: Receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.
IMME: Índice de masa musculoesquelética.
IRS1: Substrato del receptor de la insulina 1.

IMC: Índice de masa corporal.
IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
iSGLT2: Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

L

LDL: Lipoproteína de baja densidad.
LPS: Lipopolisacárido.

M

MAPK: Protein-quinasas activadas por mitógeno.
MME: Masa muscular esquelética.
MNA: *Mini Nutritional Assessment*.
MNA-SF: *Mini Nutritional Assessment Short Form*.
MR-proANP: péptido natriurético mid-regional pro-auricular.
MUST: *Malnutrition Universal Screening Tool*.

N

NRI: Índice de Riesgo Nutricional.
NPY: Neuropeptido Y.
NRS: *Nutritional Risk Screening*.
NRS2002: *Nutritional Risk Screening 2002*.
NT-kB: Factor nuclear de transcripción kB
NYHA: *New York Heart Association*.

O

OR: Odds Ratio

P

p38 MAPK: Protein quinasa activada por mitógeno p38.
PCR: Proteína C reactiva.
POMC: Proopiomelanocortina.
PNI: Índice Nutricional Pronóstico.
Pro-BNP: Péptido natriurético tipo pro-B N-terminal.
PUFA: Ácidos grasos poliinsaturados omega-3

R

RIQ: Rango intercuartílico.
RM: Resonancia magnética.
ROS: Especies reactivas de oxígeno.

S

S: Sensibilidad.
SARC-F: *Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls.*
SAT: *Subcutaneous adipose tissue.*
SF-36: *36- Item Short-Form Health Survey Physical Functioning.*
SNO: Suplemento de nutrición oral.
SPPB: *Short Performance Battery Test.*
SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.

T

TAC: Tomografía computerizada.
TNF: Factor de necrosis tumoral.
TRCA: Proteína de transcripción regulada por cocaína y anfetaminas.
TUG: Test *timed up and go.*

U

UPS: Sistema ubiquitina-proteasoma.

V

VAT: *Visceral adipose tissue.*
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.
VGS: Valoración Global Subjetiva.

INTRODUCCIÓN

1. INSUFICIENCIA CARDÍACA

1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) no es simplemente un diagnóstico, si no un síndrome clínico que consiste en síntomas cardinales como disnea, edema y fatiga, que pueden estar acompañados de signos como elevación de presión venosa yugular, crepitantes pulmonares y edema periférico. Está producido por una alteración estructural y/o funcional del corazón que resulta en un aumento de las presiones intracardíacas y/o inadecuado volumen de eyección en reposo y/o durante el ejercicio (1).

La insuficiencia cardíaca se puede clasificar de diferentes formas en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la progresión de la enfermedad o los síntomas que presente el paciente.

1.1.1. EN FUNCIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FEVI)

La FEVI es la cantidad de sangre expresada en porcentaje, que se bombea de un ventrículo lleno con cada latido del corazón.

La FEVI es importante en la clasificación de los pacientes con IC porque modifica el pronóstico y tratamiento (2). Los pacientes con FEVI reducida son frecuentemente jóvenes y la causa de la IC es isquémica, mientras que aquellos con FEVI preservada tienen edad más avanzada y es más frecuente la hipertensión arterial, diabetes y fibrilación auricular como causa de IC.

La IC con FEVI reducida presenta mayor congestión pulmonar y periférica, mayor elevación de péptidos natriuréticos cardíacos y más riesgo de eventos cardiovasculares que la IC con FEVI preservada (3).

La razón detrás de la clasificación en función de la FEVI se relaciona con los ensayos clínicos de tratamiento originales en la IC que demostraron resultados significativamente mejores en pacientes con FEVI $\leq 40\%$. Sin embargo, la IC abarca todo el rango de FEVI y su medición mediante ecocardiografía está sujeta a continua variabilidad.

La clasificación que realiza la Sociedad Europea de Cardiología es (1):

- **IC con FEVI reducida:** síntomas +/- signos de IC y FEVI $\leq 40\%$.
- **IC con FEVI moderadamente reducida:** síntomas +/- signos de IC con FEVI 41-49%.
- **IC con FEVI preservada:** síntomas +/- signos de IC y FEVI $\geq 50\%$. Se tiene que objetivar disfunción diastólica o aumento en las presiones del ventrículo derecho.

Sin embargo, la Sociedad Americana de Cardiología (2) incluye un grupo nuevo a la clasificación anterior: **IC con FEVI mejorada**, este grupo está formado por pacientes que previamente presentaban una FEVI $\leq 40\%$ y en el seguimiento llegan a FEVI $>40\%$.

Justifican la creación de este grupo ya que estos pacientes responden mejor al tratamiento que aquellos con FEVI reducida. No obstante, los cambios en la FEVI son fluctuantes en función de la causa de la IC, la duración de la enfermedad, adherencia al tratamiento,

1.1.2. EN FUNCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Sociedad Americana de Cardiología (2) propone clasificar a los pacientes en función del riesgo de desarrollar IC y de la progresión de la enfermedad; para dividir a los que son subsidiarios de recibir diferentes tratamientos.

Los estadios que propone son:

- **Estadio A: en riesgo de IC.** Pacientes con hipertensión arterial, enfermedad arteriovascular, diabetes, síndrome metabólico, obesidad, exposición a agentes cardiotóxicos o con historia familiar de cardiomiopatía, pero sin síntomas o enfermedad cardíaca estructural.
- **Estadio B: pre-insuficiencia cardíaca.** No síntomas ni signos de IC, pero evidencia de uno de los siguientes:
 - Enfermedad cardíaca estructural: disminución de la fracción de eyección de ventrículo derecho, hipertrofia ventricular, agrandamiento de las cámaras cardíacas, alteraciones en la contractilidad o enfermedad valvular.
 - Aumento de presiones de llenado ventricular.
 - Pacientes con factores de riesgo cardiovascular y aumento de niveles de péptidos natriuréticos cardíacos o niveles elevados de troponinas de forma persistente sin otra causa.
- **Estadio C: insuficiencia cardíaca sintomática.** Enfermedad cardíaca estructural con síntomas de IC actuales o previos.
- **Estadio D: IC avanzada.** Síntomas marcados de IC que interfieren con la vida diaria y que causan frecuentes hospitalizaciones.

De esta forma, las intervenciones terapéuticas en cada grupo serán diferentes. En el estadio A hay que poner énfasis en controlar los factores de riesgo para evitar que se produzca la enfermedad. En el estadio B hay que tratar los factores de riesgo y la enfermedad cardíaca estructural para prevenir la IC. Por último, el tratamiento en los estadios C y D va encaminado a reducir los síntomas, la morbilidad y mortalidad.

1.1.3. ESCALA NYHA

La escala NYHA (*New York Heart Association*), se utiliza para caracterizar los síntomas y la capacidad funcional de los pacientes con IC sintomática. Es subjetiva y puede cambiar con el tiempo (1). A pesar de que la validez es limitada ha demostrado ser un factor independiente de mortalidad (2). Los estadios son (1):

- **NYHA I:** no limitación para la actividad física. La actividad física ordinaria no causa síntomas de IC.
- **NYHA II:** ligera limitación para la actividad física. Asintomáticos en reposo, pero la actividad física ordinaria causa síntomas de IC.
- **NYHA III:** marcada limitación para la actividad física. Asintomáticos en reposo, pero la actividad física inferior a la ordinaria causa síntomas de IC.
- **NYHA IV:** imposibilidad de realizar ninguna actividad física sin síntomas de IC. Pueden aparecer síntomas en reposo.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

1.2.1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La incidencia de IC difiere en diferentes grupos étnicos. La más alta se encuentra en personas negras no latinas (4,6/1.000 personas-año). La más baja en personas blancas no latinas (2,4/1.000 personas-año). En personas blancas latinas encontramos una incidencia intermedia (3,5/1.000 personas-año)(4). En 2021, la incidencia de IC en Europa fue de 3/1.000 personas-año (contando todos los grupos de edad) y 5/1.000 personas-año en adultos (1).

A pesar de que el número total de pacientes con IC ha crecido debido al envejecimiento de la población (2), la incidencia se mantiene estable o incluso está disminuyendo debido a un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular (4). Un estudio realizado entre los años 2.000-2.007 sobre pacientes con IC adscritos al Sistema Nacional de Salud mostró una incidencia de 2,96/1.000 personas-año (5). Otro estudio realizado entre los años 2.017-2.019, mostró una incidencia de 2,78/1.000 personas-año en el año 2017 y no se modificó durante el periodo 2017-2019 (6).

La prevalencia en Europa se encuentra entre el 1-2% de los adultos (1) y en América alrededor del 1,8% (4). Aumenta con la edad, es del 1% en <55 años (1), del 4,5% entre 65-70 años (4) y mayor del 10% en >70 años (1). Respecto al sexo, la insuficiencia cardíaca es más frecuente en mujeres (1).

En cuanto a la FEVI, se creía que el 50% presentaban FEVI reducida y el 50% FEVI preservada o moderadamente reducida, basados en los estudios realizados en pacientes hospitalizados (1). Un estudio realizado por la Sociedad Europea de Cardiología en 2017 reveló que en pacientes ambulatorios un 60% presentaban FEVI reducida, 24% moderadamente reducida y 16% preservada (3). Aunque, hay datos que sugieren que en los últimos años, la incidencia de IC con FEVI reducida está disminuyendo y la IC con FEVI preservada está aumentando (2).

En cuanto al pronóstico, el registro realizado por la Sociedad Europea de Cardiología estima la mortalidad a un año del 23,6% en IC aguda y 6,4% en IC crónica. Es la causa más frecuente de hospitalizaciones en individuos mayores de 65 años (7).

1.2.2. CAUSAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca es la manifestación final de muchas enfermedades cardíacas y los factores de riesgo cardiovascular juegan un papel muy importante en su desarrollo. La hipertensión arterial, diabetes, sedentarismo, obesidad, dislipemia y el tabaco se han asociado con la aparición de IC, tanto mediada por enfermedad coronaria como siendo la causa directa, como ocurre con la diabetes y la obesidad (4).

Las causas más frecuentes de IC incluyen enfermedad isquémica e infarto de miocardio, hipertensión arterial y enfermedad valvular cardíaca. Del mismo modo, hay causas familiares como las cardiomiopatías genéticas, amiloidosis, cardiotoxicidad asociada al cáncer, tratamientos farmacológicos, abuso de alcohol, cocaína o metanfetaminas. Otras causas, menos frecuentes, incluyen taquicardia, cardiomiopatías inducidas por estrés, cardiomiopatía periparto, miocarditis, enfermedades autoinmunes, sarcoidosis, sobrecarga férrica y hemocromatosis (2).

La etiología de la insuficiencia cardíaca varía en función de la zona geográfica. En el mundo occidental los factores más influyentes son la hipertensión y la enfermedad arterial coronaria (1).

En Oceanía, Asia del Sur y África Subsahariana un factor de riesgo muy importante es la fiebre reumática. En América Central y América del Sur la enfermedad de Chagas (también conocida como tripanosomiasis americana) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en África Subsahariana (8).

En cuanto a la edad, la IC en niños y jóvenes se produce fundamentalmente por causas que dañan directamente el miocardio (enfermedades cardíacas congénitas, cardiomiopatías, miocarditis, etc.), mientras que en los adultos se produce por un compendio de factores de riesgo (8).

1.3. DIAGNÓSTICO

La anamnesis y la exploración física siguen siendo las piedras angulares en la valoración de los pacientes con IC. Proporcionan información acerca de la causa de miocardiopatía subyacente, incluida la posibilidad de una miocardiopatía hereditaria determinada por antecedentes familiares o una afección que requiera terapia específica como la enfermedad cardíaca amiloide. Un componente fundamental es evaluar la congestión ya que es vital para el ajuste de medicación y se relaciona con la calidad de vida y el pronóstico (2).

Asimismo, es esencial realizar despistaje de comorbilidades, ya que >85% de los pacientes con IC presentan dos o más comorbilidades asociadas como hipertensión arterial, enfermedad cardíaca isquémica, diabetes, anemia, insuficiencia renal, obesidad mórbida, fragilidad y desnutrición. Estas comorbilidades dificultan el manejo de la IC y tienen impacto negativo en el pronóstico (2).

El diagnóstico de IC requiere de la presencia de signos o síntomas típicos que reflejan el aumento de las presiones de llenado o la reducción del gasto cardíaco asociados a una alteración cardíaca funcional o estructural subyacente (7).

Los síntomas más frecuentes son: disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna, ortopnea, fatigabilidad y/o debilidad y tolerancia disminuida. Otros síntomas menos frecuentes son tos nocturna, sibilancias, pérdida de apetito, confusión, mareos, síncope y saciedad temprana.

Por otro lado, los signos más específicos son ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular positivo, tercer ruido y choque de la punta desplazada. Como signos menos específicos tenemos aumento de peso, edema periférico, crepitantes pulmonares, derrame pleural, taquicardia, taquipnea, hepatomegalia, ascitis y oliguria.

Ante la sospecha de insuficiencia cardíaca, la Sociedad Europea de Cardiología (1) recomienda realizar:

- **Electrocardiograma (ECG):** si es normal hace improbable el diagnóstico de IC y además puede revelar anomalías que guíen la terapia farmacológica.
- **Medición de péptidos natriuréticos** (si están disponibles): una concentración en plasma de péptido natriurético tipo B (BNP) <35 pg/ml, péptido natriurético tipo pro-B N-terminal (pro-BNP) <125 pg/ml o péptido natriurético mid-regional pro-auricular (MR-proANP) <40pmol/L hacen el diagnóstico improbable, con una sensibilidad (S) del 77% y una especificidad (E) del 92%.
- **Ecocardiografía:** es la herramienta estrella para el diagnóstico. Permite determinar la FEVI, el tamaño de las cámaras cardíacas, si existe hipertrofia concéntrica/excéntrica, la movilidad de las paredes, hipertensión pulmonar y la función diastólica.
- **Radiografía de tórax:** recomendada para descartar otras causas de disnea (como enfermedades pulmonares). Asimismo, da información acerca de congestión pulmonar o cardiomegalia.
- **Análisis sanguíneo:** determinar urea, electrolitos, hemograma, función hepática, renal y tiroidea para diferenciar la IC de otras enfermedades.

Una vez establecido el diagnóstico de IC hay que realizar un estudio etiológico para poder establecer tratamientos específicos. La Sociedad Argentina de Cardiología en su consenso de 2023 (7) propone la realización de diferentes pruebas en función de la sospecha clínica:

- **Resonancia magnética cardíaca:** permite identificar fibrosis miocárdica y alteraciones estructurales características de diferentes patologías (hemocromatosis, enfermedad de Fabry, enfermedad de Chagas, amiloidosis, etc).
- **Prueba funcional evocadora de isquemia:** puede ser útil para identificar pacientes con probabilidad de tener enfermedad coronaria.
- **Coronariografía:** en angina de pecho, arritmia ventricular o isquemia en pruebas no invasivas.
- **Tomografía computerizada multicorte:** en pacientes con resultados ambiguos en pruebas de estrés no invasivas para descartar enfermedad coronaria.
- **Cateterismo derecho:** en pacientes con IC avanzada considerados para trasplante cardíaco o asistencia circulatoria mecánica.
- **Biopsia endomiocárdica:** puede tener utilidad en pacientes con una evolución tórpida bajo tratamiento adecuado si se sospecha un diagnóstico específico que pueda influir en el tratamiento y que solo se pueda confirmar mediante muestras miocárdicas como la miocarditis linfocítica o la miocarditis de células gigantes (9).

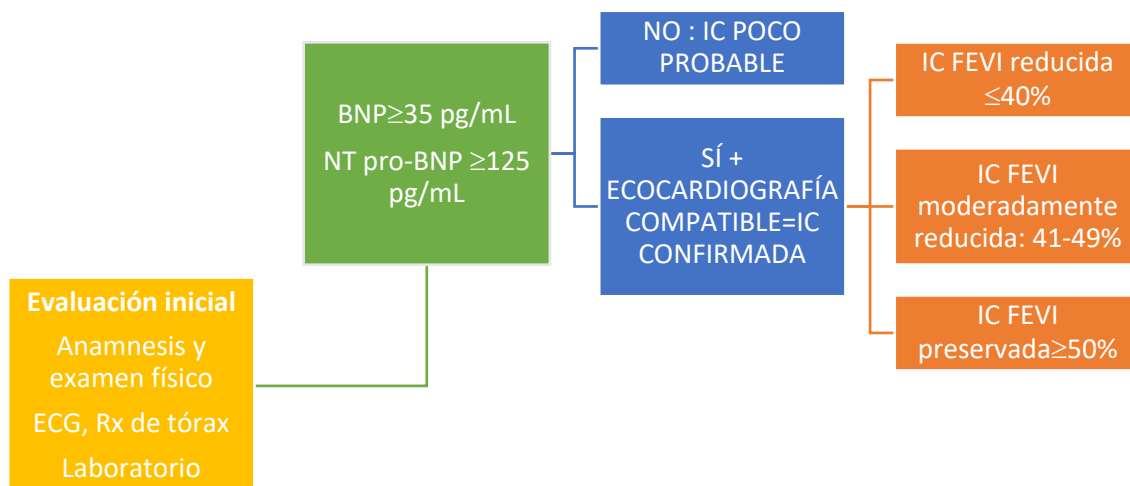


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en la insuficiencia cardíaca.
(Modificada de: *Consenso de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Argentina de Cardiología*).

1.4. COMORBILIDADES

Los pacientes con IC presentan múltiples comorbilidades y su manejo juega un papel fundamental en el pronóstico, ya que aumentan el riesgo de hospitalización, reingreso y muerte (10). Dentro de las comorbilidades se encuentran: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, fibrilación auricular, anemia y ferropenia, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar y trastornos del sueño, obesidad, enfermedad tiroidea, sarcopenia, fragilidad, caquexia y gota.

1.4.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) representa el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de IC (7). La primera causa de HTA es la esencial/primaria, consiste en un trastorno poligénico sobre el que se superponen factores ambientales deletéreos (sobrepeso, obesidad, sedentarismo, ingesta elevada de alcohol, entre otros).

La prevalencia de HTA en España es del 33%. Un aumento de 20mmHg de la tensión arterial sistólica o de 10mmHg de la diastólica mantenido en el tiempo duplica el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular (11), por ello es esencial un control estricto de la tensión arterial

1.4.2. DISLIPEMIA

La presencia de dislipemia con valores elevados de colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) o triglicéridos y otros factores de riesgo cardiovascular debe abordarse como en la población general. La Sociedad Americana de Cardiología (12) divide a las personas en cuatro grupos en función de su riesgo cardiovascular:

- **Riesgo muy alto:** incluye enfermedad cardiovascular documentada clínica o inequívoca por imagen, diabetes mellitus (DM) (tipo 1 o tipo 2) con lesión de órgano diana o con tres o más factores de riesgo cardiovascular (FRCV) mayores (tabaquismo, HTA grave o hipercolesterolemia grave), insuficiencia renal crónica grave (filtrado glomerular (FG) estimado $<30\text{ml/min/1,73m}^2$), hipercolesterolemia familiar con algún factor de riesgo adicional o riesgo estimado de muerte de causa cardiovascular a los 10 años, calculado mediante las tablas de riesgo SCORE $\geq 10\%$. En este grupo el objetivo terapéutico es un c-LDL $<55\text{ mg/dl}$ y una reducción de al menos un 50%. Objetivo de colesterol no HDL (lipoproteína de alta densidad) $<85\text{ mg/dl}$ y apo B $<65\text{ mg/dl}$.
- **Riesgo alto:** incluye personas con un factor de riesgo marcadamente elevado, como colesterol total $>310\text{ mg/dl}$, c-LDL $>190\text{mg/dl}$ o HTA grave ($\geq 180/110\text{mmHg}$), hipercolesterolemia familiar sin otro factor de riesgo, diabetes mellitus sin lesión de órgano diana, duración de ≥ 10 años u otro factor de riesgo adicional, insuficiencia renal crónica moderada (filtrado glomerular estimado entre 30 y 59 ml/min/1,73m^2), un riesgo estimado mediante SCORE $\geq 5\%$ y $>10\%$. El objetivo terapéutico es un c-LDL $<70\text{ mg/dl}$ y una reducción de al menos un 50%. Objetivo de colesterol no HDL $<100\text{ mg/dl}$ y apo B $<80\text{ mg/dl}$.
- **Riesgo moderado:** incluye a sujetos con un riesgo SCORE $\geq 1\%$ pero $<5\%$ y sin ninguna de las condiciones de riesgo alto o muy alto. El objetivo terapéutico es c-LDL $<100\text{ mg/dl}$, colesterol no HDL $<130\text{ mg/dl}$ y apo B $<100\text{ mg/dl}$.
- **Riesgo bajo:** incluye aquellos sujetos con un riesgo SCORE $<1\%$ y sin ninguna de las condiciones de los supuestos de riesgo alto o muy alto. EL objetivo terapéutico es c-LDL $<116\text{ mg/dl}$.

No se recomienda la indicación rutinaria de estatinas en pacientes con IC porque no han demostrado disminuir la morbilidad y mortalidad (13).

1.4.3. DIABETES MELLITUS

La DM es un factor de riesgo de IC y aumenta el riesgo de mortalidad y morbilidad (7). La prevalencia de DM en pacientes con IC es del 42% y la de IC en pacientes con diabetes del 22%, lo que sugiere mecanismos fisiopatológicos que se interrelacionan (10). La DM incrementa el riesgo de padecer IC 2,4 veces en hombres y 5 en mujeres.

Los mecanismos responsables de la asociación entre DM e IC son complejos y no completamente entendidos. La miocardiopatía diabética se caracteriza por disfunción miocárdica en ausencia de enfermedad arterial coronaria o factores cardiovasculares clásicos como hipertensión arterial. La existencia de este tipo de miocardiopatía específica data del año 1972, después de estudios post-mortem, en los que observaron individuos con IC y DM que no mostraban enfermedad arterial coronaria. El concepto de miocardiopatía coronaria se considera normalmente en DM tipo 2 pero también ocurre en la DM tipo 1 (14).

La miocardiopatía diabética se caracteriza por hipertrofia, fibrosis intersticial, apoptosis de cardiomiocitos, disfunción sistólica y/o diastólica y, finalmente, IC clínica (14). La hiperglucemia es uno de los principales mecanismos que lleva a la apoptosis de los cardiomiocitos ya que promueve la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). ROS puede activar la transcripción de factores, como el factor nuclear κB (NT- κB) que pueden regular al alza la transcripción de moléculas proinflamatorias como TNF- α , interleuquinas proinflamatorias, TGF- β , etc (15).

Por otro lado, en la IC, hay una activación del sistema nervioso simpático debido al bajo gasto y a la alteración de la perfusión tisular. La estimulación crónica del sistema nervioso simpático contribuye a la resistencia a la insulina e hiperglucemia. Del mismo modo, la hiperglucemia y resistencia a la insulina, estimula el sistema nervioso simpático, lo que exacerba la disfunción cardiovascular y contribuye al desarrollo de IC (16).

La neuropatía cardiovascular autonómica ocurre hasta en el 40% de los pacientes con DM tipo 1, aunque se ha relacionado más con la DM tipo 2. Es un factor de riesgo independiente para la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, aun en pacientes con DM tipo 2 sin enfermedad coronaria (14).

Asimismo, la inflamación crónica juega un papel fundamental en el desarrollo de IC en pacientes con diabetes, especialmente en la IC con FEVI preservada. La DM es una enfermedad proinflamatoria, esta inflamación causa daño directo en los cardiomiocitos, llevando a disfunción del miocardio. Además, la inflamación contribuye a la formación y progresión de arterioesclerosis, un factor clave en el desarrollo de IC (14).

De igual forma, la lipotoxicidad y el acúmulo cardíaco de lípidos se han visto implicados en el desarrollo de miocardiopatía diabética. El déficit de insulina promueve la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, llevando a un aumento excesivo de los mismos en varios tejidos, incluyendo el miocardio. Cuando hay un acúmulo excesivo de ácidos grasos se produce estrés metabólico, lo que conlleva una reducción de la eficiencia cardíaca y el aumento de producción de productos intermediarios (ceramidas, diacilglicerol y ROS) que se acumulan en el citoplasma de los cardiomiocitos y llevan a la apoptosis (14).

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han supuesto una revolución en el tratamiento de la IC por su fuerte impacto independientemente de la FEVI y de si los pacientes presentan o no DM. Los iSGLT2 inhiben la actividad del intercambiador sodio-hidrógeno NHE1 que está regulada al alza en la DM tipo 2 y la IC, esto protege al miocardio del acúmulo excesivo de calcio intracelular. Asimismo, los iSGLT2 producen efectos beneficiosos directamente en el metabolismo miocárdico, reducen el estrés metabólico; y promueven el intercambio entre ácidos grasos libres y oxidación de glucosa lo que aumenta la producción de adenosina trifosfato (ATP) y previene la disfunción cardíaca (17).

En un estudio realizado sobre 50.663 pacientes con IC (18), la muerte por causa cardiovascular ocurrió en el 10,4% vs. 1,8% de pacientes que no llevaban/llevaban iSGLT2. Asimismo, vieron una reducción del 11% en cuanto a hospitalización por causa cardiovascular en aquellos que llevaban iSGLT2. El 11,7% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban DM.

Por otro lado, un metaanálisis que incluyó 18 ensayos clínicos aleatorizados (19) concluyó que el tratamiento con iSGLT2 disminuye los niveles de NT-proBNP y aumenta la distancia caminada en 6 minutos en pacientes con IC con o sin DM. Otro [39]metaanálisis (17) incluyó 12 estudios y observó que los pacientes en tratamiento con iSGLT2 presentaban menor riesgo de hospitalización y muerte cardiovascular.

Del mismo modo, un metanaanálisis incluyó 6 estudios (555 pacientes con IC y FEVI reducida), vieron que los pacientes en tratamiento con iSGLT2 mejoraban el llenado diastólico ventricular derecho e izquierdo, la FEVI y el índice de volumen auricular (20). En oposición, otro estudio realizado sobre pacientes con IC y FEVI preservada concluyó que los iSGLT2 mejoran el estado de salud y la calidad de vida independientemente de la diabetes (21).

Por todo ello, la dapagliflozina y empagliflozina están indicados en la DM tipo 2 e IC para reducir la hospitalización por IC y muerte cardiovascular. La metformina puede emplearse en la DM e IC para control glucémico siempre que el filtrado glomerular sea $>30\text{ml/min/1,73m}^2$. Los análogos de GLP-1 (péptido similar al

glucagón 1) tienen leve efecto en la hospitalización por IC y los inhibidores de DPP4 (enzima dipeptidil peptidasa 4) efecto neutro. Ambos pueden ser utilizados en la IC más DM (7).

1.4.4. FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la IC. Puede generar disfunción sistólica y, por otro lado, las alteraciones estructurales de las miocardiopatías favorecen su aparición(13). Su incidencia, se incrementa con la edad, y la prevalencia aumenta en los pacientes con IC, en los que puede llegar al 25% (7).

Se relaciona con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular y deterioro de la función ventricular. Por ello, en todo paciente con IC y FA debe analizarse el riesgo embólico, la frecuencia cardíaca y la repercusión sintomática (13).

1.4.5. ANEMIA Y FERROPENIA

La anemia (definida como un valor de hemoglobina <12g/dl en mujeres y <13g/dl en hombres) es una de las comorbilidades más frecuentes de la IC (7). Su prevalencia puede oscilar entre el 5 y el 55% según las series (esta variabilidad se debe a los distintos criterios utilizados para su diagnóstico y a las distintas poblaciones estudiadas)(22).

La presencia de anemia es un factor independiente de mal pronóstico en pacientes con IC, puesto que, se asocia con mayor número de hospitalizaciones y mortalidad cardiovascular, tanto en FEVI preservada como en reducida) (7). Su etiología no está del todo clara, se cree que la alteración de la perfusión y la disfunción renal, dan lugar a una reducción en la producción de la eritropoyetina y de la eritropoyesis en la médula ósea (7). Sin embargo, la utilización de estimulantes de la eritropoyesis no ha demostrado resultados beneficiosos en los pacientes con anemia sin causa demostrada (13), el tratamiento de la anemia se basa en identificar la causa y tratarla.

En lo que respecta a la ferropenia, se considera que existe un déficit de hierro cuando el índice de saturación de transferrina es <20% o los niveles de ferritina son <100µg/ml(23). Su prevalencia se sitúa en torno al 40% y está relacionada con el agravamiento de la disnea y la mayor intolerancia al ejercicio(13). El estado proinflamatorio crónico da lugar a la activación de citoquinas que llevan a una inefectiva disponibilidad del hierro por menor absorción intestinal y secuestro del mismo por el sistema retículo endotelial(7).

En cuanto al tratamiento, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda (23):

- La suplementación con hierro intravenoso está recomendada en pacientes con FEVI reducida/moderadamente reducida y déficit de hierro para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida (nivel de recomendación IA).
- La suplementación con carboximaltosa férrica o derisomaltosa férrica tiene que considerarse en pacientes con FEVI reducida/moderadamente reducida y déficit de hierro para reducir el riesgo de hospitalización por IC (nivel de recomendación IIa A).

1.4.6. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) es una comorbilidad muy frecuente, más del 40% de los pacientes con IC sufren insuficiencia renal leve y el 20% moderada o severa.

La ERC es un factor independiente de mal pronóstico, dificulta la utilización de diversos fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) y antialdosterónicos (ARM) que son clave en el tratamiento de la IC (13). El descenso de 10ml en el filtrado glomerular produce un aumento del 7% en la mortalidad por IC (10).

La IC y ERC avanzada pueden dar lugar al síndrome cardiorrenal (trastorno fisiopatológico del corazón y los riñones debido a una disfunción aguda o crónica de un órgano que puede inducir disfunción del otro a través de diversos mecanismos de retroalimentación neurohormonal, inmunológico e inflamatorio). Lo definen la insuficiencia renal, resistencia a diuréticos, anemia, tendencia a hiperpotasemia y baja tensión arterial(10).

1.4.7. ENFERMEDAD PULMONAR Y TRASTORNOS DEL SUEÑO

El 20-30% de los pacientes con IC presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la prevalencia de IC en EPOC es mayor al 20%. Comparten mecanismos patogénicos y ambas empeoran el pronóstico (10).

En la IC hay una incapacidad de bombear la sangre, por lo que se produce hipoperfusión de los tejidos y acúmulo de sangre no bombeada, lo que produce edema periférico, gastrointestinal, pulmonar, etc. En el mismo sentido, el EPOC está caracterizado por la destrucción y el remodelado anómalo de la arquitectura bronquioalveolar, lo que inhibe la correcta exhalación del aire y produce fatiga de los músculos torácicos, insuficiencia en la difusión del oxígeno y disnea. Por lo que, ambas patologías producen un fallo hacia delante y/o hacia detrás.

Asimismo, ambas son síndromes crónicos progresivos que comparten factores de riesgo como el tabaco y producen inflamación sistémica endotelial (24).

El diagnóstico puede ser complicado porque la disnea es un síntoma común que comparten ambas. Por ello, se recomienda para hacer el diagnóstico de EPOC, realizar una espirometría con al menos 3 meses de euvolemia (7).

Por otro lado, los trastornos respiratorios durante el sueño tienen una prevalencia que puede llegar al 60% en la IC. Las dos formas más comunes son apnea obstructiva del sueño(13) (presente en el 35% de los pacientes con IC(10)) y apnea central (presente en el 30-50% de IC con FEVI reducida y en el 18-30% con FEVI preservada(10)). Se asocian a aumento de la morbilidad por IC y su tratamiento (empleo de ventilación no invasiva con presión positiva continua en caso de la apnea obstructiva) puede mejorar el pronóstico y la calidad de vida (13).

1.4.8. OBESIDAD

Por un lado, la obesidad presenta un factor de riesgo para la aparición de IC (7) pero por otro, los pacientes obesos con FEVI reducida tienen una mortalidad cardíaca menor, lo que se ha denominado “paradoja de la obesidad”.

Hay dos teorías que intentan explicar este fenómeno (13):

- Los obesos tienen una mayor reserva de masa corporal para enfrentar el efecto catabólico de la insuficiencia cardíaca.
- Las personas con obesidad presentan un mayor número de adipoquinas que tienen un efecto antiinflamatorio, lipoproteínas que neutralizan las toxinas liberadas por las bacterias intestinales y un mayor número de receptores para el factor de necrosis tumoral (TNF) (lo que inhibe el TNF circulante).

Para el diagnóstico de la obesidad, hay que tener en cuenta que el índice de masa corporal (IMC) no discrimina entre masa magra y masa grasa ni ofrece información acerca de la composición corporal en relación al ejercicio, la enfermedad o la edad. En un estudio (25) se incluyeron 234 pacientes con IC y se realizó bioimpedanciometría para determinar la composición corporal. El 26,1% presentaban obesidad y vieron que la masa grasa se asocia a un mejor pronóstico en la IC.

Asimismo, los pacientes con IC presentan sobrecarga hídrica, lo que puede enmascarar pérdida de masa libre de grasa y de peso si solo realizamos valoración nutricional con IMC y medición de pliegues. En este sentido, es de utilidad la bioimpedanciometría vectorial ya que determina la resistencia y reactancia de los tejidos, la masa libre de grasa y el agua corporal total. Además,

mide el ángulo de fase (relación entre impedancia y reactancia) que nos permite determinar el grado de hidratación y desnutrición de los pacientes.

Por otro lado, podemos estudiar de forma fiable en estos pacientes la composición corporal con la ecografía nutricional® que permite medir la cantidad y calidad de músculo y así identificar desgaste muscular (26).

1.4.9. ENFERMEDAD TIROIDEA

La disfunción tiroidea (hiper/hipotiroidismo) se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con IC respecto a la población general con una prevalencia aproximada entre el 15-30%.

La presencia de hipertiroidismo conlleva un peor pronóstico dado el aumento del catabolismo y consumo energético. Asimismo, incrementa la incidencia de FA hasta en un 20%. El hipotiroidismo rara vez es causa primaria de IC, pero puede empeorar el pronóstico si es causa de una descompensación cardíaca.

La amiodarona, fármaco frecuentemente utilizado en la IC, tiene un alto contenido en yodo y por ello puede llevar al desarrollo de distiroidismos: el hipotiroidismo se puede observar hasta en el 20% de los casos y el hipertiroidismo hasta en el 10% (13).

1.4.10. FRAGILIDAD, CAQUEXIA Y SARCOPENIA

La fragilidad se define como la situación de incremento de vulnerabilidad para la resolución homeostática tras un acontecimiento estresante, lo cual aumenta el riesgo de resultados adversos como *delirium*, caídas o discapacidad. El término fragilidad está íntimamente relacionado (aunque no es equivalente) con el concepto de sarcopenia, síndrome caracterizado por una pérdida progresiva de masa y fuerza muscular asociada a resultados adversos), y con el de caquexia que se define como síndrome metabólico complejo asociado a una enfermedad subyacente y caracterizada por una pérdida de músculo y posible de grasa.

La prevalencia de fragilidad aumenta de manera exponencial a medida que avanza el envejecimiento, desde 3,2% a los 65 años pasando a 16,3% en mayores de 80 años y 23,1% a los 90 años (27). En la IC, la prevalencia de fragilidad es del 45%, la de sarcopenia se encuentra entre el 20-50% y la de caquexia es el 15% (7). La detección de fragilidad en la IC es esencial ya que se asocia a peor pronóstico e intolerancia a los tratamientos. Los pacientes con IC tienen un riesgo seis veces mayor de presentar fragilidad y, del mismo modo, los pacientes frágiles tienen mayor riesgo de desarrollar IC.

La identificación de pacientes frágiles facilita la posible intervención y selección de aquellos que pueden beneficiarse de medidas preventivas o terapéuticas de cara a prevenir la discapacidad. En primer lugar, se realizan cuestionarios estandarizados, como *Frail elderly functional questionnaire*; una vez detectados a los pacientes en riesgo hay que realizar las denominadas “medidas de rendimiento o de capacidad funcional.”

Estas medidas constan de:

- Velocidad de la marcha: calcular el tiempo empleado en recorrer una distancia predeterminada, una velocidad superior a 1,1m/s puede considerarse como normal mientras que cuando es inferior a 0,8 m/s detecta problemas de movilidad y predice caídas.
- SPPB (*Short Performance Battery Test*): combina mediciones de equilibrio (bidepestación, tandem y semitándem), marcha (velocidad de la marcha en 4 metros), fuerza y resistencia (levantarse de la silla). Una puntuación por debajo de 10 indica fragilidad.
- *Time Up and Go*: comprende el tiempo invertido en levantarse de la silla sin utilizar los brazos, caminar durante 3 metros, darse la vuelta y volver a la silla y sentarse. Una puntuación mayor a 20 segundos es indicador de alto riesgo de caídas.
- Fuerza de prensión en mano dominante: se ha demostrado que es un potente predictor de discapacidad, morbilidad y mortalidad y por sí solo es un buen marcador de fragilidad.

En cuanto al tratamiento, la combinación de prescripción de ejercicio físico multicomponente individualizado y una adecuada intervención nutricional por profesionales cualificados parece la medida más eficaz.

Por otro lado, la sarcopenia, que suele asociarse a fragilidad, aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes con IC. Se diagnostica con los criterios que realizó en 2019 el Grupo Europeo de Trabajo en Sarcopenia en Personas Mayores (EGWSOP2); se identifica cuando la masa muscular y la fuerza muscular están bajas, mientras que el rendimiento físico queda como una medida para conocer la gravedad de la patología cuando la sarcopenia es identificada (28). El tratamiento que se ha visto más eficaz para la misma es el ejercicio físico de resistencia (27).

Por último, la caquexia se diagnostica con los criterios de la Conferencia de Consenso de la Caquexia 2006; pérdida de peso $\geq 5\%$ en ausencia de edema en los últimos 12 meses (o IMC $< 20 \text{ kg/m}^2$) en pacientes con enfermedades crónicas y al menos 3 criterios de laboratorio: anorexia, disminución de la fuerza muscular, bajo índice de masa libre de grasa, fatiga y biomarcadores alterados (aumento de proteína C reactiva, IL-6, hemoglobina (Hb) $< 12 \text{ g/dl}$ o albúmina $< 3,2 \text{ g/dl}$) (29). Es más frecuente en la IC con FEVI reducida en estadios avanzados. Está asociada a peor capacidad funcional y disminución de la supervivencia. Al

estar asociada a otras enfermedades crónicas como cáncer, siempre que aparezca deben investigarse causas no cardiológicas (27).

1.4.11. GOTA

La hiperuricemia y la gota son comorbilidades frecuentes en la IC, en gran parte porque los diuréticos pueden ocasionar una crisis aguda (7) ya que aumentan el volumen de orina lo que reduce la cantidad de líquido en el cuerpo y que el líquido restante sea más concentrado. Todo ello puede aumentar el riesgo de que se formen los cristales de ácido úrico que causan la gota.

No está probada la seguridad de alopurinol en pacientes con IC con FEVI reducida, pero está indicada cuando los síntomas son intensos y recurrentes. Para las crisis de gota puede utilizarse la colchicina (13).

1.5. TRATAMIENTO

El tratamiento tiene por objeto disminuir los síntomas y aumentar la capacidad funcional del paciente, corregir las variaciones hemodinámicas y los mecanismos compensadores neurohormonales y prevenir o retrasar el deterioro de la función cardíaca, así como alargar la vida del paciente. A causa de su compleja fisiopatología y de su carácter progresivo, suelen emplearse combinaciones de fármacos que hacen posible una mejoría de los síntomas y el incremento de la supervivencia.

Asimismo, el tratamiento de la IC varía si es aguda o crónica. En caso de ser crónica, depende de la FEVI; en los pacientes con FEVI reducida se basa en inhibidores del SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona), beta-bloqueantes, iSGLT2 y antagonistas del receptor de mineralcorticoides; mientras que en aquellos con FEVI preservada adquiere especial importancia el control de los factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento no farmacológico (dieta y ejercicio).

En caso de IC aguda (edema agudo de pulmón) el tratamiento tiene tres objetivos: mejorar la ventilación pulmonar a través de oxígeno y fármacos broncodilatadores, disminuir la congestión pulmonar mediante diuréticos y fármacos vasodilatadores y tratar la enfermedad causal desencadenante del cuadro. En este caso, vamos a abordar el tratamiento de la IC crónica.

1.5.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE IC CON FEVI REDUCIDA

La piedra angular del tratamiento farmacológico en la IC con FEVI reducida es la combinación de inhibidores del SRAA, beta-bloqueantes, iSGLT2 y antagonistas del receptor de mineralcorticoides (1).

a) Inhibidores del SRAA

El deterioro del gasto cardíaco reduce la perfusión renal desencadenando la liberación de renina que promueve la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I. Después, la enzima convertidora de angiotensina transforma la angiotensina I en angiotensina II. Como consecuencia, aumenta la reabsorción de sodio y agua y los niveles de aldosterona y hormona antidiurética produciendo vasoconstricción arteriolar. Estos mecanismos buscan mantener el gasto cardíaco con buenas presiones pero acaban resultando en una expansión de volumen que produce sobrecarga cardíaca(30).

Los IECA han demostrado reducir la mortalidad y hospitalizaciones en la IC con FEVI reducida. Se recomienda comenzar con una dosis baja e ir aumentando hasta la dosis máxima que el paciente tolere. Los ARA-II están recomendados en pacientes que sean intolerantes a IECA por tos o angioedema(2).

El sacubitril/valsartán es una combinación entre un inhibidor de la neprilisina y un ARA-II. El estudio PARADIGM-HF(31) comparó pacientes con IC con FEVI reducida sintomáticos frente a enalapril, observaron que sacubitril-valsartán reducía de manera significativa la muerte de causa cardiovascular y la hospitalización por IC un 20% más que enalapril.

Un metaanálisis(32) incluyó a 11.362 pacientes con IC con FEVI reducida. Comparaba los efectos de sacubitril-valsartán frente al grupo control en los diferentes ensayos clínicos incluidos. Concluyen que en el grupo de sacubitril-valsartán ocurrieron menos hospitalizaciones debido a un empeoramiento de la IC y menor mortalidad. También se objetivó en el grupo de sacubitril-valsartán un mayor porcentaje de hipotensión como efecto adverso.

En otro estudio(33) se incluyeron 43 pacientes con IC con FEVI reducida que tenían una tensión arterial sistólica ≤ 100 mmHg. Se observó que sacubitril-valsartán redujo de manera significativa los valores de NT-proBNP 3 meses después de iniciado, mejoró la FEVI y no se encontraron diferencias entre los valores de tensión arterial.

Por ello, tanto la guía Americana (2) como la Europea (1) de Cardiología recomiendan reemplazar los IECA/ARA-II por sacubitril-valsartán en pacientes con IC con FEVI reducida que estén estables.

b) Beta-bloqueantes (antagonistas del sistema simpático)

El aumento de la actividad del sistema simpático es una pieza clave en la fisiopatología de la IC con FEVI reducida. El aumento de la vasoconstricción periférica y de la frecuencia cardíaca buscan mantener el gasto cardíaco y la perfusión de órganos vitales; pero mantenido en el tiempo provoca empeoramiento de la isquémica miocárdica y el aumento de los niveles de catecolaminas puede aumentar el automatismo de los miocitos pudiendo dar lugar a una arritmia ventricular(30).

Las guías Americana(2) y Europea(1) de Cardiología recomienda el uso de beta-bloqueantes (bisoprolol, carvedilol, metoprolol) en pacientes con IC con FEVI reducida lo antes posible ya que reducen la mortalidad y la hospitalización por IC. Deben comenzarse en pacientes que estén clínicamente estables y euvolémicos; a una dosis baja e ir aumentando hasta la dosis máxima tolerada.

c) Antagonistas del receptor de mineralocorticoides

Estos fármacos bloquean los efectos de la aldosterona que promueve la retención de agua y sodio y tiene efectos profibróticos directos en el miocardio(30). Son la espironolactona y la eplerenona.

El estudio RALES(34) (IC con $FEVI \leq 35\%$, NYHA III-IV, tratados con IECA y diurético de asa) demostró que la espironolactona disminuye la mortalidad cardiovascular, el riesgo de hospitalización y mejora los síntomas de IC. Otro estudio(35) incluyó 8.206 pacientes con IC con $FEVI \leq 35\%$ hospitalizados para comprobar los beneficios de espironolactona en vida real. Concluyó que disminuía el riesgo de mortalidad y reingreso hospitalario por IC.

En cuanto a la eplerenona, el estudio EPHESUS(36) ($FEVI \leq 40\%$ con tratamiento farmacológico optimizado) y el estudio EMPHASIS-HF(37) ($FEVI \leq 30\%$, NYHA II, tratados con IECA/ARA-II y un betabloqueante) demostraron que la eplerenona reducía la mortalidad cardiovascular y la hospitalización por IC.

En un análisis post-hoc del estudio EMPHASIS-HF(38) dividieron a la muestra en subgrupos (duración de la IC >18 meses, $FG < 60$ ml/min,

FEVI $\geq$ 30%, etiología isquémica, edad $\geq$ 65 años, QRS estrecho, hipopotasemia, tratamiento con betabloqueantes) y en todos eplerenona demostró reducir la mortalidad cardiovascular o la hospitalización por IC en menos de 35 días desde su inicio.

La guía Americana(2) y Europea(1) de Cardiología recomiendan su uso en la IC con FEVI reducida si no hay contraindicación. Ambas indican precaución al usarlos con alteración de la función renal e hiperpotasemia.

d) iSGLT2

Los iSGLT2 promueven glucosuria y natriuresis al reducir la reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo contorneado proximal (30). Son varios los estudios que ponen de manifiesto las ventajas de este tipo de fármacos en diferentes patologías, entre ellos en la IC.

El estudio DAPA-HF(39) (FEVI $\leq$ 40%, NYHA II-IV) objetivó una reducción de mortalidad por todas las causas, reducción de sintomatología y mejoría de la función física y la calidad de vida con dapagliflozina. Los beneficios en cuanto a supervivencia se objetivaron en diabéticos y no diabéticos.

Por otro lado, el estudio EMPEROR-reduced(40) (FEVI $\leq$ 40%, NYHA II-IV) demostró que la empagliflozina reducía la hospitalización por IC. No alcanzó significación estadística en cuanto a la reducción de mortalidad cardiovascular pero en un metaanálisis(41) que incluyó el DAPA-HF y EMPEROR-reduced se vio que los iSGLT2 reducen la muerte por todas las causas y la muerte cardiovascular.

Por ello, los iSGLT2 están recomendados en pacientes con IC con FEVI reducida independientemente de si son diabéticos o no(1,2). Al utilizarlos en práctica clínica habitual, hay que tener precaución en cuanto cetoacidosis euglucémica, infecciones genitourinarias y ajustar la dosis de diuréticos si es necesario para prevenir la depleción de volumen(2).

e) Otros fármacos:

Los siguientes fármacos están indicados en pacientes seleccionados con FEVI $\leq$ 40% y NYHA II-IV: (1)

- Diuréticos de asa: están indicados si síntomas/signos de congestión para aliviar dichos síntomas, mejorar la capacidad al ejercicio y reducir las hospitalizaciones por IC (grado de recomendación IC).

- Ivabradina: es un inhibidor del canal IF, está indicado si $FEVI \leq 35\%$, ritmo sinusal y frecuencia cardíaca >70 lpm (grado de recomendación IIa C).
- Vericiguat: es un estimulador del receptor soluble gualinato ciclasa, indicado en aquellos pacientes que han empeorado sintomáticamente a pesar del tratamiento angular.
- Hidralazina y dinitrato de isosorbide: si $FEVI \leq 35\%$ o $\leq 45\%$ combinado con ventrículo izquierdo dilatado en NYHA III-IV que continúan con síntomas a pesar del tratamiento angular.

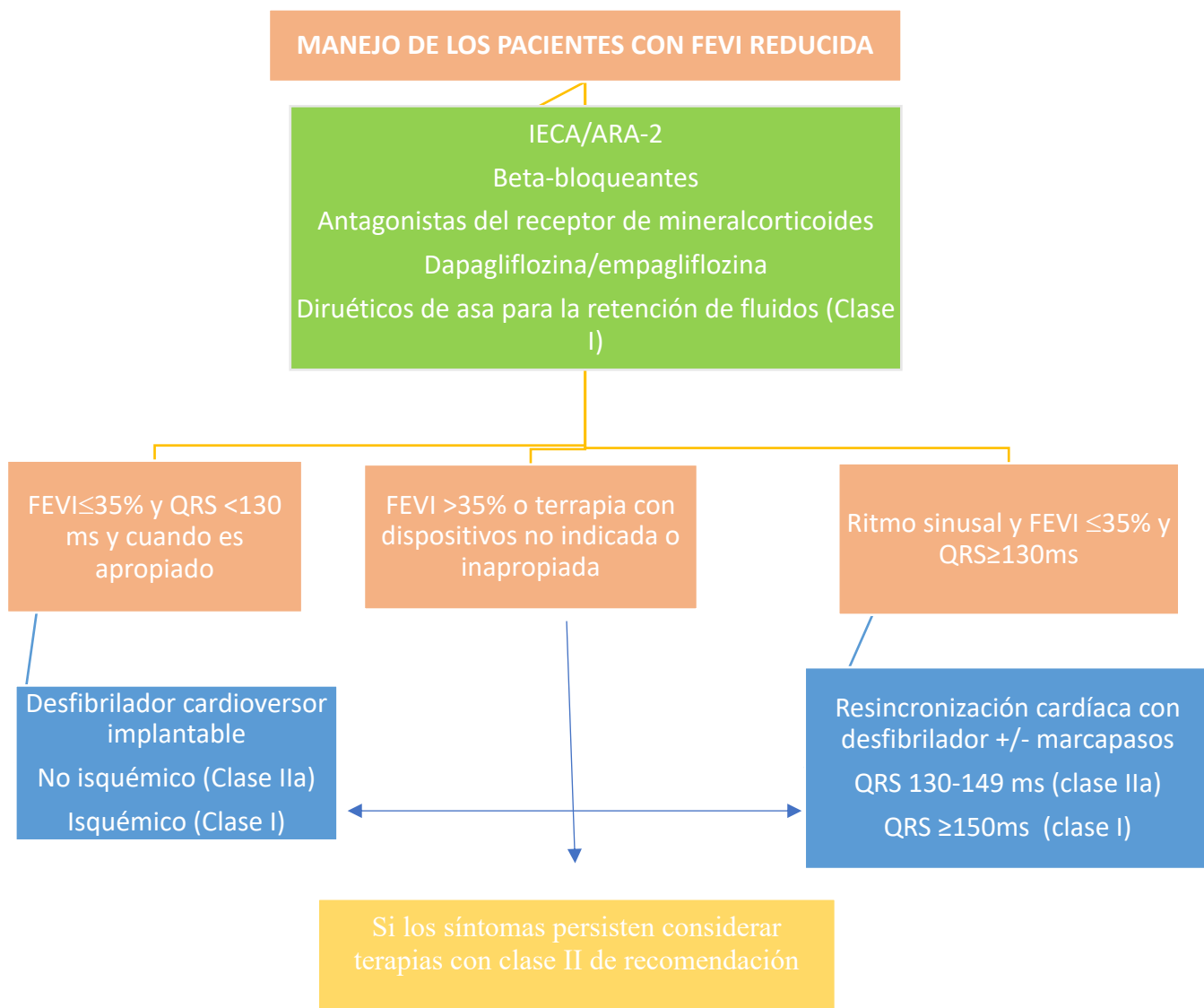


Figura 2. Algoritmo terapéutico en IC con FEVI reducida.
(Modificada de: Guía 2021 de la Sociedad Europea de Cardiología)

1.5.2. TRATAMIENTO DE LA IC CON FEVI MODERADAMENTE REDUCIDA

No existen ensayos clínicos prospectivos en pacientes exclusivamente con IC con FEVI moderadamente reducida. Las recomendaciones que aportan las guías están basadas en análisis de subgrupos o análisis post-hoc de ensayos clínicos en IC con FEVI preservada que incluían el rango de FEVI de 41-49%(42).

a) iSGLT2

Disponemos de dos ensayos clínicos en pacientes con FEVI>40% e iSGLT2. El primer estudio que se publicó es el EMPEROR-preserved(43) que incluyó a 5.988 con IC, FEVI>40% y NT-proBNP>300pg/ml si ritmo sinusal o >900pg/ml si FA). Se estudió la eficacia de empagliflozina frente a placebo en pacientes que ya estaban en tratamiento con un inhibidor del SRAA (80%), beta-bloqueante (86%) antagonistas del receptor de mineralcorticoides (37%). Empagliflozina demostró reducir las hospitalizaciones por IC y muerte cardiovascular.

Otro estudio, el DELIVER(44) se realizó para comparar dapagliflozina frente a placebo en 6.263 pacientes con FEVI>40% y NT-proBNP≥300pg/ml o ≥600pg/ml si FA). Se observó que dapagliflozina redujo la mortalidad, las hospitalizaciones por IC y mejoraba los síntomas. En este estudio la mayoría de los pacientes ya estaban optimizados en cuanto al tratamiento de la IC.

Un metaanálisis(45) incluyó 6 ensayos clínicos (15.769 pacientes) con FEVI moderadamente reducida/preservada. Concluyó que, en los pacientes con IC con FEVI moderadamente reducida, los iSGLT2 se asociaban a un menor riesgo de hospitalizaciones y mortalidad cardiovascular.

Por ello, en una actualización realizada por la Sociedad Europea de Cardiología de su guía de 2021(23), recomiendan el uso de iSGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina) en pacientes con IC FEVI moderadamente reducida para reducir el riesgo de hospitalización por IC o de muerte.

b) Sacubitril-valsartán

El estudio PARAGLIDE-HF(46) incluyó pacientes con IC FEVI>40% y PARAGON-HF(47) con FEVI≥45%, ambos comparaban sacubitril-valsartán frente valsartán. Se observó que sacubitril-valsartán disminuyó la hospitalización por IC y la muerte cardiovascular en mayor proporción.

Dichos beneficios se observaron en mayor proporción en aquellos pacientes con FEVI<60%.

Otro estudio(48) unificó los pacientes de los estudios PARAGLIDE-HF y PARAGON-HF y lo comparó a valsartán. Objetivaron una mayor potencia estadística frente a la observada en ambos estudios por separado a favor de sacubitril-valsartán. Asimismo, vieron que producía mayor hipotensión, pero tenía menor riesgo de empeorar la función renal.

En un estudio realizado sobre 12.421 pacientes con IC con FEVI moderadamente reducida(42) concluyeron que sacubitril-valsartán tiene un 10% menos de riesgo de muerte cardiovascular/hospitalización y reducción de 60% de mortalidad por todas las causas.

c) Betabloqueantes

El BBmeta-HF (grupo colaborativo de betabloqueantes en la IC) desarrolló un metaanálisis(49) en el que incluyó 11 estudios en un subgrupo de pacientes con FEVI 41-49% y ritmo sinusal y vieron que reducía la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular.

En otro estudio(50) se incluyeron 435.897 pacientes ≥65 años con FEVI≥40%. Vieron que los betabloqueantes reducían el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización en pacientes con IC con FEVI moderadamente reducida. Por otro lado, vieron que en aquellos con FEVI>60%, el uso de betabloqueantes se relacionaba con mayor riesgo de hospitalización y el riesgo era mayor conforme aumentaba la FEVI.

Otro estudio realizado en pacientes con FEVI moderadamente reducida(42) demostró que los betabloqueantes reducen en un 18% la mortalidad cardiovascular/hospitalizaciones y un 21% la mortalidad por todas las causas.

d) Antagonistas del receptor de mineralcorticoides

No hay ensayos clínicos específicos en el uso de antagonistas del receptor de mineralcorticoides en IC con FEVI moderadamente reducida. En un estudio retrospectivo del ensayo clínico TOPCAT en pacientes con FEVI≥45%(51), espironolactona redujo la hospitalización en aquellos con FEVI<55%.

Por ello, las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología son(1,23):

- Los iSGLT2 están recomendados en pacientes con FEVI moderadamente reducida para reducir el riesgo de hospitalización y muerte (nivel de recomendación IA).
- Los diuréticos están recomendados en pacientes con congestión y FEVI moderadamente reducida para aliviar signos y síntomas (nivel de recomendación IC).
- Los IECA, ARA-II, sacubitril-valsartán, betabloqueantes y antagonistas de mineralcorticoides pueden considerarse en FEVI moderadamente reducida para reducir el riesgo de hospitalización y muerte (nivel de recomendación IIb C).

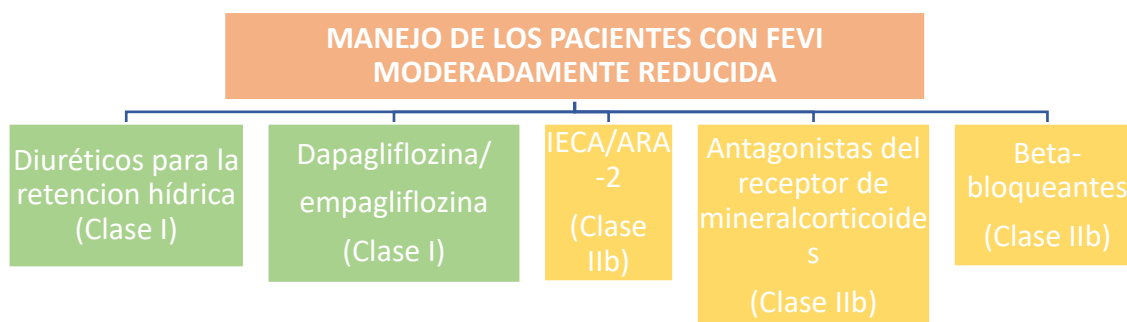


Figura 3. Algoritmo terapéutico de la IC con FEVI moderadamente reducida.
(Modificada de: Guía 2023 Sociedad Europea de Cardiología)

1.5.3. TRATAMIENTO DE LA IC CON FEVI PRESERVADA

La IC con FEVI preservada es una patología heterogénea, en la que juegan un papel muy importante las comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes, obesidad, síndrome coronario agudo o insuficiencia renal(2). El manejo y tratamiento de la IC con FEVI preservada debe ir dirigido a estratificar el riesgo y manejo de comorbilidades, tratamiento no farmacológico (en el que se incluye el ejercicio físico) y tratamiento farmacológico(52).

Aunque ensayos clínicos anteriores, como PEP-CHF (perindopril)(42), I-PRESERVE (irbesartán)(54), CHARM-Preserved (candesartán)(55), Aldo-DHF (espironolactona)(56), TOPCAT (espironolactona)(57), DIG-PEF (digoxina)(58) no mostraban beneficio en cuanto a disminución del riesgo de hospitalización o muerte cardiovascular significativo; nuevos ensayos sí que lo han hecho.

a) iSGLT2

Los ensayos clínicos EMPEROR-Preserved(43) y DELIVER(44) demostraron que en pacientes con IC y FEVI>40% la empagliflozina y dapagliflozina disminuyen la muerte cardiovascular y la hospitalización por IC. Por ello, en la actualización que realiza la Sociedad Europea de

Cardiología en 2023 (23) se recomienda (grado IA) el tratamiento con dapagliflozina/empagliflozina en estos pacientes.

Un análisis post-hoc del estudio EMPEROR-Preserved(59) quería ver la eficacia y seguridad de empagliflozina en función de si los pacientes llevaban terapia antidiurética. En el grupo placebo se objetivaron mayores efectos adversos con terapia antidiurética. Empagliflozina disminuía el riesgo de hospitalización y muerte cardiovascular independientemente de la terapia antidiurética.

Un estudio posterior, el EMPULSE (60) comparaba empagliflozina vs. placebo en pacientes hospitalizados con IC descompensada y FEVI>40%. Vieron que empagliflozina era bien tolerado, reducía la congestión y mejoraba el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad.

b) Inhibidores del SRAA

El estudio PARAMOUNT-HF (61) y PARAGON-HF (47) compararon sacubitril-valsartán frente a valsartán en IC con FEVI>45%. En PARAMOUNT se vio una reducción en el NT-proBNP con sacubitril-valsartán y en PARAGON-HF una tendencia a la reducción de hospitalización por IC sin resultados estadísticamente significativos.

El estudio CHARM-Preserved (55) comparaba candesartán vs. placebo en IC con FEVI>45%, se objetivó una tendencia a la reducción de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC, pero no fue estadísticamente significativo.

La Sociedad Americana de Cardiología (52) recomienda el uso de IECA junto con iSGLT2 en mujeres en cualquier rango de FEVI y hombres con FEVI<55%. Recomiendan el uso de ARA-II en aquellos intolerantes a IECA.

c) Antagonistas del receptor de mineralcorticoides

Mejoran la función diastólica en IC con FEVI preservada. Según recomendaciones de la Sociedad Americana de Cardiología(52), aunque no hayan demostrado mejoría en cuanto a la calidad de vida y tolerancia al ejercicio deben considerarse en estos pacientes ya que producen un mejor balance diurético y mejoran la HTA, lo que puede llevar a una menor tasa de hospitalización.

En cuanto a los diuréticos, la Sociedad Americana(52) y la Europea de Cardiología(1) los recomiendan en estos pacientes si tienen retención de líquidos y NYHA II-IV.

Por último, el estudio STEP-HFpEF (62) incluía a pacientes con FEVI $\geq$ 45% e IMC $\geq$ 30kg/m², NYHA II-IV tratados con semaglutide 2,4mg/semana. Semaglutide producía menos síntomas de IC y limitaciones físicas y mayor pérdida de peso.



Figura 4. Algoritmo terapéutico en IC con FEVI preservada.
(Modificada de: Guía 2023 de la Sociedad Americana de Cardiología).

2. DESNUTRICIÓN EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

2.1. DEFINICIÓN DE DESNUTRICIÓN

Según la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN), la desnutrición se define como “estado que resulta de falta de ingesta o absorción de nutrientes que lleva a una alteración en la composición corporal, con una disminución de la masa libre de grasa y masa celular corporal resultando en una disminución en la función física y mental; y un peor pronóstico de la enfermedad de base.”(63)

La Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) (64) identifica seis criterios que deben ser considerados para el diagnóstico de desnutrición, la detección de dos de ellos hace probable el diagnóstico:

- Insuficiente consumo de energía.
- Pérdida de peso.
- Baja masa muscular.
- Baja grasa subcutánea.
- Acumulación de fluidos localizado o generalizado que puede enmascarar pérdida de peso.
- Disminución del estado funcional medido por la fuerza de agarre (dinamometría).

La desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) es un tipo específico de desnutrición causado por una enfermedad concomitante. La DRE es un estado catabólico caracterizado por una respuesta inflamatoria que da lugar a anorexia y descomposición de los tejidos.

Los factores desencadenantes de la inflamación son específicos de cada enfermedad, mientras que las vías inflamatorias que llevan a la anorexia, reducción de ingesta, pérdida de peso y catabolismo muscular son persistentes en todas las enfermedades de base (63).

2.2. EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO DE LA DESNUTRICIÓN EN LA IC

La prevalencia de desnutrición en los pacientes con IC depende del momento en que realicemos la valoración y del método de cribado utilizado. En un metaanálisis (65) se incluyeron estudios en lo que se diagnosticaba desnutrición en IC con diferentes métodos de cribado como screening de riesgo nutricional NRS2002 (*Nutritional Risk Screening 2002*), índice CONUT (Control Nutricional), MNA (*Mini Nutritional Assessment*), GNRI (Índice de Riesgo Nutricional en Geriatría) y PNI (Índice Nutricional Pronóstico), se encontró una prevalencia mínima de desnutrición del 37% y máxima del 56%.

En los pacientes con IC ambulatorios se ha comunicado una prevalencia de DRE del 18,6% siendo más frecuente en pacientes con FEVI preservada frente a aquellos con FEVI disminuida (23% vs. 15,9%) (66). En estudios realizados en nuestro medio se ha objetivado una prevalencia de desnutrición en pacientes con reagudización de IC hospitalizados entre 40-72,5% (67).

En lo que respecta al impacto de la desnutrición en la IC, es una complicación frecuente y conlleva un mal pronóstico, el rango de mortalidad es de 5-30% en un año y aumenta el riesgo de hospitalización un 18,9%-65% (65). En este sentido, independientemente del método de evaluación nutricional utilizado, diversos estudios han demostrado que la desnutrición es un predictor independiente de mortalidad.

En un metaanálisis (65) que incluyó 31 estudios (12.537 pacientes con IC), se demostró que la mortalidad en los pacientes desnutridos, era el doble frente a los normonutridos independientemente de la edad.

En otro estudio (68), se reclutaron 209 pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos con enfermedad cardiovascular severa y se les realizó NRS 2002. Un 92,34% presentaban riesgo de desnutrición y 18,18% alto riesgo de desnutrición. En su muestra, cuanto mayor era el riesgo nutricional había más incidencia de eventos cardiovasculares y mayor mortalidad.

Otro estudio (69), incluyó a 76 pacientes hospitalizados con IC; 22,4% presentaban desnutrición y 77,6% riesgo de desnutrición según Valoración Global Subjetiva (VGS). En el grupo al que se realizó intervención nutricional mejoraban los parámetros analíticos (aumento de hemoglobina, proteínas totales y albúmina) y resultados en el test de 6 minutos de la marcha.

2.3. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la desnutrición en la IC es compleja y se ven involucrados numerosos factores. Por un lado, los síntomas que tienen lugar en la IC, como disnea y fatiga conllevan un aumento del gasto energético que resulta en anorexia y alteraciones de la salivación. Asimismo, el edema e hipoperfusión intestinal y la congestión hepática pueden resultar en saciedad precoz, náuseas, anorexia y malabsorción de nutrientes.

Por otro lado, la disfunción cardíaca induce una respuesta sistémica caracterizada por activación neurohormonal e inflamatoria que inicialmente son beneficiosas, pero a largo plazo son disfuncionales. El desbalance entre las señales anabólicas y catabólicas (a favor de las catabólicas) hace que se reduzcan los mediadores anabólicos. Por lo que, una combinación de una inadecuada ingesta de proteínas, malabsorción, procesos catabólicos,

anabolismo inadecuado, inactividad física y comorbilidades; pueden llevar a desnutrición, sarcopenia y caquexia (70).

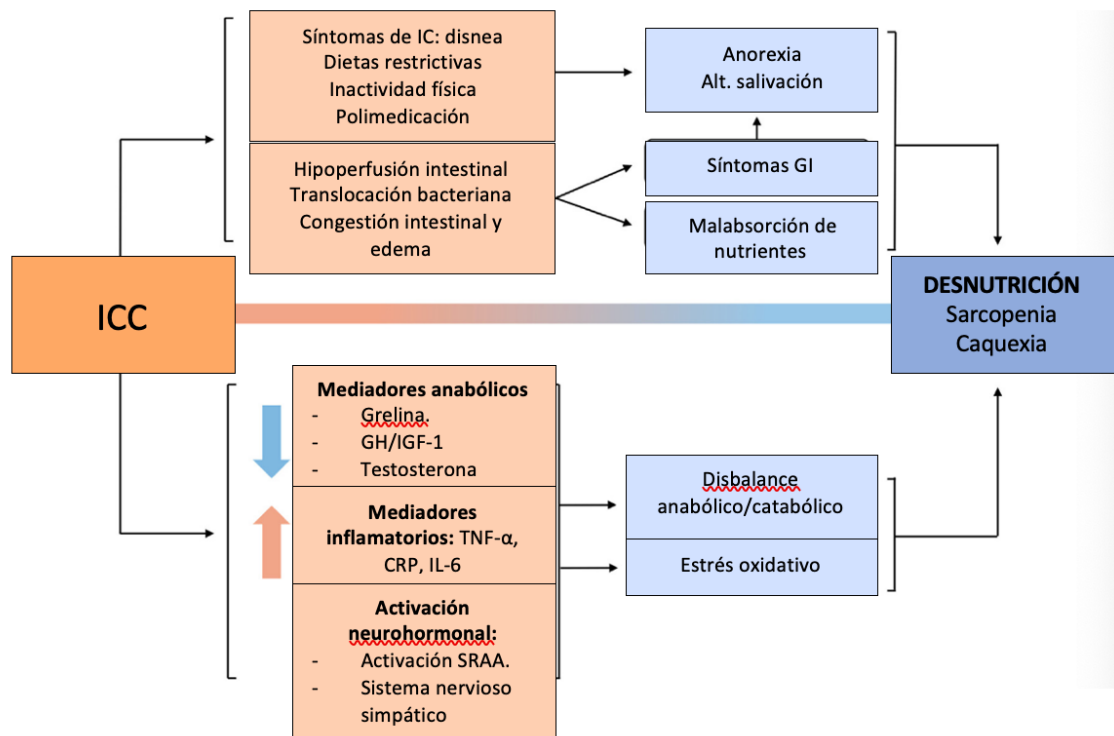


Figura 5. Principales alteraciones fisiopatológicas que resultan en desnutrición en relación a IC.

(Traducido de: Fernández-Pombo et. Al, 2021).

A continuación, se van a explicar algunos de estos procesos.

2.3.1. DISBALANCE ENTRE SEÑALES ANABÓLICAS Y CATABÓLICAS

a) VÍAS ANABÓLICAS

Las vías anabólicas implicadas en el desarrollo de la desnutrición en la IC están activadas por la testosterona y la grelina (71).

Grelina

El apetito está regulado por dos regiones del hipotálamo; una lateral (centro del hambre) y una medial (centro de la saciedad). El neuropéptido Y (NPY) y la proteína agouti (AgPR) son orexigénicos, por lo que estimulan la ingesta alimentaria. Mientras que la proopiomelanocortina (POMC) y la proteína de transcripción regulada por cocaína y anfetaminas (TRCA) son anorexigénicas y reducen la ingesta alimentaria.

De forma periférica, la grelina se produce en el fundus gástrico. Estimula el apetito porque induce la liberación de NPY y AgPR e inhibe POMC y TRCA. Por otro lado, la saciedad está mediada por la leptina y adiponectina que se liberan en el tejido adiposo. La leptina estimula la producción de POMC y TRCA en el hipotálamo e inhibe a NPY y AgPR.

La grelina, además, induce la liberación de hormona de crecimiento (GH), lo que conlleva a una secreción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). Cuando la IGF-1 se une a su receptor (IGF1R), se activa el sustrato del receptor de la insulina 1 (IRS1) y promueve la activación de la vía de señalización PI3K-AKT-mTOR que lleva a cabo la síntesis proteica, inhibe a la familia de proteínas FOXO y a la glucógeno sintasa 3 (GSK3) (se encargan de la degradación proteica) y previene la activación de la miostatina (71). Por ello, la IGF-1 estimula el anabolismo proteico y activa a las células satélites musculares, jugando un papel fundamental en la regeneración muscular (72).

Por último, la grelina suprime la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6 y estimula a la IL-10 (citoquina antiinflamatoria) (73). Se ha visto que, en pacientes con IC, hay una excesiva estimulación anorexigénica por medio de la leptina y un déficit de hormonas proorexigénicas como la grelina (74). Por lo que, por una parte, aumenta la saciedad precoz y disminuye el aporte de nutrientes intensificando la desnutrición (72); y por otra, se inhibe la síntesis proteica y aumenta la degradación, generando daño muscular.

Asimismo, comparando pacientes con IC con y sin caquexia se ha visto que los pacientes con caquexia tienen unos niveles aumentados de GH con niveles bajos de IGF-1 en plasma, sugiriendo un estado de resistencia a la GH en esta patología (71).

Testosterona

La testosterona es un esteroide anabólico que se produce predominantemente en las células de Leydig en los testículos, y en un porcentaje mucho menor, en la corteza adrenal y en los ovarios (71). En el citoplasma, la testosterona se une a los receptores androgénicos y promueve la síntesis proteica (75) por medio de las protein-quinasas activadas por mitógeno (MAPK) (71).

Se ha visto que los pacientes con caquexia cardíaca tienen frecuentemente bajos niveles de testosterona, lo que conlleva una disminución de la masa muscular (75), reducción de la capacidad funcional y la supervivencia (76).

b) VÍAS CATABÓLICAS

En los pacientes con IC y un estado inflamatorio aumentado, se activan tres principales sistemas de degradación proteica: el sistema ubiquitina-proteasoma (UPS), el sistema de autofagia y la apoptosis.

Sistema ubiquitina-proteasoma (UPS)

El UPS es el principal mecanismo de degradación proteica (75). Existen dos caminos para la degradación de proteínas celulares: la vía vesicular mediada por los lisosomas y la vía citosólica mediada por la ubiquitinación. La ubiquitina es un péptido que se encarga de marcar proteínas para su posterior degradación en los proteasomas (77). La degradación de proteínas diana por el UPS requiere que estén poliubiquitinadas. Las enzimas que regulan el proceso de poliubiquitinación de sustratos proteicos son las E3 ubiquitina-proteína ligasas (75) que específicamente identifican y transfieren ubiquitina a la proteína diana y por ello la marcan para su degradación.

Las E3 más asociadas a la atrofia muscular son MURF/TRIM63 (marca proteínas miofibrilares como la cadena pesada de miosina, la cadena ligera de miosina 1 y 2 y la proteína de unión a la miosina C) y FBXO32/MAFBX (reconoce factores que regulan la síntesis proteica). La insulina y la IGF-1 actúan inhibiendo las E3 ubiquitina-proteína ligasas (71).

El NT-kB y la familia de proteínas FOXO están aumentados en la IC y regulan al alza (74) la expresión de TRIM63 y FBXO32 (75) siendo responsables de la degradación proteica de las miofibrillas. Se ha visto que una concentración sérica anormal de proteínas sarcoméricas (actina, miosina, troponina y tropomiosina) traduce gasto muscular ya que se desprenden después de la proteólisis (74).

Asimismo, la miostatina, citoquina extracelular que se expresa predominantemente en el músculo esquelético, se ha visto que está sobreexpresada en la IC. Se une al receptor activin IIB; la activación de este receptor por activin A en el músculo puede llevar a un catabolismo muscular mediado por TRIM63 y FBXO32, lo que activa al sistema UPS, por lo que es un regulador negativo de la masa muscular (78).

Por último, los glucocorticoides, por medio de receptores para glucocorticoides citoplasmáticos y la angiotensina II también promueven TRIM63 y FBXO32, lo que conlleva degradación muscular (71).

Sistema de autofagia

La autofagia es una vía de degradación no selectiva de componentes celulares no funcionantes e innecesarios como organelas dañadas y agregados proteicos (73), es esencial para la homeostasis celular (79) y el mantenimiento del músculo (73).

La alteración de la función cardíaca induce una respuesta sistémica mediada por la activación neurohormonal e inflamatoria (80). Aumentan los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y $\text{TNF}\alpha$) (81) que producen un incremento en la señalización de FOXO (82) y estimula directamente el sistema de autofagia en los lisosomas. La excesiva autofagia junto con la acumulación de gran cantidad de autofagosomas en el músculo produce degradación del mismo (73).

Sistema de apoptosis

Debido, también, al aumento de citoquinas proinflamatorias en la caquexia cardíaca se produce un incremento de apoptosis de miocitos por medio de las caspasas. La apoptosis de miocitos esqueléticos se ha relacionado con la severidad de la IC (73).

2.3.2. AUMENTO DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA SISTÉMICA

La alteración de la función cardíaca induce una respuesta sistémica mediada por la activación neurohormonal e inflamatoria. Las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α ($\text{TNF}\alpha$)) son importantes marcadores de inflamación sistémica en la caquexia(83).

El $\text{TNF}\alpha$ es una de las principales citoquinas proinflamatorias. Se ha visto que tiene un efecto depresor miocárdico(80) y un impacto negativo sobre el endotelio, lo que lleva a una disminución de perfusión a tejidos periféricos y como consecuencia, una disminución de la masa muscular y la absorción de nutrientes (75).

Asimismo, está involucrado el NT-kB (factor transcripcional) cuya sobreexpresión a largo plazo conlleva a disfunción miocárdica y apoptosis (80). La síntesis proteica basal está regulada por la vía de señalización muscular gp130. Durante la progresión de la caquexia, la sobreexpresión de IL-6 y NT-kB suprimen esta vía, por lo que disminuye la síntesis proteica y se produce degradación muscular (82).

2.3.3. ACTIVACIÓN DEL SRAA Y EL SISTEMA ADRENÉRGICO

La IC está caracterizada por una activación del SRAA y del sistema adrenérgico con la finalidad de incrementar la contractilidad y vasoconstricción para mantener la perfusión sistémica, pero si su activación se prolonga en el tiempo puede llevar a una respuesta desadaptativa (80). La activación del SRAA culmina con el paso de angiotensina I a angiotensina II.

La angiotensina II es un potente mediador de la pérdida muscular a través de diferentes vías (84): incrementa el estrés oxidativo (vía activación de la NADPH-oxidasa) y la degradación proteica (inhibiendo la IGF1 e incrementando la señalización de citoquinas proinflamatorias); reduce el apetito (por alteración de la expresión de neuropéptidos orexigénicos en el hipotálamo), inhibe la vía AMPK por lo que daña el balance energético e inhibe la función de las células satélite y la regeneración muscular (76).

2.3.4. ALTERACIONES MUSCULARES

Existen dos tipos de fibras musculares; las oxidativas (tipo I) (85) que están caracterizadas por una densidad mitocondrial alta y un gran contenido en mioglobina (73), por lo que son de contracción lenta y resistentes a la fatiga; y las glucolíticas (tipo II) que son de contracción rápida y se fatigan con más facilidad.

Normalmente predominan las fibras de tipo I pero en la IC hay un cambio de fibras y las predominantes son las de tipo II, debido a un aporte menor de oxígeno al músculo y a una regulación a la baja del receptor γ coactivador alfa del factor de transcripción mitocondrial (85). Esto produce, una menor capacidad de ejercicio, ya que las fibras musculares predominantes se fatigan rápidamente, e hiperinsuflación y sobrecarga pulmonar debido a que el cambio de fibras también afecta al diafragma.

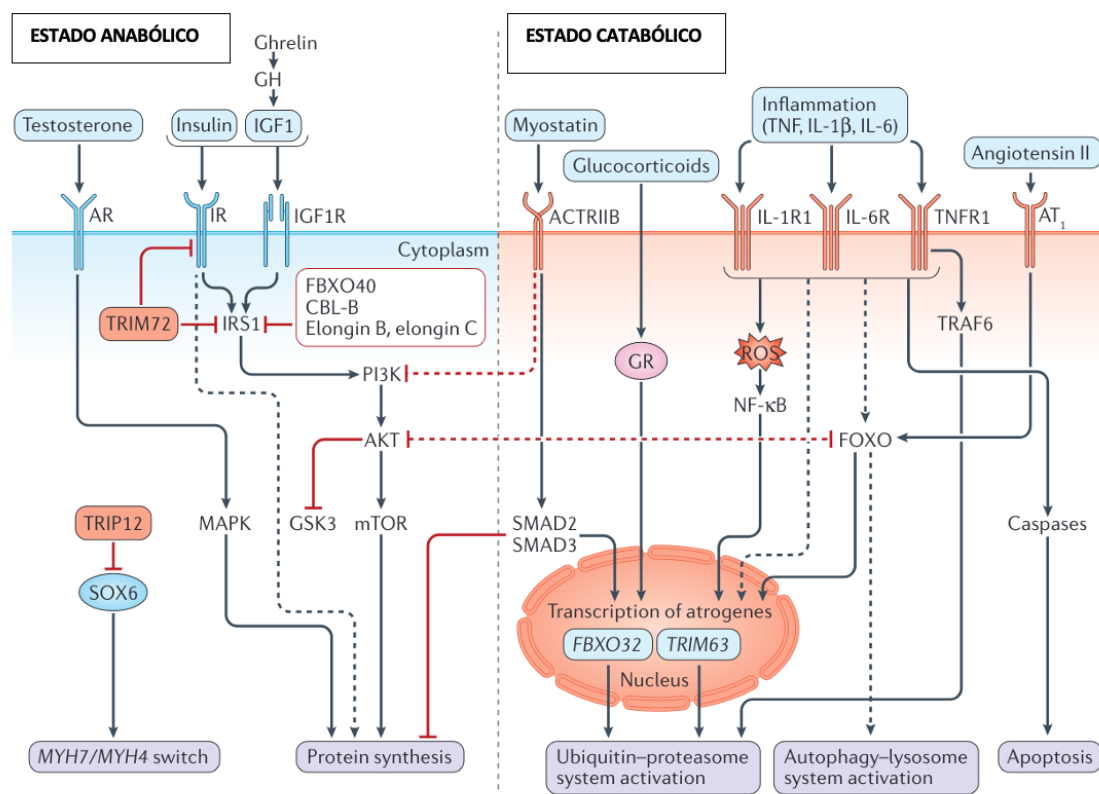


Figura 6. Vías de señalización involucradas en la desnutrición y sarcopenia en la IC.

(Modificado de: Von Haehling et al., 2017)

2.4. SARCOPENIA

2.4.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La sarcopenia se define como una alteración generalizada y progresiva del músculo esquelético que está relacionada con una mayor probabilidad de caídas, fracturas, discapacidad física y mortalidad (28).

El término sarcopenia fue acuñado por Irwin Rosenberg en 1989 (“sarx” o carne y “penia” o pérdida) para referirse a la pérdida de masa muscular asociada a la edad (86), y posteriormente se incluyó en dicha definición la disminución de la fuerza muscular (87).

En 2010, fue publicado el consenso del Grupo Europeo de Trabajo en Sarcopenia en Personas Mayores (EWGSOP) (88). En dicho consenso se propuso diagnosticar sarcopenia cuando se identifican una masa muscular baja y una función muscular deficiente (fuerza o rendimiento físico) (28). En 2019, se publicó una actualización del consenso europeo denominado EGWSOP2. En este caso, la presencia de sarcopenia se identifica cuando la masa muscular y la fuerza muscular están bajas, mientras que el rendimiento físico queda como una medida para conocer la gravedad de la patología cuando la sarcopenia es identificada (87).

2.4.2. EPIDEMIOLOGÍA

Se han realizado diferentes estudios para esclarecer la prevalencia de sarcopenia en la IC. En una revisión sistemática que incluyó 11 artículos (1.742 pacientes con IC hospitalizados y ambulatorios) (89), se vio una prevalencia de sarcopenia del 24% si para diagnosticarla se utilizaba la masa muscular y la fuerza muscular y/o función física y del 40% si se utilizaba solo una de las tres. Se vio una mayor prevalencia de sarcopenia en hospitalizados, 55% frente a 26% en pacientes ambulatorios. No observaron diferencias en cuanto al sexo (37% en hombres y 33% en mujeres), no se estudiaron diferencias en cuanto a la edad.

Otra revisión sistemática, que incluyó 19 artículos en pacientes con IC (90) detectó una prevalencia de sarcopenia entre el 10,1-68%. En este estudio, la sarcopenia era más frecuente en hombres (66% frente a 34%), en IC con FEVI reducida y en estudios realizados en Asia y el Pacífico (37,8%). En América Latina la prevalencia era del 29,4% y en Europa del 22,6%. Atribuyen las diferencias geográficas a diferentes métodos para valorar la sarcopenia.

En otra revisión sistemática que incluyó 21 estudios (91) la prevalencia de sarcopenia en IC fue del 31%, más frecuente en IC con FEVI reducida, en pacientes hospitalizados y en >65 años. La prevalencia fue del 35% en población asiática, 31% en europea y 25% en americana. En este estudio también se objetivó que la sarcopenia está asociada a una mayor mortalidad y hospitalización por IC independientemente de la FEVI.

2.4.3. FISIOPATOLOGÍA

En la IC se produce desgaste muscular que puede estar presente incluso años antes de que aparezca la caquexia. Hay numerosos mecanismos implicados en ello.

En primer lugar, el desbalance entre anabolismo y catabolismo contribuye al desgaste muscular. Existe una señalización a la baja de hormonas anabólicas como la grelina que estimula la secreción de GH y ejerce sus efectos a través de IGF-1, promoviendo la liberación de aminoácidos al músculo esquelético y suprimiendo la proteólisis. Por otro lado, la testosterona, también regulada a la baja en la IC, promueve la síntesis proteica por medio de la expresión de IGF-1 y la regulación a la baja de IGFBP4. Además, la disfunción del ventrículo izquierdo conlleva desgaste muscular por hipoperfusión periférica, activación del sistema nervioso simpático y del SRAA, que produce vasoconstricción, así como el aumento de citoquinas proinflamatorias como TNF, IL-1, IL-6 y glucocorticoides.

Del mismo modo, ISR1 se activa por la fosforilación y consecuentemente activa a la vía PI3K-AKT-mTOR que promueve la síntesis proteica mediante la inhibición de las proteínas FOXO y GSK3 y la prevención de la activación de los precursores de miostatina. En las condiciones catabólicas que se dan en la IC, algunas proteínas-ubiquitina ligasas marcan a ISR1 para que se interrumpa su señalización. Como consecuencia, el bloqueo de ISR1 no solo lleva a una inhibición de la síntesis proteica, si no que produce una inducción de la proteólisis que ya no se encuentra bloqueada (73).

En el mismo sentido, en la IC se produce un aumento de la demanda de oxígeno en el músculo esquelético junto con una mayor dependencia de las vías glucolíticas, en oposición a las oxidativas para producir energía. Las fibras oxidativas están caracterizadas por una densidad mitocondrial alta y gran contenido de mioglobina, por lo que son de contracción lenta y resistentes a la fatiga, mientras que las vías glucolíticas son de contracción rápida y se fatigan con más facilidad. Este aumento de las vías glucolíticas se debe al cambio de fibras musculares (predominan las fibras tipo II respecto a las de tipo I) y a una disminución del aporte de oxígeno.

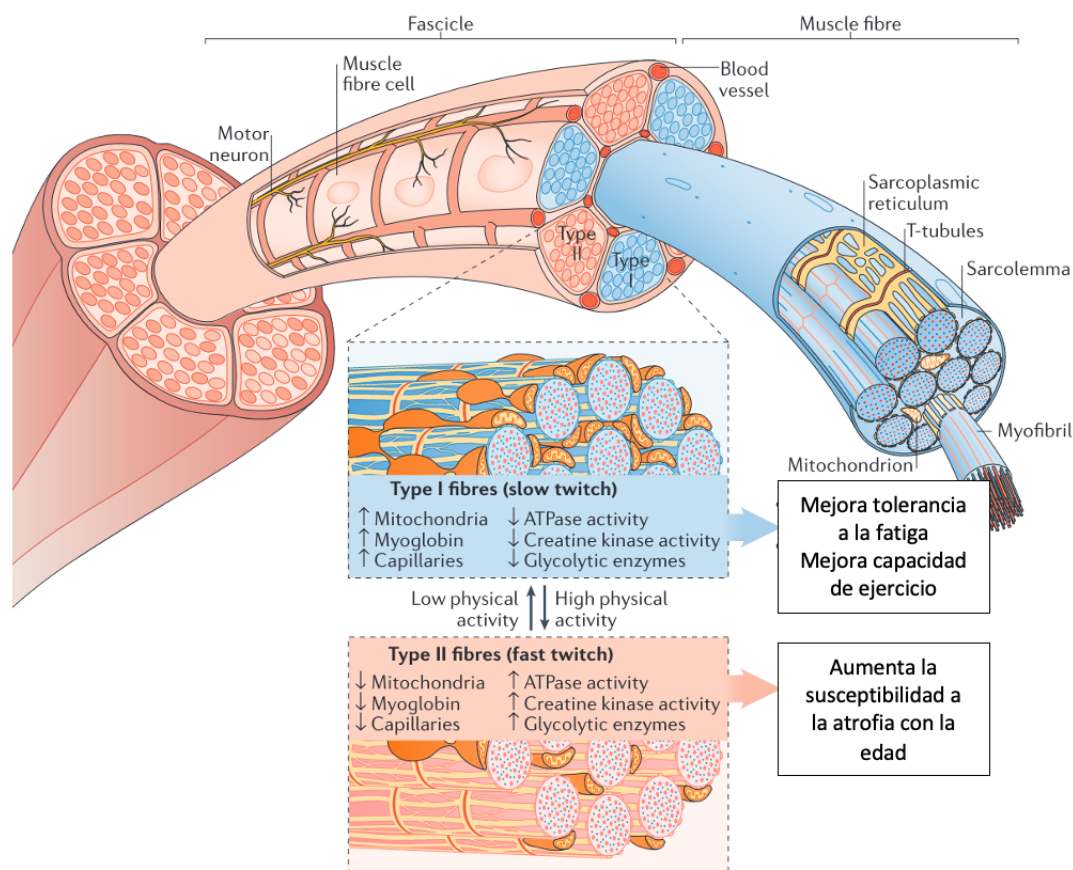


Figura 7. Cambios en las fibras musculares en la IC.
(Modificado de: Von Haehling et al., 2017)

Otro factor que contribuye al aumento de la demanda de oxígeno es que se produce una atenuación de la cinética del oxígeno al inicio de la actividad física. La demanda y suministro de oxígeno, en condiciones no patológicas, están estrechamente acopladas en el tiempo y ello hace que haya oxígeno suficiente al inicio de la actividad física. En los pacientes con IC, este acoplamiento se ralentiza por un mayor agotamiento de las reservas de fosfágenos de alta energía (ATP/fosfocreatina) y a una mayor dependencia de las vías glucolíticas para producir energía.

En conjunto, el agotamiento de las reservas de glucógeno y fosfágeno junto con una resíntesis más lenta de las reservas de ATP y fosfocreatina pueden provocar fatiga del músculo esquelético de aparición temprana y una reducción de la capacidad física en la IC.

Por último, la disfunción mitocondrial es un mecanismo principal en la disregulación de la función de los miocitos. Se ha visto en pacientes con IC una reducción en la densidad mitocondrial del músculo esquelético junto con un aumento de la capacidad oxidativa.

La estimulación del sistema nervioso simpático sostenida en el tiempo hace que aumente la NADPH oxidasa y la xantina oxidasa, lo que deriva en un aumento de especies reactivas de oxígeno que contribuyen al daño mitocondrial y a la disfunción y degradación de proteínas musculares. Se ha visto que la disfunción mitocondrial conlleva a intolerancia al ejercicio en pacientes con IC (85).

2.5. CAQUEXIA CARDÍACA

2.5.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El termino caquexia tiene un origen griego y se deriva de las palabras *kakos* (malo) y *hexis* (condición) (92). La primera definición se realizó por el grupo de trabajo *Anker et al.* en 1997 (92) y en ella se definía como una pérdida de peso $\geq 7.5\%$ en un periodo ≥ 6 meses en ausencia de hipertiroidismo, neoplasias o enfermedades infecciosas.

Más tarde, los mismos autores observaron que un porcentaje de pérdida de peso menor estaba relacionada con un peor pronóstico y propusieron el punto de corte de pérdida de peso $\geq 6\%$ para el diagnóstico de caquexia cardíaca (93).

En 2006, durante la Conferencia de Consenso de la Caquexia (29), se definió caquexia como pérdida de peso $\geq 5\%$ en ausencia de edema en los últimos 12 meses (o IMC $< 20 \text{ kg/m}^2$) en pacientes con enfermedades crónicas y al menos 3 criterios de laboratorio: anorexia, disminución de la fuerza muscular, bajo índice de masa libre de grasa, fatiga y biomarcadores alterados (aumento de proteína C reactiva, IL-6, Hb $< 12 \text{ g/dl}$ o albúmina $< 3,2 \text{ g/dl}$). Esta es la definición que se utiliza actualmente.

La prevalencia de caquexia cardíaca varía entre el 8-42% dependiendo de la definición de caquexia utilizada y la población de estudio (94). Se ha visto que, al utilizar la definición de la Conferencia de Consenso de la Caquexia su prevalencia se encuentra en torno al 5-10% (95). Es más frecuente en IC avanzada y en FEVI reducida (84).

En un estudio (96) realizado para conocer la prevalencia de caquexia cardíaca se incluyeron 238 pacientes, no diabéticos y en tratamiento con dosis máxima tolerada de beta-bloqueantes e inhibidores del SRAA. Encontraron una prevalencia del 10,5% independientemente de la FEVI, la presencia de FA o el sexo.

El pronóstico es infausto, con una mortalidad que llega al 50% a los 18 meses (84).

2.5.2. FISIOPATOLOGÍA

La caquexia cardíaca no se presenta como una complicación aislada si no como un compendio de alteraciones que afectan al sistema metabólico, inmune y neurohormonal derivadas de un desbalance entre anabolismo y catabolismo.

Por una parte, existen diversas vías intracelulares involucradas en la caquexia. Una de las más importantes en la degradación proteica está mediada por la transcripción del factor nuclear κB que regula al alza la vía proteolítica ubiquitina-proteasoma y como consecuencia, se produce la degradación de las miofibrillas (84). Además, se produce un incremento de la lipólisis, que conlleva desgaste del tejido adiposo, por medio de catecolaminas, cortisol y aumento de péptidos natriuréticos (97).

Por otro lado, los mecanismos extracelulares que activan vías intracelulares que promueven la caquexia, incluyen vías neurohormonales, activación inmune proinflamatoria, malabsorción y resistencia a hormonas anabólicas. La activación compensatoria del SRAA y del sistema simpático son clave en la fisiopatología de la IC y llevan a disfunción cardíaca. La angiotensina II es un potente mediador del desgaste muscular ya que participa en la señalización de vías proinflamatorias, proteolíticas, inhibe IGF-1 y los centros del hambre del hipotálamo resultando en menor apetito y menor sensibilidad a la insulina (84).

Del mismo modo, se produce una estimulación excesiva anorexigénica mediada por leptina y citoquinas y un déficit relativo de hormonas pro-orexigénicas como la grelina, lo que altera la función de los centros del hambre del hipotálamo (98). Por último, debido al edema gastrointestinal y la hipoperfusión tisular que se produce en la caquexia cardíaca se produce malabsorción de carbohidratos, grasas y nutrientes (84).

3. EVALUACIÓN NUTRICIONAL EN LA IC

3.1. CRIBADO

El cribado es una actividad que consiste en identificar y tratar de forma precoz a personas que padecen o pueden padecer una enfermedad o trastorno, aunque no presenten síntomas. A continuación, se recoge como realizar el cribado de desnutrición, y sarcopenia.

3.1.1. CRIBADO DE DESNUTRICIÓN

Existen varios métodos de cribado de desnutrición, sin embargo, no hay un consenso acerca de cuál es el método de cribado de elección para valorar el estado nutricional en los pacientes con IC (99). Diversos estudios han analizado, herramientas de cribado y han concluido que el MNA tiene mayor sensibilidad y especificidad en estos pacientes.

El MNA es una herramienta de cribado que se creó para identificar a personas ancianas desnutridas o en riesgo de desnutrición, está validado para mayores de 65 años. Consta de dos partes, la primera es el cribado y la segunda incluye preguntas sobre aspectos neuropsicológicos y físicos, así como una encuesta dietética (figura 8). Una puntuación <17 puntos se considera desnutrición, de 17 a 23,5 puntos riesgo de desnutrición y ≥ 24 puntos desnutrición. La versión larga del MNA requiere entre 10-15 minutos en completarse mientras que la versión corta; MNA-SF (*MNA Short Form*) solo requiere de 5 minutos (100) (figura 9).

Por otro lado, el MUST (*Malnutrition Universal Screening Tool*) fue desarrollado en 2003 por un grupo multidisciplinar de la Sociedad Británica de Nutrición Enteral y Parenteral (BAPEN). Consta de cinco pasos (101):

- Paso 1 y 2: consiste en medir peso, talla, IMC y pérdida de peso involuntaria reciente. Se añaden de 0 a 2 puntos en función de dichos parámetros.
- Paso 3: valorar el efecto de las enfermedades agudas, para ello se añaden 2 puntos a la puntuación si el paciente está afectado en esos momentos por una enfermedad fisiopatológica o psicológica aguda y no ha habido o es probable que no vaya a haber, aporte nutricional durante más de 5 días.
- Paso 4: se suman las puntuaciones de los pasos 1, 2 y 3 para calcular el riesgo global de desnutrición, siendo 0=riesgo bajo, 1=riesgo intermedio y 2 o más=riesgo alto.
- Paso 5: elaborar un plan de cuidados acorde al grado de desnutrición.

Otra herramienta que es de utilidad para valorar desnutrición en pacientes ambulatorios es el VGS. Fue desarrollada por *Detsky et. al* en 1987 en el Hospital General de Toronto y aunque originalmente fue diseñada exclusivamente para pacientes sometidos a cirugías gastrointestinales, actualmente se aplica para cualquier patología. Se analizan cinco elementos (102):

- Pérdida ponderal durante los seis meses previos: si es menor del 5% se considera leve, entre 5 y 10% potencialmente significativa y mayor del 10% significativa.
- Ingesta de nutrientes actual en comparación con la dieta habitual del paciente. Según el resultado se clasifican con ingesta normal o anormal y se evalúa también la duración y el grado de consumo anormal.
- Presencia de síntomas gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómitos o diarrea. Se consideran significativos si ocurren a diario por más de dos semanas.
- El cuarto y quinto elemento de la historia clínica son la capacidad funcional o gasto energético del paciente, así como las demandas metabólicas relativas a la condición patológica del paciente, respectivamente.

Asimismo, se realiza exploración física en la que se evalúa pérdida de grasa subcutánea, pérdida de masa muscular, edema y ascitis; y se clasifica como normal, leve, moderada o grave. Con base a los resultados obtenidos de la historia clínica y la exploración física se clasifica al paciente en categoría A (normonutrición), categoría B (sospecha de desnutrición o desnutrición moderada) o categoría C (desnutrición severa) (102).

Si se trata de pacientes hospitalizados, la herramienta de cribado recomendada por la ESPEN es el NRS-2002, incluye un screening inicial que consiste en cuatro preguntas en las que se abordan los puntos 1 y 2 del MUST, pero, añade otro apartado que habla de la severidad de la enfermedad, en forma de aumento de requerimientos nutricionales. Si la puntuación es ≥ 3 se considera riesgo de desnutrición y necesidad de soporte nutricional (103).

Se han hecho diversos estudios comparando el MNA frente a otros test de cribado en pacientes con IC. En uno de ellos (99), se incluyeron 151 pacientes ambulatorios con IC; MNA diagnosticó desnutrición en el 25,1% y VGS en el 15,9%. Concluyeron que el MNA es mejor predictor de mortalidad, calidad de vida y al ejercicio.

Otro estudio (104) comparó cinco métodos de cribado: MNA, NRS-2002, índice CONUT, método Cardona y MUST frente a VGS en pacientes hospitalizados con IC. El método que mayor sensibilidad y especificidad demostró fue el MNA, seguido del MNA-SF y el NRS-2002.

Un metaanálisis incluyó 11 estudios (105); evaluó MNA, NRI (Índice de Riesgo Nutricional), GNRI) y CONUT en pacientes con IC. Concluyeron que un MNA <24 puntos predicen mortalidad de forma más potente que los otros test y que el MNA tiene una buena correlación con el MNA-SF.

Por último, en un estudio (106) realizado sobre 304 pacientes con IC; 11,5% estaban desnutridos y 38,2% presentaban riesgo de desnutrición según MNA. La muestra era homogénea en cuanto a la FEVI. Concluyeron que la desnutrición definida mediante MNA era un predictor independiente de mortalidad.

Mini Nutritional Assessment

MNA®

Apellidos:		Nombre:		
Sexo:	Edad:	Peso, kg:	Altura, cm:	Fecha:

Responda a la primera parte del cuestionario indicando la puntuación adecuada para cada pregunta. Sume los puntos correspondientes al cribaje y si la suma es igual o inferior a 11, complete el cuestionario para obtener una apreciación precisa del estado nutricional.

Cribaje A Ha perdido el apetito? Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses? 0 = ha comido mucho menos 1 = ha comido menos 2 = ha comido igual		J. Cuántas comidas completas toma al día? 0 = 1 comida 1 = 2 comidas 2 = 3 comidas	
B Pérdida reciente de peso (<3 meses) 0 = pérdida de peso > 3 kg 1 = no lo sabe 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3 = no ha habido pérdida de peso		K Consume el paciente • productos lácteos al menos una vez al día? sí ☐ no ☐ • huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? sí ☐ no ☐ • carne, pescado o aves, diariamente? sí ☐ no ☐ 0.0 = 0 o 1 síes 0.5 = 2 síes 1.0 = 3 síes	
C Movilidad 0 = de la cama al sillón 1 = autonomía en el interior 2 = sale del domicilio		L Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día? 0 = no 1 = sí	
D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses? 0 = sí 2 = no		M Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza...) 0.0 = menos de 3 vasos 0.5 = de 3 a 5 vasos 1.0 = más de 5 vasos	
E Problemas neuropsicológicos 0 = demencia o depresión grave 1 = demencia leve 2 = sin problemas psicológicos		N Forma de alimentarse 0 = necesita ayuda 1 = se alimenta solo con dificultad 2 = se alimenta solo sin dificultad	
F Índice de masa corporal (IMC) = peso en kg / (talla en m)² 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23		O Se considera el paciente que está bien nutrido? 0 = malnutrición grave 1 = no lo sabe o malnutrición moderada 2 = sin problemas de nutrición	
Evaluación del cribaje (subtotal máx. 14 puntos) 12-14 puntos: estado nutricional normal 8-11 puntos: riesgo de malnutrición 0-7 puntos: malnutrición Para una evaluación más detallada, continúe con las preguntas G-R		P En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud? 0.0 = peor 0.5 = no lo sabe 1.0 = igual 2.0 = mejor	
Evaluación G El paciente vive independiente en su domicilio? 1 = sí 0 = no		Q Circunferencia braquial (CB en cm) 0.0 = CB < 21 0.5 = 21 ≤ CB ≤ 22 1.0 = CB > 22	
H Toma más de 3 medicamentos al día? 0 = sí 1 = no		R Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm) 0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31	
I Úlceras o lesiones cutáneas? 0 = sí 1 = no		Evaluación (máx. 16 puntos) Cribaje Evaluación global (máx. 30 puntos) Evaluación del estado nutricional De 24 a 30 puntos estado nutricional normal De 17 a 23.5 puntos riesgo de malnutrición Menos de 17 puntos malnutrición	

Ref Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006 ; 10 : 456-465.
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice : Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol 2001 ; 56A : M366-377.
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006 ; 10 : 466-487.
 © Société des Produits Nestlé SA. Trademark Owners.
 © Société des Produits Nestlé SA 1994, Revision 2009.
 Para más información: www.mna-elderly.com

Figura 8. Test de cribado MNA.

Mini Nutritional Assessment

MNA[®]

Apellidos:					Nombre:		
Sexo:		Edad:		Peso, kg:		Talla, cm:	
Fecha:							

Responda al cuestionario eligiendo la opción adecuada para cada pregunta. Sume los puntos para el resultado final.

Cribaje

A Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses?

- 0 = ha comido mucho menos
1 = ha comido menos
2 = ha comido igual

☐

B Pérdida reciente de peso (<3 meses)

- 0 = pérdida de peso > 3 kg
1 = no lo sabe
2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg
3 = no ha habido pérdida de peso

☐

C Movilidad

- 0 = de la cama al sillón
1 = autonomía en el interior
2 = sale del domicilio

☐

D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?

- 0 = sí 2 = no

☐

E Problemas neuropsicológicos

- 0 = demencia o depresión grave
1 = demencia leve
2 = sin problemas psicológicos

☐

F1 Índice de masa corporal (IMC) = peso en kg / (talla en m)² ☐

- 0 = IMC < 19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23

☐

SI EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL NO ESTÁ DISPONIBLE, POR FAVOR SUSTITUYA LA PREGUNTA F1 CON LA F2.
NO CONTESTE LA PREGUNTA F2 SI HA PODIDO CONTESTAR A LA F1.

F2 Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm)

- 0 = CP < 31
3 = CP ≥ 31

☐

Evaluación del cribaje

(max. 14 puntos)

☐ ☐

12-14 puntos:

☐

estado nutricional normal

8-11 puntos:

☐

riesgo de malnutrición

0-7 puntos:

☐

malnutrición

Guardar

Imprimir

Reset

Figura 9. Test de cribado MNA-SF.

3.1.2. CRIBADO SARCOPENIA

El SARC-F (*Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls*) es un instrumento fácil y rápido para detectar riesgo de sarcopenia. Consta de 5 preguntas acerca del grado de dificultad que tiene un adulto para realizar 4 actividades funcionales (figura 10). Una puntuación ≥ 4 se considera riesgo de sarcopenia. Está recomendado su uso en la IC por el Consenso de la Sociedad Americana de Cardiología (107) y en diferentes estudios se ha visto su gran utilidad en la IC.

Un estudio (108) incluyó a 408 pacientes ≥ 60 años con IC (52,7% estaban hospitalizados por descompensación). Observaron que aquellos pacientes con un SARC-F ≥ 4 presentaban mayor mortalidad y de rehospitalización por IC.

En otro estudio (109) realizaban SARC-F a personas ≥ 60 años sin historia previa de IC y vieron que en el grupo de SARC-F ≥ 4 había mayor prevalencia de disfunción diastólica, FA y niveles más elevados de NT-proBNP.

Item	Preguntas	Puntaje
1. Fuerza	¿Qué tanta dificultad tiene para llevar o cargar 4.5 kilogramos?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz = 2
2. Asistencia para caminar	¿Qué tanta dificultad tiene para cruzar caminando por un cuarto?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha, usando auxiliares o incapaz = 2
3. Levantarse de una silla	¿Qué tanta dificultad tiene para levantarse de una silla o cama?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz, sin ayuda = 2
4. Subir escaleras	¿Qué tanta dificultad tiene para subir 10 escalones?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz = 2
5. Caídas	¿Cuántas veces se ha caído en el último año?	Ninguna = 0 1 a 3 caídas = 1 4 o más caídas = 2
Si el puntaje total es ≥ 4 puntos se define como sarcopenia.		

Figura 10. Test de cribado SARC-F.

El SARC-F no considera una medición de la masa muscular o la composición corporal. Por ello, un grupo de trabajo (*Chen et al.*) propuso en 2020 adicionar al SARC-F la medición del perímetro de la pantorrilla, pasando a denominarse SARC-CalF. El valor para definir el riesgo de sarcopenia en el SARC-CalF es ≥ 11 puntos (110). En el consenso actualizado en 2019 del grupo asiático para la sarcopenia (AWGS2019) (111) se incluye como cribado de sarcopenia, el SARC-CalF en su algoritmo. No existen estudios respecto a la aplicación del SARC-CalF en pacientes con IC.

3.2. VALORACIÓN NUTRICIONAL

En caso de que el cribado sea positivo, se debe realizar una valoración nutricional completa que comprende diferentes ítems como la historia clínica nutricional y parámetros antropométricos, que en el caso de la IC están enmascarados si hay edema (26). Por tanto, hay que recurrir a técnicas de composición corporal como la bioimpedanciometría y la ecografía nutricional® junto con evaluación de la función muscular mediante dinamometría y pruebas funcionales.

3.2.1. HISTORIA CLÍNICA Y ENCUESTAS DIETÉTICAS

La historia clínica identificará los pacientes que tienen incrementado el riesgo de desnutrición, trastornos que aumentan la demanda metabólica o las pérdidas de nutrientes. Mediante una encuesta dietética podemos obtener datos sobre el consumo de alimentos en cantidad, tipo y frecuencia. Existen diversos tipos de aproximaciones prácticas a la dieta de los pacientes (26):

- **Encuestas de frecuencia de consumo de alimentos:** en ellas, el paciente refiere la frecuencia con la que ingiere los distintos grupos de alimentos. Pueden ser cualitativas, semi-cuantitativas o cuantitativas. Son muy útiles para estudios epidemiológicos y para evaluación de la ingesta de nutrientes específicos, como calcio o vitamina D.
- **Encuestas recordatorio de 24 horas:** en esta, los profesionales sanitarios interrogamos acerca del consumo en el día previo.
- **Recuento de ingesta por cuartiles:** es muy utilizada en la hospitalización. Se registra lo que ingieren los pacientes en porcentaje, de modo que 0-25% correspondería a casi nada, 25-50% menos de la mitad de lo habitual, 50-75% más de la mitad de lo habitual y 75-100% casi normal.
- **Patrones de consumo:** mediante una serie de preguntas sencillas se interroga sobre el patrón global de consumo de alimentos. El patrón y no el consumo de alimentos o nutrientes aislados es lo que más se asocia a largo plazo con la incidencia de enfermedades crónicas, como se vio en el estudio PREDIMED (112).
- **Registro dietético prospectivo de varios días** (al menos tres y mejor siete días incluyendo uno o varios días del fin de semana): es la aproximación que más se acerca a la ingesta real de los pacientes.

Mediante la historia clínica, también es importante conocer las comorbilidades que presentan los pacientes y qué tratamiento farmacológico llevan (113).

Del mismo modo, la historia ponderal nos informará del peso habitual y actual, así como de los cambios en el peso a lo largo del tiempo. El peso corporal puede valorarse en adultos como IMC ($\text{IMC: peso (kg) / talla}^2 \text{ (m)}$) o como porcentaje de peso ideal = $(\text{peso actual / peso ideal}) \times 100$. La Organización Mundial de la Salud ha determinado como rango óptimo de IMC en adultos de 18,5 a 24,99 kg/m^2 . Según el último consenso GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*) (114) los puntos de corte para definir desnutrición según el IMC son $<20 \text{ kg/m}^2$ en menores de 70 años y $<22 \text{ kg/m}^2$ en mayores de 70 años.

Es esencial para el cribado de desnutrición y para calcular los requerimientos calóricos y proteicos conocer el porcentaje de pérdida de peso ($\% \text{ pérdida de peso} = [\text{peso habitual (kg)} - \text{peso actual (kg)}] / \text{peso habitual}] \times 100$ (26).

El IMC y el peso actual, son parámetros importantes, pero en general poco sensibles para el diagnóstico precoz de desnutrición (el IMC tiene una sensibilidad del 21% y una especificidad del 95%) si se evalúan de forma estática. Sin embargo, una pérdida de peso en el adulto a lo largo del tiempo es indicativo de malnutrición calórico-proteica (26).

3.2.2. MEDICIONES Y PLIEGUES SUBCUTÁNEOS

Existen una serie de medidas como la circunferencia del brazo, longitud talón-rodilla o los pliegues cutáneos que pueden aportarnos información sobre los compartimentos muscular y graso o servir para realizar estimaciones de parámetros como el peso o la talla. La grasa subcutánea supone aproximadamente el 50% de todo el tejido adiposo, por lo que la valoración de los pliegues cutáneos es una medida de reserva de grasas fiable. La medida en más de un lugar del pliegue cutáneo (subescapular, bicipital, abdominal e ilíaco) aporta información precisa, pero hay que tener en cuenta que los resultados deben compararse con las tablas de normalidad para nuestra población.

La circunferencia braquial informa conjuntamente de la masa grasa y la masa magra, se compara con tablas de referencia poblacionales para poder estimar desnutrición. Por otro lado, la circunferencia de la pantorrilla, presenta utilidad en el cribado de baja masa muscular. Se consideran valores bajos en hombres (moderado $<34\text{cm}$ y severo $<32\text{cm}$) y en mujeres (moderado $<33\text{cm}$ y severo $<31\text{cm}$) (26).

La ventaja que presentan es que pueden realizarse a pie de cama y no precisan de material complejo, pero tienen inconvenientes para su interpretación como la difícil reproductibilidad, precisan personal entrenado, no son útiles para el seguimiento a corto plazo y se deben valorar en relación a otros parámetros ya que el 20% de las personas sanas podrían ser consideradas como desnutridos

(26). Además, para evaluar los distintos compartimentos corporales disponemos de técnicas más precisas como la bioimpedanciometría (BIA).

3.2.3. VALORACIÓN MORFOFUNCIONAL

La valoración morfofuncional es un conjunto de técnicas dirigidas a la evaluación de la composición y de la función corporal que profundizan en el análisis cualitativo y cuantitativo que aportan valor pronóstico y diagnóstico en las situaciones clínicas de sobre e infranutrición (26).

A) TÉCNICAS DE COMPOSICIÓN CORPORAL

Los pacientes con IC presentan sobrecarga hídrica debido a congestión pulmonar o periférica que puede enmascarar la pérdida de masa libre de grasa y la pérdida de peso. La sobrecarga hídrica requiere de una acumulación de 4-5 litros para ser objetivada, lo que dificulta su diagnóstico (115).

BIOIMPEDANCIOMETRÍA

La impedancia bioeléctrica o bioimpedanciometría (BIA) representa la oposición que muestran los materiales biológicos al paso de una corriente eléctrica. Ésta se puede dividir en dos partes: la resistencia, determinada por el paso de la corriente a través de las soluciones electrolíticas intra y extracelulares, y la reactancia, determinada por las propiedades eléctricas de los tejidos (116).

La BIA es no invasiva, portátil, simple y fácil de utilizar. Existen dos tipos (116) en función de la interpretación de la medida:

- **BIA convencional:** asume que el cuerpo es un conductor isotrópico cilíndrico de sección constante y, con ecuaciones de regresión, se estima el volumen eléctrico total de la resistencia, y de este, asumiendo una hidratación constante de los tejidos blandos, la masa libre de grasa. Por diferencia de la masa libre de grasa del peso corporal se estima la masa grasa.
- **BIA vectorial (BIVA):** no asume un estado de hidratación constante de los tejidos. Obra independientemente del conocimiento del peso corporal. Obtiene los vectores de reactancia y resistencia y, a partir de ellos, el ángulo que forman (ángulo de fase).

En la IC, al presentar los pacientes sobrecarga hídrica, no es de elección el uso de BIA convencional ya que sus resultados se basan en ecuaciones realizadas sobre población con un estado de hidratación normal. Además, no puede utilizarse en pacientes que lleven marcapasos o desfibrilador automático implantable (DAI), lo que hace difícil su utilización en estos pacientes (117).

La BIA vectorial supera las limitaciones de la BIA convencional, permite dar medidas más exactas mediante la resistencia y la reactancia. Puede utilizarse en pacientes con marcapasos o DAI (117).

Por otro lado, la BIVA se puede utilizar en monofrecuencia o en múltiples frecuencias(116):

- Monofrecuencia: si las medidas se realizan en una única frecuencia, la más usada la de 50 kHz (1-5 kHz).
- Multifrecuencia: la resistencia medida es interpretada como resistencia extracelular en las medidas de baja frecuencia y como resistencia total cuando se inyecta corriente a alta frecuencia (200-1.000 kHz).

Los puntos de corte propuestos por la AWGS2019 (*Asian Working Group for Sarcopenia 2019*) (111) para diagnosticar baja masa muscular por BIA son: <7,0 kg/m² en hombres y <5,7 kg/m² en mujeres.

Existen numerosos estudios en los que se utiliza la BIA en la IC, uno de ellos (118) incluyó a 406 pacientes ambulatorios con IC estable y realizó valoración de la composición corporal con BIVA monofrecuencia y multifrecuencia. Observaron una buena correlación en cuanto a las medidas de resistencia, reactancia y ángulo de fase en ambas.

Otro estudio (119) incluyó 86 pacientes con IC y 30 individuos sanos. Se dividió a los pacientes con IC según los estadios de NYHA. Se objetivó que peores valores de resistencia, reactancia y ángulo de fase se relacionaban con estadios NYHA III-IV. Asimismo, concluyeron que el ángulo de fase es la mejor medida para objetivar alteraciones en las membranas celulares y un valor bajo se relaciona con riesgo de enfermedad.

Se ha demostrado que peores valores en la BIVA se correlaciona de forma independiente con un aumento de estancia hospitalaria en la IC. Debería utilizarse, sobre todo, en paciente que muestran ligera sobrecarga hídrica en la BIVA para instaurar terapia antidiurética de una forma precoz y prevenir la congestión (120).

ABSORCIOMETRÍA DE RAYOS X DE ENERGÍA DUAL

La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) utiliza el diferencial de atenuación de dos energías rayos X para determinar la composición corporal. Los sujetos son escaneados con una fuente de rayos X debajo de una cama y un detector encima que absorbe la energía (121).

La DXA puede determinar la cantidad de músculo: total de masa magra o la masa muscular esquelética apendicular (ASM)). Una de sus ventajas es que puede dar

el valor de ASM en unos pocos minutos cuando se utiliza el mismo instrumento en diferentes puntos de corte. Sus desventajas son que no es transportable, variabilidad inter equipo y sus resultados pueden verse influenciados por el estado de hidratación. Es por ello que suele utilizarse únicamente en investigación (122).

Los puntos de corte que propone la AWGS2019 (111) para determinar baja masa muscular en el diagnóstico de sarcopenia son: $<7,0\text{kg/m}^2$ en hombres y $<5,4\text{kg/m}^2$ en mujeres.

Se han realizado estudios utilizando DXA y BIA para analizar la composición corporal en pacientes con IC. Un estudio (121) incluyó a 120 pacientes ambulatorios con IC y $\text{FEV1} \leq 40\%$ y comparó el análisis de la composición corporal mediante DXA o BIA. Ambas daban valores similares independientemente de la FEV1 o el sexo, pero de la DXA se obtenían valores mayores de masa grasa y menores de masa magra.

En otro estudio (117) se realizaba comparación de DXA, BIA monofrecuencia (BIA-S) y BIA multifrecuencia (BIA-M). La DXA se correlacionaba mejor con la BIA-M. Concluyeron que la DXA y la BIA-M se correlacionan bien en cuanto a masa grasa pero la BIA-M estima mejor la masa libre de grasa.

La AWGS2019 recomienda el uso de DXA o BIA multifrecuencia, ajustado a la altura, para medir la masa muscular y realizar el diagnóstico de sarcopenia (111).

RESONANCIA MAGNÉTICA/TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

El TAC (tomografía computerizada) tiene muy alta especificidad y precisión y su reproducibilidad es buena, pero presenta desventajas como la exposición a altas radiaciones y la necesidad de emplear material caro e inaccesible. La RM (resonancia magnética) se caracteriza por su gran precisión y reproducibilidad para la medida del tejido adiposo y muscular total en diferentes áreas corporales pero es un recurso caro, precisa de mediciones manuales y está sujeto a una variación dependiente de la configuración del escáner (123).

Mediante RM/TAC podemos medir la masa muscular esquelética (MME); para ello se utiliza un corte transversal a través de la vértebra lumbar L3, que comprende los músculos psoas, paraespinales y los de la pared abdominal determinando el área transversal del músculo esquelético (CSMA). El índice MME, que surge de dividir el CSMA entre la talla elevada al cuadrado, es el parámetro más utilizado para generar puntos de corte en la definición de baja MME. También puede utilizarse el área del músculo psoas bilateral, normalizado por la altura al cuadrado, para generar el índice total del psoas (26).

Son considerados el *gold-estandar* para la medición de músculo de forma no invasiva. Sin embargo, no se utilizan en atención primaria porque son muy caros, no son portátiles y requieren de personal especializado para poder utilizarse. Además, los puntos de corte para medir masa muscular no están bien definidos (122).

ECOGRAFÍA NUTRICIONAL®

La ecografía es una técnica útil para medir la cantidad y calidad de músculo e identificar el desgaste muscular (122). Presenta ventajas ya que es una técnica barata, portátil, no invasiva y que no utiliza radiación ionizante (124). Asimismo, permite detectar la pérdida de masa muscular localizada y ofrece una imagen que, con la adecuada calidad, sirve para estimar la calidad y la funcionalidad del músculo (123).

El formato más común para describir ecografías es el modo B (escala de grises) en la que varios tejidos al pasar por un transductor se representan en una escala de grises que incluye diferentes intensidades ecogénicas. Los transductores son multifrecuencia y normalmente están en el rango entre 5-10MHz (124).

Se realiza con el paciente en decúbito supino en posición de relajación, con la determinación de las localizaciones de medida en pierna y abdomen. En la localización de la medición de la pierna, se establece la línea imaginaria entre la espina ilíaca anterosuperior y el borde superior de la rótula, marcando el tercio inferior de dicha distancia. Se mide el músculo cuádriceps, de forma lateral (eje X), anteroposterior (eje Y) y la circunferencia (obteniendo el área muscular) (26).

El segundo componente de la ecografía nutricional® es la evaluación de la grasa a nivel de la pared abdominal. La localización del punto de medida se establece en el punto medio entre el apéndice xifoides y el ombligo en la línea media (26). Se observan, de más superficial a más profundo, la epidermis, el tejido subcutáneo, el tejido adiposo superficial y profundo y los dos músculos recto anterior del abdomen separados en la parte central por la línea alba. Al otro lado de la fascia superficial, se encuentra el tejido adiposo preperitoneal, en forma de triángulo, está muy vascularizado e innervado y es rico en adipocitos y células madre (124).

En caso de que los puntos anatómicos de medición no puedan ser localizados, por ejemplo, la localización de la espina ilíaca en obesidad extrema o la ausencia de ombligo en casos de cirugía abdominal, la medida se realiza en la pierna a 15 cm de la patela y en el abdomen a 10 cm desde el apéndice xifoides.

Del mismo modo, es interesante recoger también variables cualitativas del músculo. En el músculo cuádriceps un aumento de la ecogenicidad está asociado a mioesteatosis producida por infiltración de tejido adiposo o esclerosis asociada a edad avanzada. Por otro lado, una disminución en la ecogenicidad se asocia a edema y mionecrosis. Por ello, *García-Almeida et. al* recomiendan identificar alteraciones en el músculo como daños, edema, colecciones, etc. que pueden artefactar las mediciones (124).

La mayor limitación de esta técnica es que faltan estudios para determinar puntos de corte. Por ello, la AWGS2019 (111) no lo recomienda hasta que no tengamos mayor evidencia. Sin embargo, ya hay publicaciones que sugieren puntos de corte en el músculo cuádriceps. En un estudio multicéntrico (125) se ha establecido que un área del músculo cuádriceps $<6 \text{ cm}^2$ en hombres o $<4,47 \text{ cm}^2$ en mujeres tiene adecuada sensibilidad y especificidad para diagnosticar desnutrición relacionada con el síndrome de desgaste proteico energético asociado a hemodiálisis.

B) EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN MUSCULAR

DINAMOMETRÍA

Mide la fuerza de agarre (contracción isométrica máxima de mano y antebrazo). Se realiza con un dinamómetro (el Jamar® es considerado el *gold-estandar*)(126). Las mediciones obtenidas deben compararse con las medidas poblacionales por edad y sexo (26). Su resultado tiene valor pronóstico; diferentes estudios han demostrado que bajos valores en la dinamometría se relacionan con un aumento de la mortalidad y de estancia hospitalaria (126).

Un estudio (127) realizado en pacientes con IC objetivó que valores bajos en la dinamometría se relacionaban con estadios más avanzados de IC (NYHA III-IV) en hombres de todas las edades y en mujeres a partir de los 60 años.

Otro estudio (128), utilizó la dinamometría para objetivar sarcopenia en pacientes >65 años con IC. El porcentaje de sarcopenia fue de 63,3% en mujeres y 68,3% en hombres.

TEST DE LEVANTARSE DE LA SILLA

Consiste en levantarse de una silla con los brazos cruzados (sin ayudarse de las manos) durante 30 segundos las veces que sea posible. Los valores de referencia dependen del sexo y la edad, pero se considera que < 8 repeticiones pronostica un elevado riesgo de caídas. También puede realizarse, indicando al paciente que se levante de la silla 5 veces y cronometrar tiempo que tarda en hacerlo. Con este test se valora la fuerza del músculo cuádriceps(129).

C) EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO FÍSICO

Se realiza mediante test funcionales (129):

- a) **Short Physical Performance Battery (SPPB)**: consiste en la realización de tres pruebas: equilibrio (en tres posiciones: pies juntos, semitándem y tándem), velocidad de la marcha (sobre 2 o 4 metros) y el test de levantarse de la silla. Es muy importante respetar la secuencia de las pruebas, ya que, si comenzamos con el test de levantarse de la silla, el paciente puede fatigarse y ofrecer rendimiento falsamente bajo en los otros dos sub-test. En función de la puntuación, se divide al paciente en discapacitado, prefrágil, frágil o autónomo. Una puntuación por debajo de 10, indica fragilidad y elevado riesgo de caídas.
- b) **Test de velocidad de la marcha**: consiste en cronometrar lo que tarda el paciente en recorrer cuatro metros. Se considera alta probabilidad de fragilidad a aquellas personas con una velocidad de la marcha $<0,8\text{m/s}$, es decir, aquellas que tardan más de 5 segundos en recorrer la distancia.
- c) **Test timed up and go (TUG)**: el paciente se sienta en una silla y se pone una marca a 3 metros de ella. Se cronometra el tiempo que tarda en levantarse (con su método de apoyo habitual), cruzar la marca y volver a la silla. Se considera alta probabilidad de fragilidad si tarda más de 12 segundos.

En una revisión sistemática y metaanálisis (130) se incluyeron pacientes con IC con FEVI preservada y se comparaban el SPPB y el test de velocidad de la marcha. Concluyeron que peores puntuaciones en los test funcionales predecían un peor pronóstico en estos pacientes y establecieron puntos de corte más estrictos para considerar fragilidad (SPPB <7 puntos y velocidad de la marcha $<0,65\text{ m/s}$).

3.3. DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN

La Iniciativa Global de Liderazgo en Desnutrición (GLIM) ha creado un consenso mundial en torno a los criterios básicos de diagnóstico de la desnutrición en adultos en entornos clínicos. Para el diagnóstico de desnutrición, considera que hay dos pasos(114):

1. Cribado: realizar la detección del riesgo nutricional con una herramienta validada para identificar pacientes en riesgo de desnutrición.
2. Diagnóstico, aplicando los criterios GLIM, consiste en la valoración para el diagnóstico empleando criterios GLIM y después evaluar la gravedad de la enfermedad.

Los criterios GLIM se basan en criterios fenotípicos y etiológicos (114):

a) Criterios fenotípicos:

- Pérdida de peso $>5\%$ en los últimos 6 meses o $>10\%$ si >6 meses.
- Bajo IMC: definido como IMC $<20 \text{ kg/m}^2$ si <70 años o $<22 \text{ kg/m}^2$ si ≥ 70 años. En Asia los puntos de corte son diferentes: $<18,5 \text{ kg/m}^2$ si <70 años o $<20 \text{ kg/m}^2$ si ≥ 70 años.
- Masa muscular reducida: medido con técnicas validadas de medición de la composición corporal. En el consenso se recomienda medirlo con DXA, BIA, ecografía, RM o TAC.

b) Criterios etiológicos:

- $<50\%$ de ingesta recomendada en >1 semana o cualquier reducción de ingesta ≥ 2 semanas o cualquier enfermedad crónica digestiva con impacto adverso en asimilación o absorción de nutrientes.
- Enfermedad aguda, cirugía o desnutrición relacionada con la enfermedad crónica.

Para el diagnóstico de desnutrición se requiere cumplir 1 criterio fenotípico y 1 etiológico, los pacientes con IC ya cumplen el criterio etiológico por presentar desnutrición relacionada con enfermedad crónica.

Para evaluar la gravedad de la desnutrición, los criterios fenotípicos se dividen en dos grupos:

- Desnutrición moderada: si pérdida de peso $>5-10\%$ en los últimos 6 meses o $10-20\%$ si >6 meses, IMC bajo ($<20 \text{ kg/m}^2$ si <70 años o $<22 \text{ kg/m}^2$ si ≥ 70 años) o déficit de masa muscular leve-moderado.
- Desnutrición grave: si $>10\%$ de pérdida de peso en los últimos 6 meses o $>20\%$ si > 6 meses, IMC bajo ($<18,5 \text{ kg/m}^2$ si <70 años o $<20 \text{ kg/m}^2$ si ≥ 70 años) o déficit grave de masa muscular.

Se requiere 1 criterio de gravedad para diagnosticar al paciente de desnutrición severa.

En un estudio (131) compararon los criterios GLIM frente a los criterios de desnutrición de la ESPEN que comprende una herramienta de cribado y después se clasifican en función de si presentan IMC $<18,5 \text{ kg/m}^2$. Los criterios GLIM identificaron 18,9% pacientes desnutridos y los ESPEN 11%. Demostraron que la desnutrición diagnosticada mediante criterios GLIM se asociaba a menor función física (reducción de fuerza de agarre y peores valores en el test de 6 minutos de la marcha).

En un análisis post-hoc del estudio FRAGILE-HF donde se valoraron pacientes hospitalizados por descompensación de IC ≥ 65 años) (132) y se compararon los criterios GLIM frente al GNRI; el 42,4% estaban desnutridos según criterios GLIM y el 46,5% según GNRI. La desnutrición según criterios GLIM se relacionaba con mayor edad, menor IMC, tensión arterial, albúmina, creatinina y niveles de sodio.

Hubo mayor mortalidad en los pacientes desnutridos diagnosticados por cualquiera de los dos métodos. En la comparativa entre ambos, los criterios GLIM demostraron obtener un pronóstico más ajustado en los pacientes desnutridos.

En otro estudio (133) se comparó el MNA frente a los criterios GLIM en pacientes ambulatorios con IC. Se objetivó desnutrición en el 19,9% y 25,1% según criterios GLIM y MNA, respectivamente. Concluyeron que el MNA es un predictor de mortalidad y rehospitalización en la IC. Sin embargo, los criterios GLIM identificaban más pacientes con desnutrición severa (5,3% frente a 1,3%).

3.4. ANÁLISIS DE BIOMARCADORES SÉRICOS

Albúmina

Es la proteína de unión sérica más común y su función principal es mantener la presión oncótica del plasma coloide. Niveles bajos de albúmina, por debajo de 3,5 g/dl, se han utilizado clásicamente como marcadores de desnutrición. Sin embargo, su funcionamiento se ha visto alterado en pacientes ancianos. La albúmina, debe ser considerada en relación a la proteína C reactiva (PCR) (ya que en el estado inflamatorio de la IC se suprime la síntesis de albúmina) (134).

En un estudio (135) se incluyeron 67 pacientes mayores de 70 años con edema cardiogénico e hipoalbuminemia $< 3\text{g/dl}$. EL valor de la albúmina fue significativamente menor en aquellos pacientes que fallecían. Concluyen que la hipoalbuminemia puede contribuir al empeoramiento de la IC independientemente de su valor como marcador de hipervolemia, desnutrición, inflamación y disfunción hepática.

Prealbúmina

Es una proteína visceral con una vida media de 2-3 días por lo que es menos sensible al estado de hidratación que la albúmina y es mejor marcador proteico de desnutrición. Sus valores también hay que ponerlos en relación a la PCR, pero incluso aunque la PCR esté elevada sirve para monitorizar cambios en el mismo paciente.

La prealbúmina se aclara en los riñones, por ello hay que tener en cuenta que sus niveles pueden aumentar en pacientes con insuficiencia renal y esto puede enmascarar una desnutrición (134).

Hierro sérico

El hierro es un microelemento esencial, se requiere para el transporte, almacenamiento y uso de oxígeno. En la IC solo se absorbe el 5-10% del hierro, debido a la inflamación y el edema intestinal. Su déficit resulta en disfunción mitocondrial, reducción de la producción de ATP y una contracción y relajación alteradas en los miocitos cardíacos. Los pacientes con IC y déficit de hierro presentan más síntomas, peor calidad de vida y estado funcional y peor pronóstico (136).

El déficit de hierro sérico se define como hemoglobina <15 g/dl con una ferritina <100 ng/ml o una ferritina 100-300 ng/ml si el índice de saturación de transferrina es <20% (134).

Micronutrientes

En la ICC (insuficiencia cardíaca crónica) está reducida la absorción intestinal, incrementada la excreción urinaria por los diuréticos y puede haber disfunciones glomerulares o tubulares debido al estrés oxidativo, lo que puede producir o exacerbar el déficit de micronutrientes (vitaminas, minerales y aminoácidos esenciales para convertir los macronutrientes en ATP). Bajas concentraciones en plasma de ciertos micronutrientes se han asociado a una peor calidad de vida y mal pronóstico en la ICC.

Coenzima Q10 (CoQ10)

La coenzima Q10 protege a la membrana celular de la oxidación, inhibe la peroxidación de lípidos y lipoproteínas y es esencial para la síntesis de ATP. A nivel cardíaco, mejora el gasto cardíaco, el volumen del latido y la FEVI. El estrés oxidativo asociado a la ICC reduce los niveles de CoQ10, lo que está asociado a peor estadio de NYHA, menor FEVI y aumento en plasma de NT-proBNP.

Se ha visto que el tratamiento con CoQ10 puede mejorar la clase funcional NYHA, la capacidad funcional del ventrículo izquierdo, la capacidad para el ejercicio, la calidad de vida y la mortalidad (136).

En los últimos años, varios ensayos clínicos han estudiado la suplementación de coenzima Q10 en pacientes con IC, pero no han encontrado resultados significativos. Un ensayo clínico aleatorizado controlado por placebo (137), estudió el efecto del tratamiento con coenzima Q10 en pacientes con IC y objetivaron menor tasa de hospitalización en aquellos en tratamiento. Sin embargo, su medición no está disponible en todos los laboratorios.

Selenio

Es un nutriente esencial y uno de los antioxidantes más importantes del cuerpo. Juega un papel fundamental en el paso de tiroxina a triyodotironina, por ello las bajas concentraciones pueden producir alteraciones cardiovasculares. El déficit de selenio en los cardiomiocitos lleva a una alteración en la respiración mitocondrial, biogénesis y estrés oxidativo. No se han realizado hasta la fecha ensayos clínicos acerca de la suplementación de selenio en pacientes con IC.

El metabolismo del selenio y de la coenzima Q10 están fuertemente relacionados, por lo que la deficiencia de uno puede causar deficiencia del otro y viceversa (136).

Zinc

El zinc se requiere para la síntesis y degradación de carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. También influye en la función neuronal y la liberación de hormonas. En la IC el déficit de zinc se debe a una menor ingesta, disminución de la absorción intestinal y/o aumento de su excreción como resultado de la activación neurohormonal (136). La prevalencia de déficit de zinc en pacientes con IC no se conoce, pero sí que se ha objetivado que sus concentraciones son menores en pacientes con IC que en individuos sanos (138).

Un estudio observacional prospectivo de 1079 pacientes con IC descompensada observó que las concentraciones de zinc sérico eran menores de 75 µg/dl en el 66% de los pacientes y que esos valores se relacionaban con mayor mortalidad (139).

Cobre

El cuerpo contiene 50-120 mg de cobre, la mayoría en el músculo y en el hígado. El exceso de cobre es tóxico, desestabiliza el metabolismo férrico y aumenta la formación de radicales libres.

Su déficit a nivel intracelular incrementa la peroxidación de lipoproteínas, inhabilita la función de dilatación endotelial del óxido nítrico e incrementa el riesgo de daño oxidativo de los cardiomiocitos. Puede llevar a alteraciones en el tejido conectivo, debilidad muscular, anemia, disfunción inmunológica, neutropenia, leucopenia y problemas neurológicos.(136).

Un estudio (140) realizado en ratones demostró que la deficiencia temprana de cobre lleva a una disfunción sistólica y diastólica en asociación a cambios histopatológicos en su corazón. Otro estudio (141) se quiso ver la relación entre el cobre y el pronóstico en 64 pacientes con IC. Los pacientes que morían o habían estado hospitalizados por IC tenían mayores niveles de cobre. No hay evidencia de suplementar cobre en pacientes con IC.

Vitamina D

La vitamina D es una hormona esteroidea que pertenece al grupo de vitaminas liposolubles (142). El déficit de vitamina D puede afectar a la función del calcio en las células, lo que conlleva inflamación e hipertrofia de los cardiomiocitos. Asimismo, niveles bajos de vitamina D pueden causar inflamación, activación del SRAA y disfunción endotelial (143). Su déficit se produce por una reducción de la ingesta y menor absorción de nutrientes (134).

En un estudio (144) se recogieron 548 pacientes con IC y un tiempo de seguimiento de 18 meses. Niveles bajos de vitamina D se relacionaron con mayor hospitalización y mortalidad por IC. En una revisión sistemática (143) se incluyeron 13 artículos que abordaban la suplementación de la vitamina D en la IC. Concluyeron que su suplementación aumenta la calidad de vida y disminuye la respuesta inflamatoria.

Otros biomarcadores (se encuentran en estudio):

Grelina

Bajos niveles de grelina se han asociado a empeoramiento del estado nutricional por pérdida de peso, menor fuerza de agarre o peores resultados en scores nutricionales en una cohorte de 313 pacientes mayores de 70 años (145).

Adiponectina

Es la adipocitoquina más abundante en el tejido adiposo. Presenta propiedades antiaterogénicas y antiinflamatorias, así como una acción sensibilizante a la insulina. Sin embargo, se ha visto que en pacientes caquéticos con IC los niveles de adiponectina están elevados y esto contribuye a mayor gasto energético y pérdida de peso (146).

Factor de crecimiento 8 (GDF-8)

Es una proteína que se encuentra principalmente en el músculo esquelético y se caracteriza por inhibir su crecimiento(134).

Fragmento C-terminal agrina (CAF)

La agrina (proteína) y la neurotripsina (proteasa) son liberadas por las motoneuronas. La neurotripsina divide la agrina en un sitio alfa o beta. En función del lugar donde la divide, se liberan diferentes partes de la fracción C-terminal de la agrina, denominado CAF. Por lo que la división de la agrina en alfa y beta es una acción proteolítica directa de la neurotripsina. En un estudio que incluyó pacientes con IC y FEVI $\leq 40\%$ se estudió el desgaste muscular mediante DXA y se midió el CAF. Concluyeron que, en aquellos pacientes con desgaste muscular, los niveles de CAF están elevados, obteniendo resultados estadísticamente significativos (147).

4. ABORDAJE DE LA DESNUTRICIÓN EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

No hay guías para el abordaje nutricional de la IC (148). Sin embargo, se ha considerado una intervención no farmacológica que ha demostrado reducir signos y síntomas y mejorar la calidad de vida (149).

Como recomendaciones generales, se sugiere comenzar con un ratio bajo de kcal/kg de peso con un aumento progresivo de la cantidad de nutrientes y evitar altos volúmenes con poca densidad calórica. Si es necesario, la suplementación oral o enteral es la primera opción. Sin embargo, estos pacientes suelen asociar alteraciones en la morfología intestinal, permeabilidad y absorción, por lo que hay que tenerlo en cuenta si hay que instaurar nutrición parenteral (148).

4.1. REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

Como en la población general, el cálculo de requerimientos nutricionales puede realizarse mediante varias ecuaciones, como la de Harris-Benedict. El gasto energético total es la suma del gasto energético en reposo y el gasto energético inducido por la actividad física.

Los pacientes con IC, inicialmente presentan un gasto energético en reposo aumentado (alrededor de un 10%) debido al hipermetabolismo. Una vez la caquexia está establecida, el gasto energético total se reduce 25% en comparación con población sana y 20% respecto a pacientes con IC sin caquexia (148).

En cuanto a la distribución de nutrientes (148):

- Calorías: se ha propuesto comenzar con 22-30 kcal/kg de peso real. En pacientes con IC avanzada (NYHA IV), se sugiere comenzar con 18 kcal/kg y aumentar lentamente el aporte (149).
- Proteínas: debe de individualizarse su aporte, pero debe de ser $\geq 1,1$ g/kg de peso corporal.
- Líquidos: el aporte de líquidos debe estar entre 1-2 litros/día, individualizando en función del estado de hidratación del paciente.
- Micronutrientes: no hay recomendaciones específicas.

4.2. PATRONES DIETÉTICOS

Para frenar la sensación de disnea en las comidas, se recomienda distribuir la dieta en diferentes momentos del día con menor cantidad de las raciones. En cuanto a los patrones dietéticos, no hay evidencia de que la pérdida de fuerza y masa muscular pueda revertirse con cambios en la dieta.

En pacientes con IC, la mayoría de sociedades apoyan la adopción de la dieta mediterránea o la dieta DASH (*The Dietary Approaches to Stop Hypertension*)(148). La dieta DASH promueve el consumo de frutas, verduras, grano integral, aves, pescado, nueces, y productos lácteos desnatados. Minimiza el consumo de carne roja, dulces y bebidas azucaradas. La dieta DASH ha demostrado mejorar la FEVI, mejorar el volumen diastólico y frenar la incidencia de IC (150).

La dieta mediterránea, a diferencia de la DASH, promueve específicamente el consumo de ácidos grasos monoinsaturados, poliinsaturados y omega 3 y no restringe tanto el consumo de sal (151). Promueve el consumo de aceite de oliva, nueces y pescado entre otros (148). En el estudio PREDIMED (152) se vio que la dieta mediterránea protege frente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

En cuanto al consumo de sodio, la Guía Europea de Cardiología, recomienda un consumo <5 gr/día en pacientes con IC (1). Por otro lado, la Guía Americana de Cardiología (2) explica que la dieta sin sodio ha sido un tratamiento utilizado en la IC con congestión periférica pero que las recomendaciones que se realizan acerca de ello están basadas en estudios con poca evidencia científica. Ellos recomiendan un consumo de sodio <2,3 gr/día al día para la promoción de la salud cardiovascular en general, pero hacen hincapié en que no existe ningún ensayo que verifique este nivel en la insuficiencia cardíaca.

Sin embargo, la guía ESPEN en 2021 (153) concluye que disminuir el sodio en la dieta de pacientes con IC puede activar el SRAA, el sistema simpático y las citoquinas proinflamatorias. Concluyen que se necesitan más estudios y que el consumo de sodio no debe de ser inferior a 6 gr/ día para evitar estos efectos.

4.3. TRATAMIENTO NUTRICIONAL

4.3.1. SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL/NUTRICIÓN ENTERAL

Según recomendaciones de las guías ESPEN (154), la nutrición enteral está recomendada para frenar o revertir la pérdida de peso y así mejorar el pronóstico. Sin embargo, en estos momentos no hay evidencia suficiente para indicar nutrición enteral profiláctica en la caquexia cardíaca.

En la insuficiencia cardíaca, están indicados suplementos de nutrición oral (SNO) hipercalóricos (1,5-2 kcal/ml) y, si es necesario, hiperproteicos (el valor energético aportado por el componente proteico es superior al 18% del valor calórico total). Han demostrado reducir el estado de inflamación y mejorar la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes (148).

En un estudio (155) realizado en 80 pacientes con IC y edad entre 60-75 años, dividieron la muestra entre un grupo experimental (al que se le administraba nutrición enteral) y grupo control (dieta libre) y se realizaba seguimiento durante 1 mes.

Los pacientes del grupo experimental presentaron menores niveles de péptidos natriuréticos, aumento de la FEVI y mejores resultados en el test de 6 minutos de la marcha. Asimismo, disminuían los parámetros inflamatorios (TNF- α , PCR e IL-6) y mejoraban las pruebas de rendimiento físico.

El β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB) es un metabolito activo de la leucina, que se encuentra de forma natural en muy poca cantidad en la dieta y se ha visto que puede regular el metabolismo muscular y prevenir el descenso de masa magra durante el descanso nocturno en pacientes con enfermedades crónicas. En un estudio que incluyó pacientes >65 años ingresados por enfermedades pulmonares o cardiológicas se vio que la suplementación con HMB mejoraba la supervivencia (156).

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (PUFA) son compuestos orgánicos formados por una cadena larga carbonada unida a un ácido carboxílico. Se dividen en dos clases: los n-3 (antiinflamatorios) y los n-6 (proinflamatorios) y sus precursores son, respectivamente, el ácido α -linoleico (omega-3) y el ácido linoleico (omega-6), que son esenciales, es decir el cuerpo no puede sintetizarlos y debemos adquirirlos por la dieta (alimentos de origen animal sobre todo aceite de oliva y pescados marinos) (157).

El estudio GISSI-HF (158) (efecto de los ácidos grasos n-3 poliinsaturados en pacientes con IC) demostró que en pacientes con IC el tratamiento con PUFA disminuía la mortalidad y readmisión hospitalaria. La dosis de PUFA utilizada fue 1 gr de PUFA (850-882 mg de ácido isopentanoico y ácido docosahexanoico en un ratio de 1:1,2).

El estudio REDUCE-IT (159) incluyó pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes con factores de riesgo y se vio que el tratamiento con 2 gr de icosapento de etilo (ácido eicosapentanoico muy purificado) dos veces al día frente a placebo disminuía el riesgo de muerte cardiovascular, infarto e ictus no fatal o angina inestable.

En un estudio (160) se investigó los efectos de PUFA a dos dosis (1gr y 4gr/día) frente a placebo en pacientes con IC con FEVI reducida. Los pacientes en tratamiento con PUFA aumentaron su FEVI (más aquellos que llevaban 4gr/día) y disminuyeron los parámetros inflamatorios en aquellos con 4gr/día. Concluyeron que el tratamiento con PUFA es beneficioso en estos pacientes y que dicho beneficio es dosis-dependiente.

La Guía Americana de Cardiología (2), recomienda en pacientes con IC y NYHA II-IV suplementar PUFA como una terapia adyuvante a la nutrición enteral para reducir la mortalidad y las hospitalizaciones por causa cardiovascular.

No hay recomendaciones específicas acerca de la nutrición enteral/parenteral en la IC en las guías actuales. En términos generales, cuando la alimentación oral es insuficiente, debe considerarse la nutrición artificial enteral si el tracto gastrointestinal está disponible.

Es de elección de entrada la sonda nasogástrica y en el caso de microaspiraciones frecuentes o gastroparesia, la sonda nasoyeyunal. Se recomienda que la infusión sea continua en 24h o cíclica durante el día o la noche, ya que, en la IC, aunque los pacientes presenten estabilidad clínica, continúan con edema gastrointestinal que conlleva mala tolerancia. En cuanto a la fórmula se recomienda que sea polimérica normocalórica/hipercalórica (148).

4.3.2. NUTRICIÓN PARENTERAL

Los pacientes con IC presentan edema gastrointestinal, congestión hepática e hipoperfusión intestinal, lo que puede llevar a náuseas, saciedad precoz y alteraciones de la movilidad intestinal y, por tanto, intolerancia a la nutrición enteral. Se recomienda comenzar con nutrición parenteral cuando la vía oral no esté disponible, el aparato digestivo no sea funcionante durante 3-5 días y si se espera que con la nutrición oral/enteral no se alcancen más de la mitad de los requerimientos durante una semana (148).

Las guías ESPEN (161) recomiendan su uso en pacientes con malabsorción intestinal cuando al vía enteral es inefectiva. Hacen hincapié en evitar la sobrecarga hídrica. Por lo que, se recomienda el uso de vía central ya que la vía periférica requiere altos volúmenes para garantizar una osmolaridad adecuada. Se recomienda un aporte calórico de 25 kcal/kg de peso y evitar un excesivo aporte de glucosa (evitar la hiperglucemia y la lipogénesis que conlleva un aumento del dióxido de carbono y el cociente respiratorio) (148).

4.4. EJERCICIO FÍSICO

La guía Europea (1) y Americana de Cardiología (2) recomiendan la realización de ejercicio físico para todos los pacientes que puedan a efectos de mejorar la capacidad al ejercicio, la calidad de vida y reducir hospitalizaciones por IC.

El ejercicio físico incrementa la formación de óxido nítrico endotelial basal y la vasodilatación dependiente de endotelio mediada por agonistas del músculo esquelético. Asimismo, previene la producción de mediadores vasoconstrictores y radicales libres, lo que contribuye a la mejora en la capacidad al mismo.

Por otro lado, incrementa la capacidad oxidativa del músculo, ya que aumenta el volumen de densidad mitocondrial. Este cambio aumenta el VO_2 máximo (cantidad máxima de oxígeno que el organismo puede absorber, transportar y consumir en un tiempo determinado) y mejora el umbral ventilatorio. De esta forma, se retrasa el comienzo del metabolismo anaerobio y aumenta la tolerancia al ejercicio.

Asimismo, contrarresta el aumento del tono simpático (típico en pacientes con IC), aumentando la variabilidad de la frecuencia cardíaca y reduciendo los niveles de catecolaminas circulantes, angiotensina II, vasopresina y péptidos natriuréticos. También, disminuye los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , etc.) y mejora los factores de riesgo cardiovascular (HTA, resistencia a la insulina, dislipemia, etc.) (162)

El ExTra-MATCH (163) es un metaanálisis realizado sobre pacientes con IC, que demostró una reducción de mortalidad del 35% en aquellos que realizaban ejercicio físico. El HF-ACTION (164) es un estudio realizado en 736 pacientes con IC con FEVI $\leq 35\%$ y NYHA II-IV, en el que se observó una reducción del 11% en cuanto a mortalidad e ingreso hospitalario en pacientes que realizaba ejercicio físico. En este grupo, también mejoró el test de 6 minutos de la marcha y aumentó el VO_2 máximo.

En pacientes con IC y FEVI preservada, se ha demostrado que el ejercicio físico es seguro y mejora el perfil cardiorrespiratorio y la calidad de vida, sin modificar de forma significativa la función sistólica o diastólica (165).

El ejercicio físico se recomienda a pacientes con enfermedad cardíaca estable (cuyos síntomas y signos no hayan cambiado durante mínimo 1 mes) y con NYHA I-III. Es necesaria una valoración previa a su inicio, que incluya historia clínica, exploración física, ECG (162), prueba de esfuerzo (puede realizarse midiendo el VO_2 máximo o la relación entre la ventilación y el dióxido de carbono) (166) y ecocardiografía.

Al inicio de un programa de ejercicio, primero se introducen actividades aeróbicas y cuando hay tolerancia al ejercicio aeróbico, se comienza con el ejercicio de resistencia.

4.4.1. EJERCICIO FÍSICO AERÓBICO

El **ejercicio aeróbico continuo** es el componente central del ejercicio físico en pacientes con IC, incluye actividades como ciclismo, andar, correr, remo, etc. dependiendo de las capacidades y preferencias del paciente (162). La intensidad se va aumentando progresivamente hasta llegar al 55-80% de la frecuencia cardíaca de reserva (diferencia entre la frecuencia cardíaca basal y la máxima) o a un 70-85% de la frecuencia cardíaca máxima (166).

Se recomienda mantener una intensidad baja (<40% del VO₂ máximo) en pacientes con NYHA III, en relación a los síntomas que presenten y su estado clínico, durante las primeras 2 semanas.

El objetivo de frecuencia de las sesiones es entre 3 y 5 sesiones por semana (idealmente diario) y la duración de la sesión debe estar entre 20 y 60 minutos. Estos objetivos pueden cumplirse comenzando con sesiones de 10/20 minutos dos veces a la semana e ir aumentando progresivamente (162).

Por otro lado, el **ejercicio aeróbico a intervalos** incluye también actividades como correr, ciclismo, nadar, etc. realizando intervalos de ejercicio intenso de 30 segundos seguidos de una recuperación de 60 segundos. El HIIT (*High Intensity Interval Training*) incluye periodos de 2 a 4 minutos en el que se alcanza el 80-95% del VO₂ máximo seguido de una fase de baja intensidad (40-50% del VO₂ máximo) o de recuperación pasiva. Se sugiere comenzar con 3-4 intervalos y aumentar a 4-6 en función de las capacidades físicas (162).

En un estudio (167) se comparó HIIT vs. HIIT combinado con ejercicio de resistencia en IC con FEVI<50% y NYHA I-III para analizar los cambios a nivel muscular. En ambos grupos se vio hipertrofia muscular tras 3 meses de entrenamiento y un aumento de las fibras musculares tipo I (de contracción lenta y resistentes a la fatiga).

Sin embargo, se objetivó una mejoría mayor en cuanto a aumento de VO₂ máxima en el grupo de HIIT por lo que se concluye que es superior para la mejora de la capacidad aeróbica.

En diversos estudios se ha demostrado que el ejercicio aeróbico a intervalos en pacientes con IC y FEVI reducida es superior al continuo en cuanto a que aumenta la FEVI, revierte el remodelamiento ventricular, aumenta la capacidad aeróbica y la calidad de vida (168,169). En la IC con FEVI preservada el HIIT no

ha demostrado ser superior al ejercicio aeróbico de moderada intensidad en cuanto a mejoras en la función cardiorrespiratoria y FEVI (170).

4.4.2. EJERCICIO FÍSICO DE RESISTENCIA

El ejercicio de resistencia se propone como una intervención complementaria al ejercicio aeróbico, debe comenzarse cuando se ha adquirido tolerancia al mismo. Al inicio, debe estar supervisado por un profesional sanitario y la intensidad óptima para el comienzo es aquella en la que el paciente pueda realizar 10 repeticiones del ejercicio sin comenzar con síntomas de IC.

Se propone un modelo de entrenamiento en 3 pasos:

1. Fase de instrucción: realizar ejercicios con muy baja resistencia, hasta que el paciente esté confiado y los conozca.
2. Fase de resistencia: el entrenamiento puede comenzar con un mayor número de repeticiones (12-25) pero a una baja intensidad.
3. Fase de aumento de intensidad: el mismo número de repeticiones que en la anterior fase, pero a una mayor intensidad.

El programa de ejercicio incluye 1-3 tandas de 10-15 repeticiones cada una, en la que se ejerciten 8-10 grupos musculares del tren superior e inferior. La modalidad puede variar (bandas elásticas, pesas, poleas, etc.) (162).

En un metaanálisis (171) realizado sobre pacientes con IC y FEVI reducida no se demostró que el ejercicio de resistencia revertiera el remodelamiento ventricular. Sí que se vieron mejoras con el ejercicio aeróbico, pero no cuando se combinaba con el de resistencia.

Otros metaanálisis (172,173) sobre pacientes con IC con FEVI reducida no han demostrado beneficios del ejercicio de resistencia en cuanto a mortalidad, hospitalización o FEVI pero sí que han visto mejoría respecto al VO₂ máximo, la capacidad al ejercicio y la calidad de vida.

4.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

4.5.1. TRATAMIENTO ESTÁNDAR DE LA IC

Se han visto beneficios a nivel nutricional con el tratamiento estándar de la IC: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), beta-bloqueantes, iSGLT2 y antagonistas del receptor de mineralcorticoides.

Inhibidores del SRAA

La vasoconstricción inducida por la activación del SRAA disminuye la perfusión tisular y da lugar a hipoxia celular, induciendo catabolismo e inhibiendo el anabolismo del tejido muscular. La disminución de perfusión a nivel gastrointestinal lleva a malabsorción (174). Por lo que, el bloqueo de este sistema está recomendado en estos pacientes ya que puede revertir la caquexia independientemente del soporte nutricional (175).

Se ha visto que en pacientes con IC y FEVI reducida tratados con una combinación de enalapril-digoxina-furosemida aumentaban los pliegues cutáneos, la circunferencia del brazo y la pantorrilla y los niveles de albúmina plasmática (176). Asimismo, enalapril protege del deterioro muscular relacionado con la edad, ya que atenúa la generación de óxidos mitocondriales, la señalización pro-inflamatoria y las vías de apoptosis (177).

Un análisis post-hoc del estudio SOLVD (un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 1929 pacientes con IC con FEVI $\leq 35\%$), comparaban enalapril frente a placebo; vieron que los pacientes que tomaban enalapril perdían menos peso y que la pérdida de peso comenzaba a los 24 meses en el grupo placebo y a los 32 meses en el grupo de enalapril. (93).

Sin embargo, en otro estudio realizado sobre ratones, se aleatorizaban en tres ramas (dieta normal y captopril/captopril/dieta normal). El grupo de pacientes que llevaban captopril disminuía de peso, pero mantenían gasto energético basal estable. En este grupo se objetivó un aumento de los niveles de adiponectina (estimula la saciedad) (178).

Beta-bloqueantes

Los beta-bloqueantes reducen el gasto energético basal e inhiben la lipólisis por su efecto atenuante sobre el sistema simpático. El tratamiento con carvedilol y metoprolol aumenta el peso corporal, los niveles de leptina y disminuye los niveles de norepinefrina en pacientes con caquexia cardíaca (179).

Un estudio de *Clark et al.*, evaluó prospectivamente a los pacientes incluidos en el estudio COPERNICUS (IC con FEVI<25% y disnea de reposo o de mínimo esfuerzo) y concluyó que los pacientes del grupo de carvedilol tenían un 33% menos de riesgo de pérdida de peso clínicamente significativa (180).

Antagonistas del receptor de mineralcorticoides

Los antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona) son frecuentemente utilizados en la ICC. Frenan la progresión de la sarcopenia porque reducen la apoptosis de los miocitos, mejorando la contractilidad muscular. Se ha visto en estudios con ratas que pueden frenar la pérdida de peso en la caquexia cardíaca (80).

4.5.2. TRATAMIENTO HORMONAL

Grelina

La grelina se produce mayoritariamente en el estómago por una variedad de células endocrinas. También se produce en el intestino delgado, el colon y en una región del núcleo arcuato del hipotálamo (dónde controla la ingesta alimentaria). Es un vasodilatador (directo y por medio de IGF-1), disminuye la tensión arterial, inhibe la apoptosis de los cardiomiocitos y las células endoteliales y produce un balance energético positivo (disminuye la utilización de grasa y aumenta la de carbohidratos) (181).

Se han visto mayores niveles de grelina en pacientes con caquexia cardíaca frente a aquellos sin caquexia (182) y el tratamiento con grelina humana nativa subcutánea (BIM-28142) o sus análogos (BIM-28125, BIM-28131) han demostrado atenuar el desarrollo de caquexia cardíaca y producir aumento ponderal en modelos animales (182,183)

La grelina estimula la producción de GH e IGF-1. Tanto en modelos animales (184) como en humanos (185) con IC se ha visto que la administración de GH mejora la FEVI, la NYHA, inhibe la apoptosis de cardiomiocitos y frena el desarrollo de caquexia cardíaca.

Se han estudiado dos análogos de la grelina; la **capromorelina** (186) que ha demostrado mejorar la función física en mayores de 65 años y la **anamorelina** (187) que mejora la anorexia en pacientes con caquexia asociada a cáncer.

Testosterona

La administración de testosterona produce un aumento de la masa muscular (asociado al aumento de liberación de IGF-1) y disminución de la resistencia

vascular periférica y las citoquinas proinflamatorias. Pero a largo plazo, produce efectos deletéreos como retención de agua y solutos y disfunción del ventrículo izquierdo.

Por ello, se está investigando el **enobosarm** (modulador de receptor androgénico no esteroideo). Se ha visto que aumenta la masa magra y la función física en jóvenes, ancianos y mujeres postmenopáusicas (76,188). Se ha estudiado en pacientes oncológicos en los que se ha visto un efecto beneficioso en el músculo esquelético y la actividad física (174). Los últimos ensayos sugieren que podría producir los mismos efectos beneficiosos en enfermedades crónicas como la IC (189).

4.5.3. TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO

El TNF- α es una citoquina proinflamatoria pluripotente que se produce por los monocitos, se encuentra elevada en la caquexia cardíaca y en pacientes hospitalizados con IC lo que conlleva más descompensaciones (190). Por todo ello, se han estudiado diversas terapias anti-TNF en la IC.

El primer ensayo clínico aleatorizado en estudiar los efectos de tratamiento anti-TNF en IC fue con **etanercept** (191) (receptor soluble TNF recombinante humano que se une a TNF- α y neutraliza el TNF- α circulante) (192). El estudio RENAISSANCE, RECOVER RENEWAL no encontraron diferencias respecto a hospitalizaciones y mortalidad entre el grupo de tratamiento y placebo (193).

El **infliximab** es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico (murino/humano) que se une y neutraliza el TNF- α (194). El estudio ATTACH (195) se realizó sobre 150 pacientes con IC moderada-severa, objetivó que infliximab no mejora la función cardíaca y empeora el estado clínico en estos pacientes.

El TNF- α juega un papel adaptativo aumentando la producción de óxido nítrico y manteniendo la presión del flujo sanguíneo en la IC. Se ha visto que niveles bajos tienen una función de remodelación en el miocardio. Se sugiere que los resultados de los estudios con anti-TNF aportan resultados poco prometedores ya que disminuyen los niveles de TNF- α por debajo de los niveles fisiológicos para que ejerza su función en la reparación del miocardio (192).

Por otro lado, la **pentoxifilina** es un inhibidor potente de la expresión de citoquinas pro-inflamatorias y la **talidomida** interfiere en la producción de numerosas citoquinas (entre ellas TNF- α). Ambos han demostrado mejorar la FEVI y el estadio NYHA, reducir los niveles plasmáticos de TNF- α y mejorar el test de 6 minutos de la marcha en pacientes con IC (196–198).

Hay otros agentes, menos conocidos, que también se han estudiado para el tratamiento de la IC:

La protein-quinasa activada por mitógeno p38 (p38 MAPK) se ha considerado esencial en la señalización de MAPK que aumenta el TNF- α . Se ha estudiado un fármaco (RWJ 67657) que es un **inhibidor sintético de p38 MAPK** y podría resultar beneficioso en estos pacientes (199).

La **terapia inmunomoduladora** (exposición ex vivo de sangre humana a estrés oxidativo con posterior reinyección de la sangre al mismo paciente) disminuye las citoquinas proinflamatorias y aumenta las antiinflamatorias (194). Un estudio (200), realizado sobre pacientes con IC moderada/severa demostró que esta terapia, disminuye el riesgo de muerte y hospitalización sin modificar los niveles de TNF- α , IL-6, IFN- γ e IL-10. El estudio ACCLAIM (201) concluyó que la terapia inmunomoduladora no es superior a placebo en cuanto a morbilidad y mortalidad, pero sí que mejoró la calidad de vida en pacientes con IC.

El lipopolisacárido (LPS) se une a la proteína de unión de LPS (LPB) y esto influye en la respuesta proinflamatoria mediada por macrófagos. Se ha estudiado un antagonista de la LPS, la **lisofilina**, en pacientes con sepsis y podría ser un fármaco a estudiar en la IC (192).

4.5.4. NUEVAS TERAPIAS

Inhibidores de la miostatina

La miostatina, también llamada GDF-8, es una proteína secretora de la familia de TGF- β que se expresa, en su mayoría, en el músculo esquelético. Modifica la calidad de las miofibrillas aumentando las glucolíticas, que se fatigan más rápidamente, y disminuyendo las oxidativas que aguantan mejor la fatiga. Es un inhibidor potente del crecimiento del músculo esquelético (202).

El **bimagrumab** es un anticuerpo monoclonal humano que se une a los receptores A y B de la activina tipo II para bloquear la señalización de activina que es la proteína a través de la cual ejerce su efecto la miostatina y miostatina.

Ha demostrado incrementar la masa magra en pacientes >70 años (203). Asimismo, se han realizado estudios en pacientes con sobrepeso, obesidad y diabetes (204,205) y se ha objetivado aumento de la masa magra, disminución de la masa grasa y mejora de los parámetros metabólicos.

La **follistatina** es un antagonista de la miostatina que además puede unirse a otras proteínas de la familia TGF- β . Estudios experimentales han observado que puede modular la acción de la miostatina. En estudios con ratas con IC se ha

visto una disminución de los niveles de follistatina (206). Por lo que, podría ser una opción terapéutica futura.

Agonistas de los receptores β -2

El agonismo de los receptores β -2 está involucrado en la regulación de la proliferación del músculo esquelético y podría ser una diana terapéutica en esta enfermedad.

El **espindolol** es un agonista de los receptores β -2 que revierte los efectos del desgaste muscular asociado a la edad (76). En la caquexia asociada al cáncer ha demostrado reducir el catabolismo, la fatiga y termogénesis y aumentar el anabolismo (207). El ensayo ACT-ONE (208) estudió el uso de espindolol en pacientes con caquexia asociada a cáncer; atenuaba el desgaste muscular y mejoraba la función física.

Por otro lado, el **formoterol** (agonista de los receptores β -2) disminuye la degradación proteica, la apoptosis y el estrés oxidativo; y aumenta el anabolismo proteico y la regeneración muscular en ratas afectas de caquexia asociada a cáncer (209).

Otras terapias

En las últimas investigaciones acerca de la caquexia cardíaca, se están estudiando inhibidores de las moléculas E3 ligasas, como MURF1. Se ha visto en modelos animales con caquexia cardíaca, que el bloqueo de MURF1 aumenta la cantidad y calidad del músculo (210).

También se está estudiando el bloqueo farmacológico de la proopiomelanocortina (anorexigénica) que en modelos animales atenúa las manifestaciones metabólicas de la caquexia cardíaca (211).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

La desnutrición es una complicación frecuente en los pacientes con IC y conlleva mal pronóstico independientemente del método de evaluación nutricional utilizado. Hay que tener en cuenta que en caso de IC los parámetros antropométricos pueden estar enmascarados si hay edema, lo que dificulta el diagnóstico y por ello debemos recurrir a técnicas de composición corporal como la bioimpedanciometría y la ecografía nutricional® junto a la evaluación de la función muscular mediante dinamometría y pruebas funcionales. Si no se diagnostica de forma precoz, puede llevar al paciente a caquexia cardíaca lo que ensombrece, aún más, el pronóstico.

Por lo tanto, la evaluación del estado nutricional es esencial para plantear intervenciones tempranas que modificarán el impacto sobre diferentes parámetros, entre los que se encuentran la supervivencia, hospitalización, calidad de vida o respuesta a tratamientos.

Se plantean tres hipótesis principales:

1. La primera considera como hipótesis nula que, los pacientes diagnosticados de IC no presentan mayor desnutrición en comparación a pacientes sanos. En caso de rechazarse la hipótesis nula, la hipótesis alternativa considera que existe una mayor desnutrición en los pacientes con IC.
2. La segunda considera como hipótesis nula que, los parámetros de composición corporal tales como ángulo de fase, índice de masa musculoesquelética, masa libre de grasa y masa grasa son similares en pacientes con IC con y sin desnutrición. En caso de rechazarse la hipótesis nula, la hipótesis alternativa considera que los pacientes con IC desnutridos presentan peores valores de composición corporal.
3. La tercera de ellas considera como hipótesis nula que el grado de desnutrición no se relaciona con la gravedad de síntomas medido con la escala NYHA. En caso de rechazarse la hipótesis nula, la hipótesis alternativa considera que a mayor grado de desnutrición se produce mayor sintomatología y por ello peor valor en la escala NYHA (III o IV).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal del estudio es conocer la prevalencia de desnutrición y riesgo de desnutrición de los pacientes ambulatorios estudiados en Consultas Externas de Cardiología.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos específicos son los siguientes:

Describir el estado nutricional de los pacientes con IC mediante diferentes técnicas de cribado de desnutrición.

Realizar una valoración nutricional completa que incluya antropometría, técnicas de composición corporal y valoración funcional mediante dinamometría, SPPB que consta de tres pruebas: equilibrio (con los pies juntos, en semitándem y tándem), velocidad de la marcha (sobre 4 metros) y test de levantarse de la silla.

Analizar la composición corporal de los sujetos de la muestra mediante bioimpedanciometría vectorial.

Conocer si existe relación entre el ángulo de fase medido por bioimpedanciometría vectorial y los estadios NYHA.

Describir los resultados de la ecografía nutricional® realizada en el músculo recto anterior del cuádriceps y el tejido adiposo y grasa peritoneal en el abdomen.

Realizar una correlación entre el estadio NYHA de IC con el grado de desnutrición.

Estudiar la asociación entre el estado nutricional y la calidad de vida de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

1.1. TIPO DE ESTUDIO

Se ha llevado a cabo un estudio transversal, unicéntrico y observacional de 121 pacientes, diagnosticados de Insuficiencia Cardíaca y en seguimiento en Consultas Externas de Cardiología en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. Los datos fueron recogidos entre, el 1 de febrero de 2022 y el 31 de octubre de 2023.

1.2. SUJETOS DEL ESTUDIO

La serie de casos, objeto del estudio, son hombres y mujeres diagnosticados de Insuficiencia Cardíaca y en seguimiento en Consultas Externas de Cardiología. A continuación, se recogen los criterios de inclusión y exclusión.

1.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de insuficiencia cardíaca que sean vistos en Consultas Externas de Cardiología.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado para que se les realice el estudio del estado nutricional.
- Pacientes en tratamiento activo para la insuficiencia cardíaca.

1.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años o mayores 80 años.
- Gestación.
- Pacientes no diagnosticados de insuficiencia cardíaca.
- Pacientes en tratamiento paliativo o estadio terminal.
- Pacientes que no hayan firmado el consentimiento informado.

1.3. PROCEDIMIENTOS

Desde Consultas Externas de Cardiología, concretamente la consulta monográfica de IC, se realiza el reclutamiento de los pacientes, seleccionando aquellos que cumplen los criterios de inclusión. Se les explica la metodología y finalidad del estudio, así como la importancia de su realización. Los pacientes que aceptan su inclusión en el estudio son citados de forma presencial en Consultas Externas de Endocrinología y Nutrición.

En la primera visita se les entrega una hoja de información (*Anexo B: Documento de Información al paciente*) en la que está recogida bibliografía acerca de la importancia del estado nutricional en la insuficiencia cardíaca, la finalidad del estudio, la hipótesis principal y el objetivo principal y secundarios. Tras su lectura, firman el consentimiento informado (*Anexo C: Documento de Consentimiento Informado*) para participar en el mismo. Tras lo cual, se realiza una visita con las Nutricionistas de nuestro servicio de Endocrinología y Nutrición.

1.3.1. ANAMNESIS

En primer lugar, se realiza anamnesis que incluye la historia nutricional: el peso habitual, la pérdida de peso percibida por el paciente (en caso de que la haya) y en cuánto tiempo. Asimismo, se realizan distintos test de cribado nutricional: MNA (solo a mayores de 65 años), MUST y VGS. Se recoge la puntuación obtenida y la categoría en la que se encuentran los pacientes clasificándose como normonutridos, en riesgo de desnutrición o desnutridos.

Del mismo modo, se realiza test de cribado de sarcopenia (SARC-F) con el que se determina si los pacientes tienen baja (<4 puntos) o alta probabilidad de sarcopenia (≥4 puntos). Además, se realiza valoración de la capacidad funcional, mediante el test SPPB que consta de tres pruebas: equilibrio (con los pies juntos, en semitándem y tándem), velocidad de la marcha (sobre 4 metros) y el test de levantarse de la silla. Con el mismo, se divide a los pacientes en discapacitado (<3 puntos), frágil (3-8 puntos), prefrágil (8-10 puntos) o autónomo (>12 puntos).

1.3.2. EXPLORACIÓN FÍSICA

Tras la anamnesis, se determina el peso actual, la talla y el IMC actual. Se determinan pliegues y circunferencias (el resultado se mide en percentil de acuerdo con tablas estandarizadas).

- Pliegue tricipital: se mide en la parte posterior del brazo dominante debajo del músculo tríceps, en el punto medio entre la punta del codo (olecranon) y el hueso lateral del hombro (acromion) con el brazo relajado y extendido, se pellizca el tejido subcutáneo (aproximadamente 1 cm por encima), separándolo del músculo. El plicómetro se pondrá perpendicular al pliegue (figura 11). Se recogen tres mediciones consecutivas y se obtiene la media entre las tres.

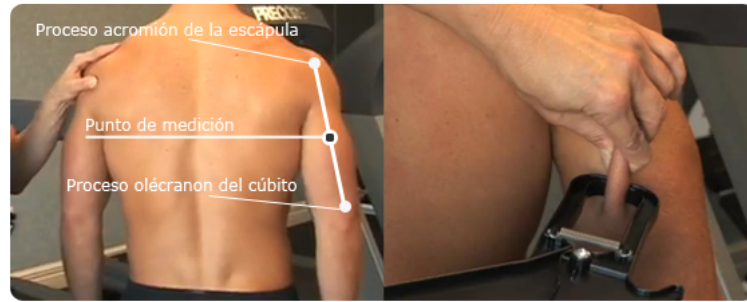


Figura 11. Medición del pliegue tricipital
Fuente: Nutrición Personalizada, 2012

- Circunferencia braquial: en primer lugar, se localiza el punto medio del brazo (para ello el paciente debe mantener el brazo a 90° con la palma de la mano mirando hacia el cuerpo, determinar cuál es el punto central entre el hueso acromion y el olecranon. Tras lo cual, se pide al paciente que relaje el brazo y en el punto medio se coloca una cinta métrica flexible evitando una presión excesiva (figura 12).



Figura 12. Medición de la circunferencia braquial
Fuente: Organización Mundial de la Salud (2017)

- Perímetro muscular del brazo: se mide en el brazo no dominante, relajado a lo largo del tronco, perpendicularmente al eje del brazo en la zona media entre acromion y olecranon.
- Circunferencia de la pantorrilla: el paciente debe estar sentado con la pierna colgando o bien de pie con el cuerpo uniformemente distribuido en ambas extremidades. La medida se realiza en el punto más ancho de la pierna (figura 13) y se mide su circunferencia paralela al suelo (en cm).



Figura 13. Medición de la circunferencia de la pantorrilla
Fuente: Nutrición Personalizada, 2012

Se realiza dinamometría con el dinamómetro JAMAR®, para ello se sienta al paciente en una silla con reposabrazos, con la espalda apoyada en el respaldo de la silla y los pies apoyados en el suelo. Con el codo flexionado en 90°, se sitúa la muñeca en posición neutra con los pulgares hacia arriba, al final del brazo de la silla.

Se coloca el dinamómetro en la mano del paciente y, tras comprobar que la aguja roja está en 0, se inicia la medición con la mano derecha (figura 14). Se toma la lectura de la fuerza ejercida en kilogramos, se repite la medición con la mano izquierda y se realizan otras dos mediciones con cada una de las manos de manera alterna, hasta completar 3 mediciones con cada mano. Finalmente, los resultados, se expresan en percentil según tablas estandarizadas para edad y sexo.

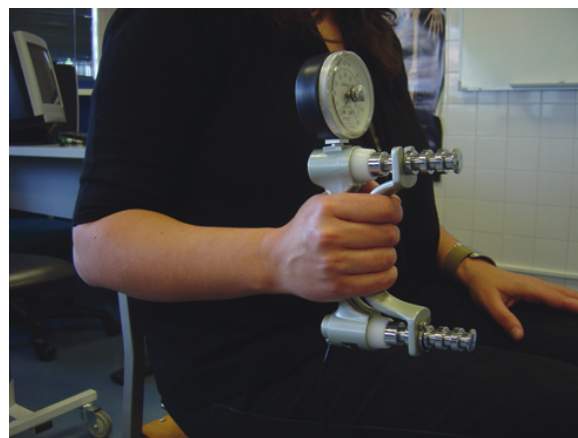


Figura 14. Medición de fuerza de prensión mediante dinamómetro JAMAR®
Fuente: Guía de procedimientos de valoración morfofuncional® de la DRE, 2022

1.3.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A) BIOIMPEDANCIOMETRÍA VECTORIAL (BIVA)

Realizada mediante el bioimpedanciómetro NUTRILAB® que es una BIA tetrapolar distal, monofrecuencia y vectorial a 50 kHz (fabricante AKERN®, Italia).



Figura 15. Bioimpedanciómetro NUTRILAB®
Fuente: Akern, 2024

Para empezar, se introducen los siguientes datos del paciente: sexo, fecha de nacimiento, peso y talla. Después se coloca al paciente en decúbito supino y ponemos un electrodo BIATRODES™ en la línea metacarpiana (entre segundo y tercer dedo) y en la metatarsiana (entre segundo y tercer dedo) del hemicuerpo dominante.

Mide la resistencia del organismo al paso de una corriente eléctrica. Esta se transmite a través de los líquidos y electrolitos, mientras que la grasa y el hueso no son conductores. Mediante ecuaciones se obtienen diferentes parámetros (masa magra, masa grasa, masa celular, ángulo de fase, agua corporal total, agua intracelular y extracelular, masa musculoesquelética apendicular y porcentaje de hidratación).

Con dichos parámetros se calcula el índice de masa libre de grasa (FFMI) ($\text{masa libre de grasa}/\text{talla}^2$) y el índice de masa musculoesquelética (IMME) ($\text{masa musculoesquelética}/\text{talla}^2$) y en función de tablas estandarizadas por sexo se determina si los pacientes presentan baja masa muscular.

B) ECOGRAFÍA NUTRICIONAL®

Las mediciones mediante ecografía se han realizado con el ecógrafo U PROBE-L6C® (lineal 7,5-10 KHz) que permite profundidad de hasta 100 mm).



Figura 16. Ecógrafo U PROBE-L6C®

Fuente: Sonostar Technologies

Se realiza con el paciente en decúbito supino en posición de relajación con la determinación de las localizaciones de medida en pierna y abdomen.

En la localización de la medición de la pierna se establece la línea imaginaria entre la espina ilíaca anterosuperior y el borde superior de la rótula marcando el tercio inferior de dicha distancia. Se establecen la medida transversal y longitudinal al eje de la pierna. En el corte transversal, en el tercio inferior, se localiza la corona del fémur en el plano dorsal y la epidermis en el plano ventral.

En el corte transversal se realiza la medición de los ejes X e Y que corresponden a la medida lineal de la distancia entre los límites musculares del músculo recto anterior del cuádriceps: lateral (eje X) y anteroposterior (eje Y). El área muscular y la circunferencia se evalúan mediante trazado manual alrededor del borde de la aponeurosis muscular. La medición del grosor del tejido adiposo se establece como la distancia lineal entre la epidermis y la aponeurosis del músculo recto anterior del cuádriceps.

El segundo componente de la ecografía nutricional® es la evaluación de la grasa a nivel de la pared abdominal. La localización del punto de medida se establece en el punto medio entre el apéndice xifoides y el ombligo en la línea media. El paciente permanece en decúbito supino en situación de relajación y la imagen se toma durante la espiración no forzada, en un plano transversal, utilizando la misma sonda lineal de forma perpendicular a la piel.

En el corte transversal, las estructuras anatómicas que se visualizan se ordenan desde la capa más superficial correspondiente a la epidermis, seguido de la capa

de tejido adiposo subcutáneo, superficial y profundo y, a continuación, se identifican los dos músculos rectos anteriores del abdomen que se unen en la parte central de la línea alba. Por último, localizamos la capa de grasa preperitoneal que se sitúa entre el borde inferior de la línea alba y la línea del peritoneo parietal. Esta grasa tiene una disposición triangular teniendo su mayor espesor por debajo del apéndice xifoides descendiendo hasta el ombligo.

C) ANÁLISIS SANGUÍNEO

El día que acuden a consultas externas de Endocrinología y Nutrición se les entrega un volante de analítica sanguínea que incluye parámetros nutricionales (albúmina, prealbúmina, proteínas totales), perfil lipídico, hepático y férrico, hemoglobina glicosilada, vitaminas A, D, E y K, proteína fijadora del retinol, pro-BNP, Ag CA-125, hemograma y coagulación. Una vez realizada, se les llama por teléfono para comunicar resultados y pautar tratamiento si lo requieren.

D) TEST DE CALIDAD DE VIDA

El paciente completa dos test de calidad de vida. El test de calidad de vida 36-*Item Short-Form Health Survey Physical Functioning* (SF-36) (Figura 17) consta de 36 preguntas que se dividen en diferentes esferas y nos da el resultado de cuánta calidad de vida subjetiva tiene el paciente a nivel de su salud en general. En todas ellas la puntuación es de 0 a 100, de forma que, a mayor puntuación, mayor calidad de vida.

Por otro lado, el test Minnesota (Figura 18) consta de 21 preguntas acerca de síntomas de insuficiencia cardíaca y el paciente tiene que responder pensando en el último mes. Cada pregunta se puntúa desde 0 (nada) a 5 (muchísimo). Por lo que, a más puntuación en este test, peor calidad de vida.

Dimensión	N° ítems	Peor puntuación 0	Mejor puntuación 100
Función física	10	Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas incluido bañarse o ducharse debido a la salud	Lleva a cabo todo tipo de actividades físicas, incluidas las más vigorosas sin ninguna limitación debido a su salud
Rol físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias debido a salud física	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física
Dolor corporal	2	Dolor muy intenso y extremadamente limitante	Ningún dolor ni limitaciones debidas a él
Salud general	5	Evalúa como mala la propia salud y cree posible que empeore	Evalúa la propia salud como excelente
Vitalidad	4	Se siente cansado y exhausto todo el tiempo	Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo
Función social	2	Interferencia extrema y muy frecuente con las actividades sociales normales debido a problemas físicos o emocionales	Lleva a cabo las actividades sociales normales sin ninguna interferencia debido a problemas físicos o emocionales
Rol emocional	3	Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales
Salud mental	5	Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo
Item de transición de salud	1	¿Cree que su salud es mucho peor ahora que hace un año?	¿Cree que su salud general es mucho mejor ahora que hace un año?

Figura 17. Ítems y significado de puntuaciones del test de calidad de vida SF-36.

Fuente: traducido de Ware JE, Kosinski, Keller, 1994

¿Le ha impedido la Insuficiencia Cardíaca vivir como usted hubiera deseado durante el último mes porque...? (0= nada; 1= muy poco; 5= muchísimo. Nhc=No ha contestado)								
1	¿Le ha provocado hinchazón de tobillos, piernas...?	0	1	2	3	4	5	Nhc
2	¿Le ha obligado a sentarse o tumbarse o descansar durante el día?	0	1	2	3	4	5	Nhc
3	¿Le ha costado caminar o subir escaleras?	0	1	2	3	4	5	Nhc
4	¿Le ha costado hacer el trabajo de la casa o el jardín?	0	1	2	3	4	5	Nhc
5	¿Le ha sido difícil ir a sitios alejados de su casa?	0	1	2	3	4	5	Nhc
6	¿Le ha costado dormir por la noche?	0	1	2	3	4	5	Nhc
7	¿Le ha costado relacionarse o hacer cosas con su familia o amigos?	0	1	2	3	4	5	Nhc
8	¿Le ha sido difícil ejercer su profesión?	0	1	2	3	4	5	Nhc
9	¿Le ha costado realizar sus pasatiempos, deportes, aficiones?	0	1	2	3	4	5	Nhc
10	¿Le ha dificultado su actividad sexual?	0	1	2	3	4	5	Nhc
11	¿Le ha obligado a comer menos de las cosas que le gustan?	0	1	2	3	4	5	Nhc
12	¿Le ha provocado que le falte el aire para respirar?	0	1	2	3	4	5	Nhc
13	¿Le ha hecho sentirse cansado, fatigado o con poca energía?	0	1	2	3	4	5	Nhc
14	¿Le ha obligado a permanecer ingresado en el hospital?	0	1	2	3	4	5	Nhc
15	¿Le ha ocasionado gastos adicionales por su enfermedad?	0	1	2	3	4	5	Nhc
16	¿Los medicamentos le han ocasionado algún efecto secundario?	0	1	2	3	4	5	Nhc
17	¿Le ha hecho sentirse una carga para su familia o amigos?	0	1	2	3	4	5	Nhc
18	¿Le ha hecho sentir que perdía el control sobre su vida?	0	1	2	3	4	5	Nhc
19	¿Le ha hecho sentirse preocupado?	0	1	2	3	4	5	Nhc
20	¿Le ha costado concentrarse o acordarse de las cosas?	0	1	2	3	4	5	Nhc
21	¿Le ha hecho sentirse deprimido?	0	1	2	3	4	5	Nhc
Total								

Figura 18. Test Minnesota de calidad de vida

Fuente: Guía de atención enfermera a personas con ICC en Atención Primaria, 2017

Por último, se les entrega calendario de ingesta de 1 semana de duración para que lo realicen en domicilio y lo entreguen cuando acudan al hospital con la finalidad de poder realizar recuento de calorías y proteínas.

En principio se realiza una visita única en la que se recogen todos los parámetros anteriormente mencionados. En caso de que el paciente presente riesgo de desnutrición y/o sarcopenia o cualquier alteración en las pruebas realizadas; se pauta tratamiento (con módulos de proteínas, suplementos de nutrición oral, tablas de ejercicio físico, etc.) y si es necesario se realiza seguimiento en Consultas Externas de Endocrinología y Nutrición.

Posteriormente, se realiza recogida de resultados analíticos, antropométricos, dinamometría, BIVA, ecografía y test de calidad de vida y se introducen en una base de datos. Más adelante, se realizará análisis de los resultados y su publicación.

2. PARÁMETROS RECOGIDOS

En febrero del año 2022 se comenzó la recogida de datos, con un total de 121 pacientes.

2.1. VARIABLES INDIVIDUALES

Se corresponden con las características sociodemográficas de la muestra, que se especifican a continuación:

- Sexo: hombre/mujer.
- Edad (años).
- Exitus: sí/no.

2.2. VARIABLES CLÍNICAS

2.2.1. GENERALIDADES

- FEVI (%).
- Estadío NYHA (1/2/3/4).
- Hipertensión arterial: sí/no.
- Diabetes mellitus: sí/no.
- Dislipemia: sí/no.
- Caquexia cardíaca: sí/no.

2.2.2. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Se registraron las siguientes variables respecto al estado del paciente en su visita con Nutrición:

- Peso habitual (kg).
- Peso actual (kg).
- Porcentaje de pérdida de peso (%).
- Tiempo de pérdida de peso (meses).
- Talla (m).
- IMC (kg/m^2).
- Circunferencia braquial (percentil).
- Pliegue tricipital (percentil).
- Perímetro muscular del brazo (percentil).
- Circunferencia de la pantorrilla (cm).
- Dinamometría (percentil).

2.2.3. MÉTODOS DE CRIBADO Y DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN Y SARCOPENIA

Se recogieron los resultados de diferentes test de cribado:

- Test de cribado MNA (en mayores de 65 años): puntuación y clasificación de los pacientes en normonutrido/riesgo de desnutrición/desnutrificación.
- Test de cribado MUST: puntuación y clasificación de los pacientes en riesgo bajo de desnutrición/riesgo moderado de desnutrición/riesgo alto de desnutrición.
- Test de cribado VGS: puntuación (A/B/C) y clasificación de los pacientes en normonutrido/desnutrificación moderada/desnutrificación severa.
- Criterios GLIM: normonutrido/desnutrificado/desnutrificación severa.
- Test de cribado sarcopenia SARC-F: puntuación y clasificación de los pacientes entre baja probabilidad de sarcopenia y alta probabilidad de sarcopenia.
- Sarcopenia según criterios EWGSOP2: no/sí/sarcopenia grave.
- Test SPPB: puntuación y clasificación de los pacientes en discapacitado/frágil/pregráfil/autónomo.

2.3. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

2.3.1. **BIOIMPEDANCIOMETRÍA**

- Agua corporal total (l).
- Agua extracelular (l).
- Agua intracelular (l).
- Relación de agua extracelular.
- Resistencia (Ohm).
- Reactancia (Ohm).
- Ángulo de fase.
- Masa magra (kg).
- Índice de masa libre de grasa (FFMI) (kg/m^2).
- FFMI: normal/bajo.
- Índice de masa musculoesquelética (IMME) (kg/m^2).
- IMME: normal/bajo.
- Masa grasa (kg).
- Masa grasa (%).
- Masa celular (BCM) (kg).
- Índice de masa musculoesquelética apendicular (ASMM) (kg).
- Porcentaje de hidratación.

2.3.2. **ECOGRAFÍA NUTRICIONAL®**

- a) Ecografía abdominal:
 - Tejido adiposo total (mm).
 - Localización de la medida desde el ombligo (cm).
 - Superficial (mm).
 - Preperitoneal (mm).
- b) Ecografía muscular (músculo recto anterior del cuádriceps):
 - Área (cm^2).
 - Localización de la medida desde la rótula (cm).
 - Circunferencia: eje X (mm), eje Y (mm).
 - Tejido adiposo (mm).
- c) Ecografía muscular (con contracción del músculo recto anterior del cuádriceps):
 - Área (cm^2).
 - Circunferencia: eje X (mm), eje Y (mm).

2.4. VARIABLES DE ANÁLISIS SANGUÍNEO

En la analítica sanguínea realizada a los pacientes se han recogido los siguientes parámetros nutricionales:

- Albúmina (g/dl).
- Prealbúmina (mg/dl).
- Proteína C reactiva (mg/l).
- Cociente PCR/albumina.
- Colesterol total (mg/dl).
- Linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$).
- Vitamina D (ng/ml).
- Vitamina A (mmol/l).
- Hierro ($\mu\text{g/dl}$).

2.5. VARIABLES DE CALIDAD DE VIDA

2.5.1. CUESTIONARIO SF-36

- Función física.
- Rol físico.
- Rol emocional.
- Dolor.
- Salud general.
- Vitalidad.
- Función social.
- Salud mental.

2.5.2. TEST DE MINNESOTA

- Dimensión física.
- Dimensión emocional.
- Dimensión total.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos se realizaron con el soporte de la Unidad de Bioestadística y Bioinformática del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia.

En primer lugar, se realizó el cálculo del tamaño muestral. Para estimar la prevalencia de desnutrición en una población de pacientes con insuficiencia cardíaca y estimar el tamaño muestral necesario se ha utilizado SCALEX SP. Con un nivel de confianza del 95%, una prevalencia esperada del 30,6%, una tasa de mortalidad del 4% y una precisión del 9% (dada por el intervalo de confianza al 95% (IC95%)) se establece que el tamaño de la muestra mínimo para detectar la prevalencia es de $N = 106$ sujetos.

En cuanto al análisis descriptivo, las variables continuas se describen como media y desviación estándar (DS) y mediana y rango intercuartílico (RIQ). Las variables categóricas se describen como proporciones (%). Con respecto al análisis estadístico, se ha utilizado el software estadístico R; se realizó en primer lugar test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) para conocer qué tipo de test estadísticos utilizar.

Para las variables cualitativas se empleó el test Chi-cuadrado. Para las variables cuantitativas se utilizó el test t-student y ANOVA para aquellas que seguían distribución normal y U de Mann Whitney y Kruskal- Wallis en caso de aquellas que no tenían una distribución normal.

Para la comparativa entre múltiples variables, se realizó regresión logística multivariante. Los resultados se expresan como coeficientes y Odds Ratio (OR) con el intervalo de confianza al 95% y el p-valor. Una vez realizada, se han descartado variables cuyo coeficiente tenga un p-valor asociado >0.1 . Se realizará, por lo tanto, una segunda regresión logística sin estas variables, obteniendo los coeficientes finales para cada variable. Se considerará que los coeficientes son significativos si el p-valor asociado a cada uno de ellos es <0.05 .

4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas establecidas por el Comité de Ética de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe para un proyecto de investigación en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, siendo valorado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital La Fe.

Así, la Comisión de Investigación tras evaluar la propuesta de investigación en su reunión del 8 de enero de 2022, acordó que “cumple con los requisitos exigidos por esta Comisión para su realización” (*Anexo D: Documento de Aprobación de comité ético del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe*).

Se tuvo en cuenta el principio de confidencialidad, respetando el anonimato de los pacientes incluidos en el estudio, según lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

A cada caso clínico se le asignó un número de identificación independiente de su número de historia clínica y SIP para su registro en nuestra base de datos y posterior análisis estadístico para de este modo garantizar la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS

Se seleccionaron 121 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no los de exclusión. Todos accedieron a participar en el estudio, no habiendo bajas por deseo expreso del paciente. Durante el seguimiento fueron baja por éxitus 11 pacientes.

1.1. VARIABLES INDIVIDUALES: características sociodemográficas

De los 121 pacientes incluidos en el estudio, 79 (65,3%) fueron varones y 42 (34,7%) mujeres. En la tabla 1 se muestra la edad de los pacientes en función del sexo.

EDAD	TOTAL	VARONES	MUJERES
Mediana (RIQ)	66 (57,7-73,5)	65 (55-70)	73 (62,7-75,2)
Mínimo	19	19	43
Máximo	79	79	79

Tabla 1. Mediana y rangos de edad de los pacientes incluidos en el estudio

De la totalidad de la muestra, 11 (9,1%) fallecieron durante la recogida de datos, de los cuales, 6 eran varones y 5 mujeres.

1.2. VARIABLES CLÍNICAS

1.2.1. GENERALIDADES

Respecto a la FEVI, 42 (34,7%) presentaban FEVI reducida, 23 (19%) moderadamente reducida y 52 (43%) preservada. La media de FEVI es $46,2 \pm 16,6\%$, siendo $42,5 \pm 16,2\%$ en varones y $53,2 \pm 15,2\%$ en mujeres.

En cuanto a la escala NYHA, 52 (43%) se encontraban en NYHA I, 40 (33,1%) en NYHA II, 26 (21,5%) en NYHA III y 3 (2,5%) en NYHA IV. En el gráfico 1 se representa el porcentaje de pacientes fallecidos en los distintos estadios NYHA.

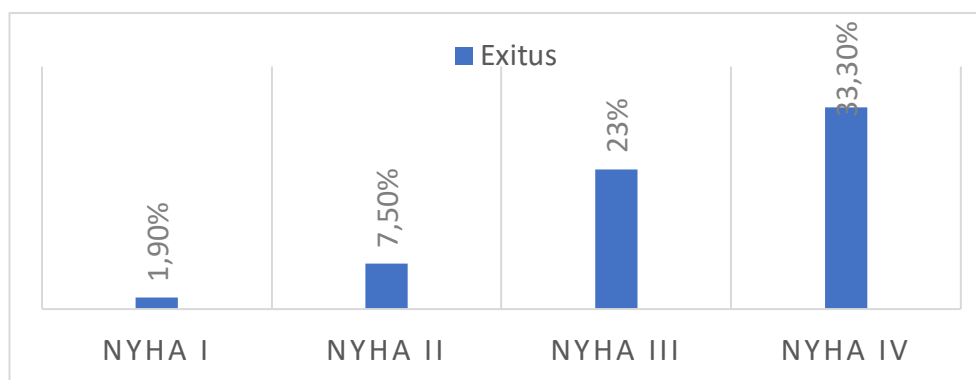


Gráfico 1. Relación entre escala NYHA y exitus

En relación a los FRCV; 79 (65,3%) presentaban hipertensión arterial, 73 (60,3%) dislipemia y 44 (36,4%) diabetes mellitus tipo 2 con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) media de $6,8 \pm 0,9\%$, siendo la mínima 5% y la máxima 9,2%. En la tabla 2 se representan los FRCV en función del sexo de los pacientes.

FACTORES DE RIESGO	n (121)	%	p-valor
HTA	79	65,3	0,301
Mujer (<i>n</i> =42)	30	71,4	
Varón (<i>n</i> =79)	49	62	
DISLIPEMIA	73	60,3	0,613
Mujer (<i>n</i> =42)	23	54,8	
Varón (<i>n</i> =79)	50	63,3	
DIABETES MELLITUS	44	36,4	0,361
Mujer (<i>n</i> =42)	14	33,3	
Varón (<i>n</i> =79)	30	38	
OBESIDAD	40	33,1	0,390
Mujer (<i>n</i> =42)	16	38,1	
Varón (<i>n</i> =79)	24	30,4	

Tabla 2. Comparación de los FRCV entre varones y mujeres

En la tabla 3 puede verse representado el IMC total, en aquellos con sobrepeso y obesidad en función del sexo.

IMC (kg/m ²)	Media $\pm$ DS	Mínimo	Máximo
TOTAL	28,3 $\pm$ 5,4	16,6	43,2
Mujer (<i>n</i> =42)	28,2 $\pm$ 6,2	17	43
Varón (<i>n</i> =79)	27,7 $\pm$ 5	16	41,2
SOBREPESO	27,4 $\pm$ 1,6	25	29,8
Mujer (<i>n</i> =42)	27,7 $\pm$ 7,6	25	29
Varón (<i>n</i> =79)	26,9 $\pm$ 1,5	25	29
OBESIDAD	34,6 $\pm$ 3,4	31	43
Mujer (<i>n</i> =42)	34,3 $\pm$ 4	30	43
Varón (<i>n</i> =79)	33,8 $\pm$ 3,3	30	41

Tabla 3. Descripción del IMC en población total, con sobrepeso y con obesidad en varones y mujeres.

En cuanto a su tratamiento habitual, 22 (18,1%) llevaba el tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca, compuesto por betabloqueantes, antagonista del receptor de mineralcorticoides, iSGLT2 y sacubitril-valsartán. El tratamiento farmacológico habitual de los pacientes incluidos en el estudio aparece representado en la tabla 4.

FÁRMACOS	n (121)	%
ANTIHIPERTENSIVOS	114	94,2
Betabloqueantes	94	77,7
Tratamiento deplectivo (diuréticos)	81	66,9
Antagonistas del receptor de mineralcorticoides	72	59,5
Sacubitril-valsartán	45	37,2
Antagonistas del calcio	26	21,4
IECA	20	16,5
ARA 2	19	15,7
ANTIDIABÉTICOS	34	28
iSGLT2	71	58,7
Insulina	21	17,4
Metformina	17	14
Inhibidores de DPP4	11	9,1
Análogos de GLP-1	9	7,4
Repaglinida	3	2,5
TRATAMIENTO DISLIPEMIA	79	65,2
Estatinas	72	59,5
Ezetimibe	31	25,6
Fibratos	7	5,8
Inhibidores de PCSK9	2	1,7

Tabla 4. Tratamiento farmacológico habitual de los pacientes incluidos en el estudio

Respecto a otros tratamientos, 71 (58,7%) estaban en tratamiento con inhibidores de bomba de protones, 38 (31,4%) en tratamiento antiagregante y 55 (45,5%) anticoagulante. Asimismo, 7 (5,8%) llevaba tratamiento con hierro, 33 (27,3%) vitamina D, 2 (1,6%) vitamina B12, 2 (1,6%) vitamina E, 8 (6,6%) potasio, 7 (5,7%) magnesio, 9 (7,4%) calcio y 1 (0,8%) ácido fólico. Por último, 36 (29,8%) llevaba tratamiento antidepresivo o ansiolítico.

Del total, 13 (10,7%) presentaba caquexia cardíaca; 6 varones y 7 mujeres. Entre los pacientes fallecidos, el 45,4% presentaban caquexia cardíaca ($p=0,002$).

1.2.2. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

El porcentaje de pérdida de peso fue $1,8 \pm 4,2\%$, con un mínimo de 0% y un máximo de 23,7% y el 15,7% presentaba pérdida de peso $\geq 5\%$. El tiempo en que se perdía el peso era de 4 (RIQ 2-6) meses. El gráfico 2 refleja el porcentaje de pérdida de peso en relación con la escala NYHA.

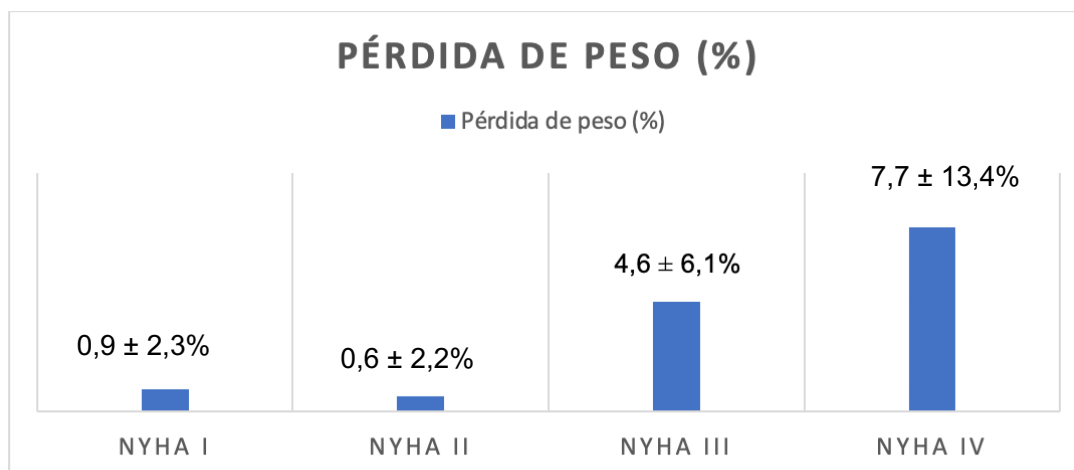


Gráfico 2. Relación entre el porcentaje de pérdida de peso y la escala NYHA

Entre los pacientes que habían fallecido la pérdida de peso era $6,9 \pm 8\%$ frente a $1,3 \pm 3,3\%$ de los que seguían vivos ($p=0,000$).

Respecto a la fuerza de agarre medida por dinamometría, en 45 (56,9%) varones se situaba por debajo del percentil 10 según tablas estandarizadas por edad y sexo mientras que 42 (61,9%) mujeres se situaban $<p10$.

En cuanto a la medida de pliegues y circunferencias, vemos a continuación, la distribución en percentiles (estandarizados por edad y sexo) de la circunferencia braquial (tabla 5), el perímetro muscular del brazo (tabla 6) y el pliegue tricipital (tabla 7).

	<p10	p10-p25	p25-p35	>p35
VARONES	6 (7,6%)	9 (11,4%)	35 (44,3%)	29 (36,7%)
MUJERES	3 (7,1%)	8 (19%)	10 (23,8%)	21 (50%)

Tabla 5. Medidas de circunferencia braquial.

	<p10	p10-p25	p25-p35	>p35
VARONES	18 (22,8%)	16 (20,3%)	13 (16,5%)	32 (40,5%)
MUJERES	8 (19%)	6 (14,3%)	7 (16,7%)	21 (50%)

Tabla 6. Medidas de perímetro muscular del brazo.

	<p10	p10-p15	p15-p25	p25-p85	>p85
VARONES	2 (2,5%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)	27 (34,2)	46 (58,2%)
MUJERES	6 (14,3%)	0 (0%)	1 (2,4%)	21 (50%)	14 (33,3%)

Tabla 7. Medidas del pliegue tricipital.

Respecto a la circunferencia de la pantorrilla, en varones, 8 (10,1%) presentaban ≤ 31 cm y 71 (89,9%) ≥ 32 cm. En cuanto a las mujeres, en 7 (16,7%) la CP era ≤ 31 cm y en 35 (83,3%) ≥ 32 cm.

1.2.3. MÉTODOS DE CRIBADO

El test de cribado MNA se realizó sobre 70 pacientes (aquellos >65 años), mientras que el MUST y VGS se realizó sobre toda la muestra. El gráfico 3 refleja los resultados de los diferentes test de cribado realizados por los pacientes.

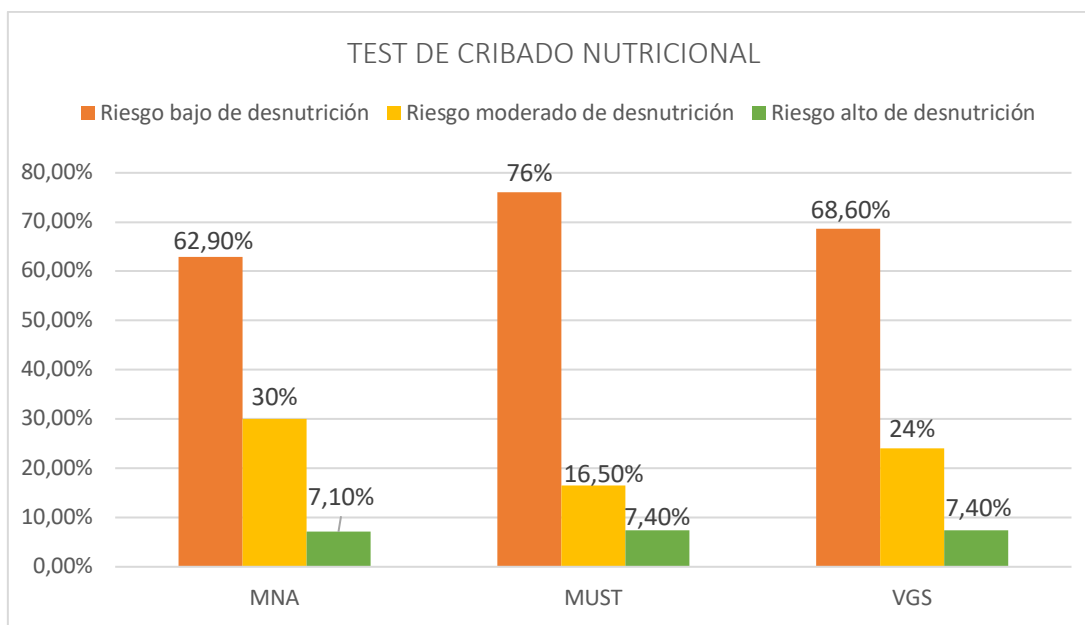


Gráfico 3. Resultado de los test de cribado MNA, MUST y VGS en la población de estudio

Entre los pacientes fallecidos, el 45,4% presentaban riesgo moderado-alto de desnutrición según MNA; 63,6% según MUST y 72,7% según VGS. Por otro lado, entre los pacientes con síntomas a bajos esfuerzos/en reposo (NYHA III-IV) el 48,27% presentaba riesgo moderado-alto de desnutrición según MNA y MUST y el 58,6% según VGS.

1.2.4. DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN

Según los criterios GLIM para el diagnóstico de desnutrición, 53 (43,8%) estaban normonutridos frente a 68 (56,2%) que presentaban desnutrición, siendo en 55 (87,3%) moderada y en 13 (20,6%) severa.

Respecto a los varones, 36 (45,5%) estaban normonutridos mientras que 43 (54,4%) estaban desnutridos siendo en 37 (86%) moderada y en 6 (14%) severa. En referencia a las mujeres, 17 (40,4%) no presentaban desnutrición frente a 25 (59,5%) con desnutrición, entre las cuales 18 (72%) presentaba desnutrición moderada y 7 (28%) severa, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ($p=0,308$).

1.2.5. CORRELACIÓN ENTRE LOS TEST DE CRIBADO Y DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN

En la tabla 8 podemos observar la comparación entre la desnutrición medida por el test MNA, MUST y VGS y la detectada mediante los criterios GLIM.

TEST DE CRIBADO		CRITERIOS GLIM			p-valor
		Normonutrición	Desnutrición	Desnutrición severa	
MNA	Normonutridos	25 (75,7%)	19 (65,5%)	0 (0%)	<0,001
	Riesgo moderado desnutrición	7 (21,2%)	10 (34,4%)	4 (50%)	
	Riesgo alto desnutrición	1 (3%)	0 (0%)	4 (50%)	
MUST	Normonutridos	47 (88,7%)	44 (80%)	1 (7,6%)	<0,001
	Riesgo moderado de desnutrición	8 (14,5%)	8 (14,5%)	6 (46,1%)	
	Riesgo alto de desnutrición	0 (0%)	3 (5,4%)	6 (46,1%)	
VGS	Normonutridos	43 (81,1%)	39 (70,9%)	1 (7,6%)	<0,001
	Riesgo moderado desnutrición	10 (18,8%)	14 (25,4%)	5 (38,4%)	
	Riesgo alto desnutrición	0 (0%)	2 (3,6%)	7 (53,8%)	

Tabla 8. Comparación entre desnutrición medida con test de cribado y criterios GLIM.

1.2.6. CRIBADO Y DIAGNÓSTICO DE SARCOPENIA

En cuanto a los test de cribado de sarcopenia, el test de cribado de sarcopenia SARC-F reveló que 91 (75,2%) presentaban baja probabilidad de sarcopenia y 30 (24,8%) alta probabilidad de sarcopenia. Al utilizar los criterios EGWSOP2 de sarcopenia, 81 (66,9%) no presentaba sarcopenia, 25 (20,7%) manifestaba sarcopenia confirmada y 15 (12,4%) sarcopenia grave. Entre los pacientes que no presentaban sarcopenia según criterios EGWSOP2, el 82,7% tenía baja probabilidad de sarcopenia según SARC-F frente al 17,2% con alta probabilidad de sarcopenia ($p=0,008$).

En las siguientes tablas (tabla 9 y tabla 10) se va a realizar una comparativa entre la circunferencia de la pantorrilla y el cribado/diagnóstico de desnutrición y sarcopenia.

Cribado/ diagnóstico	Grados de desnutrición/sarcopenia	CP ≤ 31cm	CP ≥ 32cm	p- valor
MNA	Riesgo bajo desnutrición	2 (6,8%)	27 (93,2%)	0,001*
	Riesgo moderado desnutrición	2 (20%)	8 (80%)	
	Riesgo alto desnutrición	2 (100%)	0 (0%)	
MUST	Riesgo bajo desnutrición	3 (4,9%)	58 (95,1%)	0,018*
	Riesgo moderado desnutrición	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
	Riesgo alto desnutrición	1 (25%)	3 (75%)	
VGS	Riesgo bajo desnutrición	0 (0%)	57 (100%)	0,000*
	Riesgo moderado desnutrición	6 (31,6%)	13 (68,4%)	
	Riesgo alto desnutrición	2 (66,6%)	1 (33,4%)	
Criterios GLIM	Normonutrición	2 (6,2%)	30 (93,8%)	0,631
	Desnutrición moderada	5 (13,2%)	33 (86,8%)	
	Desnutrición grave	1 (11,1%)	8 (88,9%)	
SARC-F	Baja probabilidad sarcopenia	3 (4,6%)	62 (95,4%)	0,004*
	Alta probabilidad sarcopenia	5 (35,7%)	9 (64,3%)	
Sarcopenia criterios EGWSOP2	No sarcopenia	5 (9,2%)	49 (90,8%)	0,617
	Sarcopenia confirmada	1 (7,1%)	13 (92,9%)	
	Sarcopenia grave	2 (18,1%)	9 (81,9%)	

Tabla 9. Análisis de la relación entre la CP y métodos de cribado en varones.

Cribado/ diagnóstico	Grados de desnutrición/sarcopenia	CP ≤ 31cm	CP ≥ 32cm	p- valor
MNA	Riesgo bajo desnutrición	1 (6,6%)	14 (93,7%)	0,035*
	Riesgo moderado desnutrición	5 (45,5%)	6 (54,5%)	
	Riesgo alto desnutrición	0 (0%)	3 (100%)	
MUST	Riesgo bajo desnutrición	2 (6,4%)	29 (93,6%)	0,006*
	Riesgo moderado desnutrición	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
	Riesgo alto desnutrición	3 (60%)	2 (40%)	
VGS	Riesgo bajo desnutrición	1 (3,8%)	25 (96,2%)	0,010*
	Riesgo moderado desnutrición	3 (30%)	7 (70%)	
	Riesgo alto desnutrición	3 (50%)	3 (50%)	
Criterios GLIM	Normonutrición	4 (19%)	17 (81%)	0,748
	Desnutrición moderada	2 (11,8%)	15 (88,2%)	
	Desnutrición grave	1 (25%)	3 (75%)	
SARC-F	Baja probabilidad sarcopenia	5 (19,2%)	21 (80,8%)	0,570
	Alta probabilidad sarcopenia	2 (12,5%)	14 (87,5%)	
Sarcopenia criterios EGWSOP2	No sarcopenia	3 (11,1%)	24 (88,9%)	0,429
	Sarcopenia confirmada	3 (27,3%)	8 (72,7%)	
	Sarcopenia grave	1 (25%)	3 (75%)	

Tabla 10. Análisis de la relación entre la CP y métodos de cribado en mujeres.

1.2.7. VALORACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD

Por último, respecto a la valoración funcional (test SPPB), 51 (42,1%) pacientes eran autónomos, 49 (40,5%) prefrágiles, 16 (13,2%) frágiles y 5 (4,1%) discapacitados. En la tabla 11 se puede ver una comparación entre el test SPPB y el SARC-F.

SPPB	SARC-F		p-valor
	Baja probabilidad sarcopenia	Alta probabilidad sarcopenia	
Autónomos (n=51)	48 (94,1%)	3 (5,9%)	0,000*
Prefrágiles (n=49)	37 (75,5%)	12 (24,5%)	
Frágiles (n=16)	6 (37,5%)	10 (62,5%)	
Discapacitados (n=5)	0 (0%)	5 (100%)	

Tabla 11. Relación entre el test SPPB y el cribado de sarcopenia medido con el test SARC-F

1.3. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

1.3.1. BIOIMPEDANCIOMETRÍA

Las mediciones obtenidas mediante bioimpedanciometría vectorial en varones se encuentran presentadas en la tabla 12.

	Media $\pm$ DS	Mínimo	Máximo
Agua corporal total (L)	42 $\pm$ 9	25,6	64,4
Agua extracelular (L)	19,6 $\pm$ 3,9	10	31,6
Agua intracelular (L)	23,2 $\pm$ 4,6	9,6	36,1
Relación de agua extracelular	0,4 $\pm$ 0	0,3	0,6
Resistencia (Ohm)	535,2 $\pm$ 88,2	366,3	871,1
Reactancia (Ohm)	49,2 $\pm$ 11	28	75,3
Ángulo de fase (°)	5,1 $\pm$ 1	3,2	7,2
Masa magra (kg)	49,4 $\pm$ 14,6	23,3	80,9
Índice de masa libre de grasa (kg/m²)	19,2 $\pm$ 2,5	11,9	27,3
Índice de masa musculoesquelética (kg/m²)	8,8 $\pm$ 1,2	5,8	12,5
Masa grasa (kg)	24,2 $\pm$ 9,2	6,1	51,6
Masa grasa (%)	28,9 $\pm$ 7,9	9,5	47
Masa celular (BCM) (kg)	31,6 $\pm$ 7	12,6	51,8
Índice de masa musculoesquelética apendicular (ASMM) (kg)	22,6 $\pm$ 3,5	12,5	32,4
Hidratación (%)	73,7 $\pm$ 1,9	69,1	83,4

Tabla 12. Descripción de variables de bioimpedanciometría en varones.

En varones, se observa una correlación positiva (0,521) entre ángulo de fase y masa celular (BCM) por lo que, a mayor BCM, mayor ángulo de fase ($p<0,01$), en el gráfico 4 podemos observar el gráfico de dispersión de ambas variables.

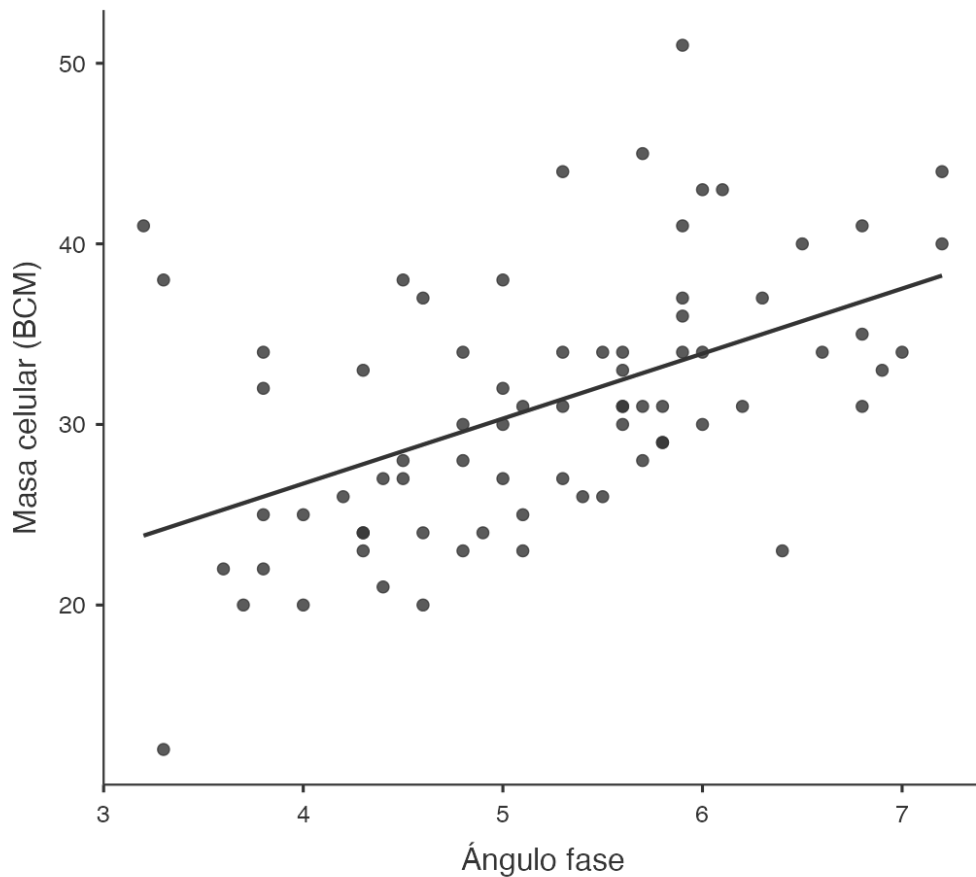


Gráfico 4. Gráfico de dispersión entre BCM y AF en varones

En cuanto al porcentaje de grasa corporal es similar entre aquellos que presentan ($28,1 \pm 9,5\%$) y no presentan ($28,6 \pm 5,2\%$) sobrepeso ($p=0,77$). Sin embargo, sí que encontramos diferencias entre los pacientes sin obesidad ($25,5 \pm 7,1\%$) frente a aquellos con obesidad ($34 \pm 5,6\%$) ($p<0,001$).

En la tabla 13, podemos observar las medidas obtenidas de bioimpedanciometría vectorial en las mujeres.

	Media $\pm$ DS	Mínimo	Máximo
Agua corporal total (L)	30,7 $\pm$ 4,4	22,9	42,3
Agua extracelular (L)	14,7 $\pm$ 3,2	8,9	26,7
Agua intracelular (L)	15,9 $\pm$ 3,2	10,3	25,2
Relación de agua extracelular	0,477 $\pm$ 0,07	0,376	0,631
Resistencia (Ohm)	620,3 $\pm$ 98,6	362	788
Reactancia (Ohm)	52,6 $\pm$ 12,7	20,6	84,7
Ángulo de fase (°)	4,7 $\pm$ 0,8	2,9	6,4
Masa magra (kg)	35,1 $\pm$ 9,5	16,5	48,2
Índice de masa libre de grasa (kg/m²)	16,7 $\pm$ 2,9	8,1	21,4
Índice de masa musculoesquelética (kg/m²)	6,7 $\pm$ 1,1	5	10,9
Masa grasa (kg)	26,2 $\pm$ 11,3	5,4	50,4
Masa grasa (%)	36,9 $\pm$ 10,3	13,2	51,1
Masa celular (BCM) (kg)	21,8 $\pm$ 4,9	13,8	36,1
Índice de masa musculoesquelética apendicular (ASMM) (kg)	14,6 $\pm$ 2,4	10	20,6
Hidratación (%)	73,6 $\pm$ 2,8	66,6	89

Tabla 13. Descripción de variables de bioimpedanciometría en mujeres.

Respecto al porcentaje de grasa corporal, existen diferencias entre aquellas pacientes sin sobrepeso (33,3 $\pm$ 12%) y con sobrepeso (40,8 $\pm$ 5,4%) ($p=0,025$). Del mismo modo, encontramos diferencias en cuanto a las pacientes sin obesidad (33,5 $\pm$ 10,7%) frente a aquellas con obesidad (42 $\pm$ 7,5%) ($p=0,013$).

En cuanto al sexo, observamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al ángulo de fase ($p=0,018$), agua corporal total ($p<0,001$), agua extracelular ($p<0,001$), agua intracelular ($p<0,001$), porcentaje de grasa corporal ($p<0,001$), BCM ($p<0,001$) y ASMM ($p<0,001$).

1.3.2. ECOGRAFÍA NUTRICIONAL®

Tal y como se ha comentado en la sección de “Material y métodos”, se realizó ecografía nutricional® en la pared abdominal y el músculo recto anterior del cuádriceps. A continuación, se recogen los resultados obtenidos.

a) Pared abdominal

En varones, la localización medida como la mitad de la distancia entre la apófisis xifoides y el ombligo era $10 \pm 2,2$ cm, siendo el mínimo 4 cm y el máximo 16 cm. En mujeres, era $9,2 \pm 2$ cm siendo el mínimo 4,5 cm y el máximo 12 cm.

Respecto al tejido adiposo total era de 15,5 (9,9-23,5) mm en varones y 20,1 (13,1-27) mm en mujeres. El gráfico 5 muestra la distribución del tejido adiposo total en varones y mujeres.

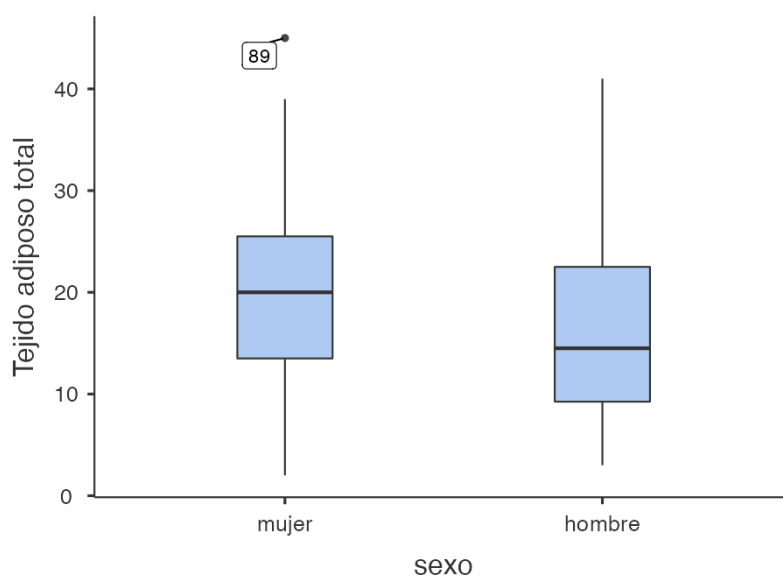


Gráfico 5. Diagrama de caja y bigotes del tejido adiposo total en varones y mujeres.

En cuanto al tejido adiposo superficial era 6,7 (4,2-9,2) mm en varones y 9 (5,2-14,7) mm en mujeres (gráfico 6).

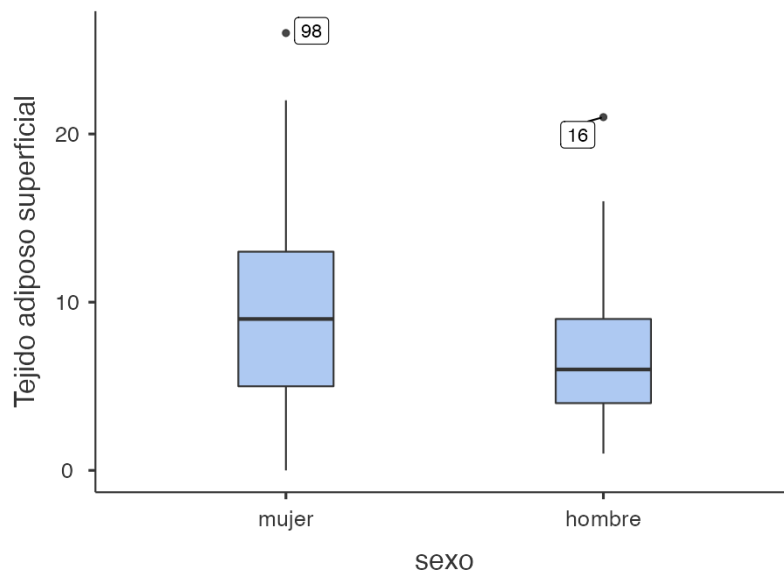


Gráfico 6. Diagrama de caja y bigotes del tejido adiposo superficial en varones y mujeres.

Por último, respecto al tejido adiposo preperitoneal, era de 4,9 (3,4-7,9) mm en varones y 5 (3,4-5,9) mm en mujeres. Podemos ver su distribución en varones y mujeres en el gráfico 7.

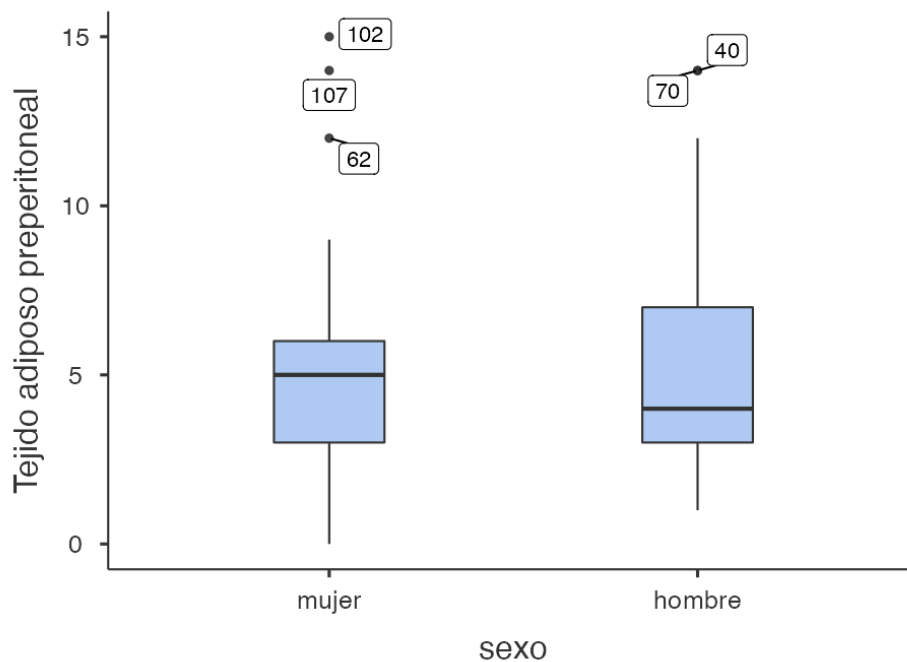


Gráfico 7. Diagrama de caja y bigotes del tejido adiposo preperitoneal en varones y mujeres.

En mujeres, existe una correlación negativa (-0,367) entre el AF y el tejido adiposo preperitoneal, de forma que cuando disminuye el tejido adiposo preperitoneal aumenta el AF ($p=0,065$).

b) Músculo recto anterior del cuádriceps

La localización de medida (un tercio de la distancia entre la rótula y la cresta ilíaca) en varones era $16,8 \pm 1,7$ cm siendo el mínimo 13 cm y el máximo 21 cm. En mujeres, la localización era $16,3 \pm 1,4$ cm, siendo el mínimo 13,5 cm y el máximo 19,3 cm.

En varones, el área era de $2,4 \pm 1,5$ cm², el eje X $32,1$ (27,2-35,5) mm y el eje Y 9 (7-12,8) mm. En cuanto al tejido adiposo, presentaban $5,5$ (3,8-7,6) mm. Existe una correlación positiva (0,415) entre el AF y el área muscular, de forma que cuando aumenta el área muscular, aumenta el AF ($p<0,001$).

Por otro lado, las mujeres, presentaban área de $1,9 \pm 1,1$ cm², eje X $30,6$ (24,7-33,9) mm, eje Y 9 (7-11) mm y tejido adiposo $11,6$ (8,1-17,4) mm. El área muscular presenta una correlación de 0,345 con la masa celular (BCM) medida por BIA ($p=0,084$).

Asimismo, hemos calculado el porcentaje de contracción del músculo cuádriceps, entendido como el aumento del eje Y en contracción respecto al eje Y en reposo. Los varones presentaban contracción de $10,1$ (-9,7,27) % y las mujeres 0 (-12,1,14,2) %. En la tabla 14 podemos ver representado el porcentaje de contracción en los pacientes con bajo/alto riesgo de sarcopenia y normonutridos/desnutrídos.

	Parámetros nutricionales		Mediana (RIQ) %	p-valor
Varones	Sarcopenia (SARC-F)	Bajo riesgo	11,1 (-10, 30,7)	0,434
		Alto riesgo	0 (-7,6,12,5)	
	Criterios GLIM	Normonutrición	9 (-10,25)	0,875
		Desnutrición	11,7 (-7,6,28,5)	
Mujeres	Sarcopenia (SARC-F)	Bajo riesgo	0 (-11,6,14,2)	0,965
		Alto riesgo	0 (0 (-12,5,13,9)	
	Criterios GLIM	Normonutrición	7,6 (-8,3,18,1)	0,215
		Desnutrición	0 (-16,14)	

Tabla 14. Porcentaje de contracción del músculo cuádriceps respecto a sarcopenia y desnutrición.

Del mismo modo, hemos comprobado la contracción del músculo cuádriceps utilizando como puntos de corte 15%, 20% y 30%. En la tabla 15 pueden verse representados los diferentes puntos de corte en relación con el riesgo de sarcopenia medido con el test SARC-F en la población a estudio.

		Bajo riesgo de sarcopenia (SARC-F)	Alto riesgo de sarcopenia (SARC-F)	p-valor
Contracción >15%	Sí (n=38)	33 (86,8%)	5 (13,1%)	0,045
	No (n=51)	35 (68,6%)	16 (31,3%)	
Contracción >20%	Sí (n=33)	29 (87,8%)	4 (12,1%)	0,050
	No (n=56)	39 (69,6%)	17 (30,3%)	
Contracción >30%	Sí (n=21)	20 (95,2%)	1 (4,7%)	0,020
	No (n=68)	48 (70,5%)	20 (29,4%)	

Tabla 15. Sarcopenia según SARC-F respecto a la contracción del músculo cuádriceps.

En las tablas 16 y 17 hemos relacionado los diferentes puntos de corte con el riesgo de sarcopenia medido con el test SARC-F en varones y mujeres, respectivamente.

		Bajo riesgo de sarcopenia (SARC-F)	Alto riesgo de sarcopenia (SARC-F)	p-valor
Contracción >15%	Sí (n=28)	26 (92,8%)	2 (7,1%)	0,135
	No (n=34)	27 (79,4%)	7 (20,5%)	
Contracción >20%	Sí (n=28)	26 (92,8%)	2 (7,1%)	0,135
	No (n=34)	27 (79,4%)	7 (20,5%)	
Contracción >30%	Sí (n=18)	18 (100%)	0 (0%)	0,038
	No (n=44)	35 (79,5%)	9 (20,4%)	

Tabla 16. Sarcopenia según SARC-F respecto a la contracción del músculo cuádriceps en varones.

		Bajo riesgo de sarcopenia (SARC-F)	Alto riesgo de sarcopenia (SARC-F)	p-valor
Contracción >15%	Sí (n=10)	7 (70%)	3 (30%)	0,247
	No (n=17)	8 (47,1%)	9 (52,9%)	
Contracción >20%	Sí (n=5)	3 (60%)	2 (40%)	0,825
	No (n=22)	12 (54,5%)	10 (45,4%)	
Contracción >30%	Sí (n=3)	2 (66,6%)	1 (33,3%)	0,681
	No (n=24)	13 (54,1%)	11 (45,8%)	

Tabla 17. Sarcopenia según SARC-F respecto a la contracción del músculo cuádriceps en mujeres.

1.3.3. VARIABLES ANÁLISIS SANGUÍNEO

Las características de las variables obtenidas del análisis sanguíneo incluidas en el estudio se recogen en la tabla 18.

	Mediana (RIQ)	Límites laboratorio	Mínimo	Máximo
Albúmina (g/dL)	4,3 (3,8-4,6)	3,8-5,4	2,3	5,2
Prealbúmina (mg/dL)	27 (23-31)	16-38	12	47
Proteína C reactiva (mg/L)	2,5 (1,2-5,3)	<1	0,4	198,8
Cociente PCR/albúmina	0,6 (0,2-1,3)	-	0,08	79,5
Colesterol total (mg/dL)	150 (116,7-187)	<200	76	311
Linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,7 (1,1-2,1)	1,5-7	0,22	3,82
Vitamina D (ng/mL)	19,1 (12,3-25,2)	>30	8,1	55,7
Vitamina A (mmol/L)	69 (59,5-93)	42-68	10	139
Vitamina E (mmol/L)	13,6 (11-15,9)	5,5-18	4,3	22,1
Hierro ($\mu\text{g/dl}$)	82 (58-114,5)	50-170	25	229

Tabla 18. Descripción de variables de análisis sanguíneo en la población de la muestra

1.4. VARIABLES DE CALIDAD DE VIDA

1.4.1. CUESTIONARIO SF-36

En la tabla 19 se ve representado los resultados de las diferentes esferas del cuestionario SF-36. La puntuación va de 0, peor calidad de vida a 100, mejor calidad de vida.

	Función física	Rol físico	Rol Emocional	Dolor	Salud General	Vitalidad	Función Social	Salud Mental
Mediana	65	40	100	60	40	45	87	68
RIQ	35-86,3	0-100	0-100	30-80	30-58,8	30-65	50-100	48-83

Tabla 19. Descripción de resultados de cuestionario SF-36.

En relación al impacto de la sarcopenia medida con el test SARC-F y la gravedad de la IC evaluada según la escala NYHA, se observa una relación significativa que podemos ver reflejada en las tablas 20 y 21.

	Riesgo bajo de sarcopenia (SARC-F <4)	Riesgo alto de sarcopenia (SARC-F ≥ 4)	p-valor
Función física	66,8 ± 25,9	30,8 ± 23,7	<0,001
Rol físico	50,9 ± 45,9	31,8 ± 44,3	0,092
Rol emocional	70 ± 41,5	45,4 ± 46,5	0,028
Dolor	62,1 ± 29,1	37,8 ± 27,5	0,002
Salud general	51,7 ± 24	33,5 ± 16,9	<0,001
Vitalidad	51,7 ± 24	33,5 ± 16,9	0,001
Función social	78,4 ± 25,7	54,8 ± 30,3	0,001
Salud mental	68,6 ± 19,9	52,4 ± 21,3	0,004

Tabla 20. Relación entre calidad de vida medida con el test SF-36 y sarcopenia según SARC-F.

	NYHA I-II	NYHA III-IV	p-valor
Función física	69,8 ± 23,6	25,6 ± 18,5	<0,001
Rol físico	54,3 ± 45,9	21,6 ± 37,2	0,003
Rol emocional	73,3 ± 39,7	36,3 ± 44,7	<0,001
Dolor	63,1 ± 29	36,6 ± 25,5	<0,001
Salud general	48,2 ± 20,7	30,5 ± 12	<0,001
Vitalidad	53,4 ± 22,7	29,1 ± 16,9	<0,001
Función social	78,5 ± 26,7	56,6 ± 27,4	<0,001
Salud mental	71,3 ± 17,8	44,4 ± 18,2	<0,001

Tabla 21. Relación entre calidad de vida medida con el test SF-36 y la escala NYHA

1.4.2. TEST DE CALIDAD DE VIDA MINNESOTA

A diferencia del test SF-36, en cuanto al test de calidad de vida Minnesota, a mayor puntuación, peor calidad de vida. En cuanto a la salud en general la puntuación de la población de la muestra es 35 (16,5-59), en la esfera física 15 (5,5-25,5) y en la emocional 7 (2-15). En las tablas 22 y 23 puede verse la relación entre las puntuaciones obtenidas con la sarcopenia medida con el test SARC-F y la escala NYHA.

	Riesgo bajo de sarcopenia (SARC-F <4)	Riesgo alto de sarcopenia (SARC-F ≥ 4)	p-valor
General	34,6 ± 25,2	52 ± 25,1	0,008
Esfera física	13,9 ± 10,7	238 ± 10,6	<0,001
Esfera emocional	7,8 ± 7	13,2 ± 7,2	0,005

Tabla 22. Relación entre calidad de vida medida con el test Minnesota y sarcopenia según SARC-F.

	NYHA I-II	NYHA III-IV	p-valor
General	31 ± 22,7	63 ± 21,5	<0,001
Esfera física	12,5 ± 9,6	27,6 ± 8,9	<0,001
Esfera emocional	7,2 ± 6,3	15,1 ± 7,7	<0,001

Tabla 23. Relación entre calidad de vida medida con el test Minnesota y la escala NYHA.

2. RESULTADOS ANALÍTICOS

2.1. RELACIÓN ENTRE LA ESCALA NYHA Y PARÁMETROS NUTRICIONALES

Con intención de estudiar la relación entre distintos parámetros nutricionales y la gravedad de IC según la escala NYHA se ha dividido la escala NYHA en poco sintomáticos (NYHA I y II) y muy sintomáticos (NYHA III y IV).

Como variables clínicas se han analizado los criterios GLIM y como antropométricas, la circunferencia de la pantorrilla. En cuanto a la bioimpedanciometría, se ha analizado el ángulo de fase, FFMI, IMME y porcentaje de grasa corporal y en lo que respecta a la ecografía; en el músculo recto anterior del cuádriceps el eje Y y en el abdomen el tejido adiposo preperitoneal. Finalmente, se ha incluido en el análisis la albúmina como biomarcador.

2.1.1. ANÁLISIS EN VARONES

De los 79 varones incluidos en el estudio, 65 (82,2%) presentaban NYHA I y II y 14 (17,7%) NYHA III y IV. Para estudiar la relación entre distintos parámetros nutricionales y la escala NYHA en varones se realizó un modelo de regresión logística (tabla 24) que aporta resultados válidos ya que alcanza la significación estadística ($p < 0,001$).

	Coeficientes	OR	IC 95%	p-valor
Circunferencia de la pantorrilla (cm)	0,0061	1	(-0,1406, 0,1490)	0,9322
Desnutrición según criterios GLIM	0,3618	1,4	(-0,8898, 1,6377)	0,5704
Desnutrición severa según criterios GLIM	3,7728	43,5	(1,3143, 8,1395)	0,0134*
Ángulo de fase (°)	0,1899	1,2	(-0,5257, 0,9353)	0,6051
FFMI (kg/m ²)	0,0641	1	(-0,3503, 0,5190)	0,7686
IMME (kg/m ²)	0,0164	1	(-0,7866, 0,8388)	0,9677
Grasa corporal (%)	0,0173	1	(-0,0570, 0,0949)	0,6460
Eje Y (mm)	- 0,0887	0,9	(0,3333, 0,0676)	0,4098
Tejido adiposo preperitoneal (mm)	- 0,3020	0,7	(-0,6656, -0,0159)	0,0647
Albúmina (g/dL)	- 1,7949	0,1	(-3,6520, -0,1620)	0,0423*

Tabla 24. Modelo de regresión de la variable NYHA respecto a variables nutricionales en varones.

A continuación, se realizó otro modelo de regresión utilizando únicamente las variables significativas (desnutrición severa según criterios GLIM y albúmina) y las marginalmente significativas (tejido adiposo preperitoneal). Podemos ver los resultados en la tabla 25.

	Coeficientes	OR	IC 95%	p-valor
Desnutrición severa según criterios GLIM	3,7507	42,5	(1,4410, 8,0622)	0,0108*
Tejido adiposo preperitoneal (mm)	- 0,2922	0,7	(-0,6102, 0,0422)	0,0412*
Albúmina (g/dL)	- 1,5214	0,2	(2,9887, -0,2258)	0,0293*

Tabla 25. Modelo de regresión de la variable NYHA respecto a las variables albúmina, desnutrición severa según criterios GLIM y tejido adiposo preperitoneal en varones.

En varones, en el grupo de pacientes NYHA I y II, el 1,5% presentaba desnutrición grave según criterios GLIM y la albúmina era de $4,2 \pm 0,4$ mientras que en el grupo NYHA III y IV, el 35,7% presentaba desnutrición grave y la albúmina era $3,9 \pm 0,5$. Los gráficos 8 y 9 representan la relación entre la escala NYHA con la desnutrición severa por criterios GLIM y los niveles de albúmina.

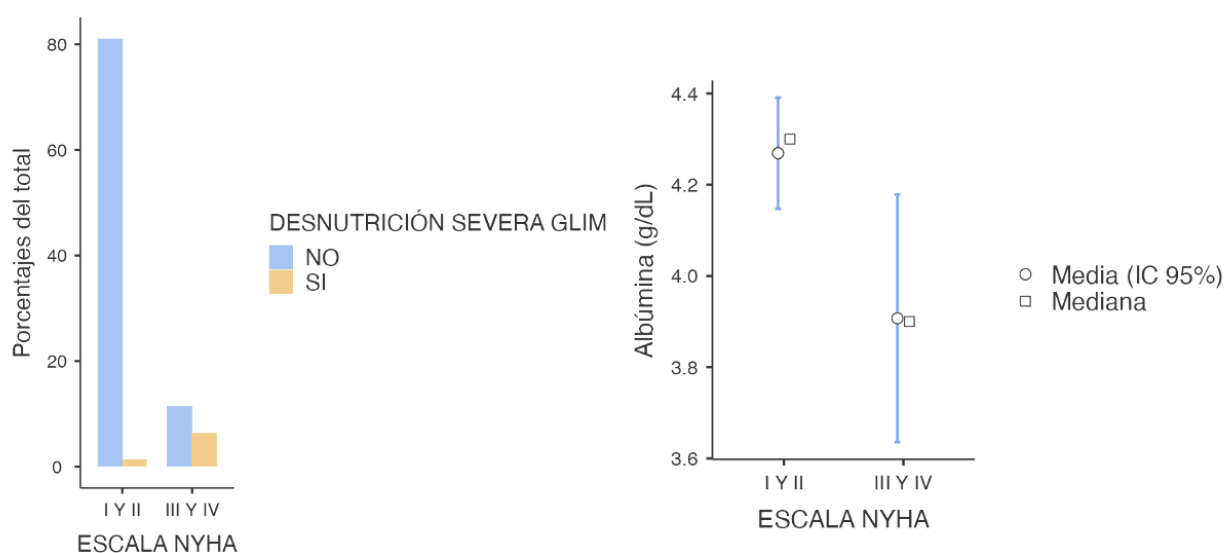


Gráfico 8 y 9. Representación de desnutrición severa (criterios GLIM) y albúmina en función del estadio NYHA en varones.

2.1.2. ANÁLISIS EN MUJERES

De las 42 mujeres incluidas en el estudio, 27 (64,2%) presentaban NYHA I y II y 15 (35,8%) NYHA III y IV. Para estudiar la relación entre distintos parámetros nutricionales y la escala NYHA en mujeres se realizó un modelo de regresión logística (tabla 26) que aporta resultados válidos ya que alcanza significación estadística ($p < 0,001$).

	Coeficientes	OR	IC 95%	p-valor
Circunferencia de la pantorrilla (cm)	-0,0944	0,9	(-0,3152, 0,0921)	0,3387
Desnutrición según criterios GLIM	0,6115	1,8	(-1,5395, 2,9287)	0,5826
Desnutrición severa según criterios GLIM	3,3571	28,7	(-0,6018, 8,6118)	0,1416
Ángulo de fase (°)	-1,1715	0,3	(-2,5253, 0,0852)	0,0531
FFMI (kg/m ²)	0,2938	1,3	(-0,2803, 0,8907)	0,2914
IMME (kg/m ²)	0,1317	1,1	(-1,1907, 1,5911)	0,8494
Grasa corporal (%)	0,1084	1,1	(-0,0137, 0,2889)	0,1424
Eje Y muscular (mm)	0,1659	1,1	(-0,2698, 0,6614)	0,4685
Tejido adiposo preperitoneal (mm)	-0,1361	0,8	(-0,4951, 0,1701)	0,4123
Albúmina (g/dL)	-1,3029	0,2	(-3,0774, 0,1184)	0,0982

Tabla 26. Modelo de regresión de la variable NYHA respecto a variables nutricionales en mujeres

Seguidamente, se ha realizado otro modelo de regresión utilizando únicamente las variables marginalmente significativas (ángulo de fase y albúmina) respecto a la variable NYHA, puede verse en la tabla 27.

	Coeficientes	OR	IC 95%	p-valor
Ángulo de fase (°)	-0,9124	0,4	(-1,9306, 0,0903)	0,0461*
Albúmina (g/dL)	-0,9093	0,4	(-2,2768, 0,2240)	0,1399

Tabla 27. Modelo de regresión de la variable NYHA y las variables albúmina y ángulo de fase en mujeres.

En el gráfico 10 se refleja la relación entre el AF y la escala NYHA, en mujeres, las pacientes que presentaban estadios NYHA I y II tenían AF de $4,8 \pm 0,7$ frente a $4,2 \pm 0,9$ de aquellas que se encontraban en NYHA III y IV.

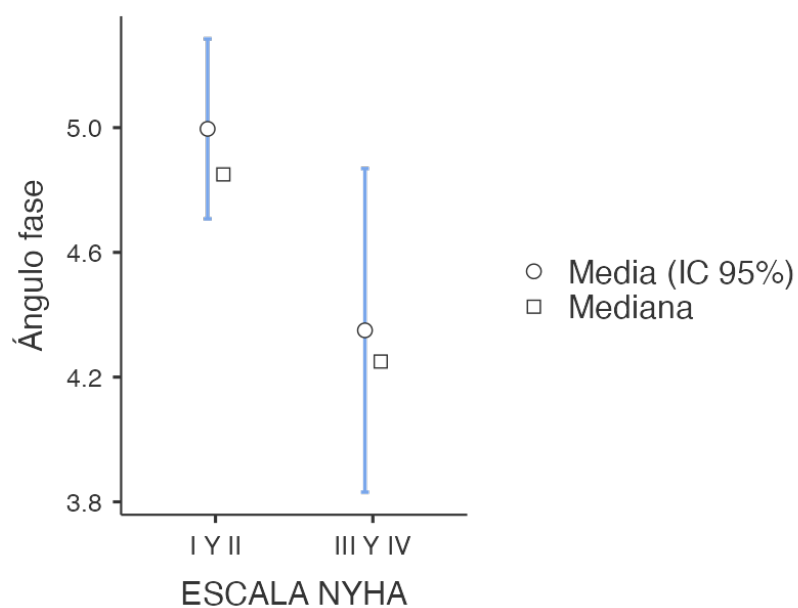


Gráfico 10. Relación entre AF y escala NYHA en mujeres.

2.2. RELACIÓN ENTRE EXITUS Y PARÁMETROS NUTRICIONALES

En este análisis, como variables clínicas se han analizado la caquexia cardíaca, los criterios GLIM para desnutrición y los criterios EGWSOP2 para sarcopenia. En cuanto a la bioimpedanciometría, se ha incluido el ángulo de fase, FFMI e IMME y en lo que respecta a la ecografía; en el músculo recto anterior del cuádriceps el eje Y y en abdomen el tejido adiposo preperitoneal.

2.2.1. ANÁLISIS EN VARONES

Entre los 79 varones incluidos en el estudio, 6 habían fallecido. Para estudiar la relación con el exitus, se realizó un modelo de regresión logística (tabla 28) con resultados válidos ($p < 0,001$).

	Coeficientes	OR	IC 95%	p-valor
Caquexia cardíaca (sí)	1,7557	5,7	(-1,9158, 5,6313)	0,3255
Desnutrición según criterios GLIM	-0,1210	0,8	(-1,5314, 1,2864)	0,8645
Desnutrición severa según criterios GLIM	3,6796	39,3	(1,4683, 6,9752)	0,0054*
Sarcopenia según criterios EGWSOP	-2,4844	0	(-6,3254, 0,0606)	0,1090
Sarcopenia severa según criterios EWGSOP	-2,0979	0,1	(-7,9280, 1,6589)	0,3807
Ángulo de fase (°)	0,4191	1,5	(-0,5272, 1,4686)	0,4022
FFMI (kg/m ²)	0,3801	1,4	(-0,1719, 1,0118)	0,1900
IMME (kg/m²)	-1,5882	0,2	(-2,7993, -0,5836)	0,0040*

Tabla 28. Modelo de regresión de la variable exitus y parámetros nutricionales en varones.

Tras lo cual, se ha realizado un modelo final con las variables significativas, puede verse en la tabla 29.

	Coeficientes	OR	IC 95%	p-valor
Desnutrición según criterios GLIM	-0,6097	0,5	(-1,8668, 0,5956)	0,3261
Desnutrición severa según criterios GLIM	2,9234	18,6	(1,2655, 5,2273)	0,0024*
IMME (kg/m²)	-0,9458	0,3	(-1,7024, -0,3287)	0,0066*

Tabla 29. Modelo de regresión de la variable exitus y las variables desnutrición severa según criterios GLIM e IMME en varones.

Entre los pacientes que habían fallecido, el 3,8% no presentaba desnutrición severa y ninguno presentaba IMME dentro de la normalidad ($>10,76 \text{ kg/m}^2$). Entre los que seguían vivos, el 88,6% no presentaba desnutrición severa y el 10,8% presentaban IMME dentro de la normalidad.

2.2.2. ANÁLISIS EN MUJERES

Entre las 42 mujeres incluidas en el estudio, 7 habían fallecido. Para estudiar la relación con el exitus, también se realizó un modelo de regresión logística (tabla 30) que aporta resultados válidos ($p < 0,001$).

	Coeficientes	OR	IC 95%	P-valor
Caquexia cardíaca (sí)	4,8868	132,5	(0,8864, 13,3707)	0,0899
Desnutrición según criterios GLIM	-3,4348	0	(-11,3161, -0,0453)	0,1698
Desnutrición severa según criterios GLIM	-6,1139	0	(-21,5806, 0,7141)	0,2407
Sarcopenia según criterios EGWSOP	1,2363	3,4	(-3,1078, 8,5193)	0,6320
Sarcopenia severa según criterios EWGSOP	1,2876	3,6	(-2,6677, 8,1761)	0,5900
Ángulo de fase ($^{\circ}$)	-0,1805	0,8	(-1,3383, 0,9337)	0,7482
FFMI (kg/m^2)	-0,4148	0,6	(-1,2504, 0,1608)	0,2256
IMME (kg/m^2)	-0,2924	0,7	(-2,0388, 1,1708)	0,7120

Tabla 30. Modelo de regresión de la variable exitus y parámetros nutricionales en mujeres.

Al igual que en los anteriores análisis, se ha realizado un modelo final con la variable marginalmente significativa de caquexia cardíaca. Entre las pacientes que habían fallecido, el 33,3% no presentaba caquexia cardíaca frente al 66,6% que sí que la presentaba ($p=0,003$), puede verse representado en el gráfico 11.

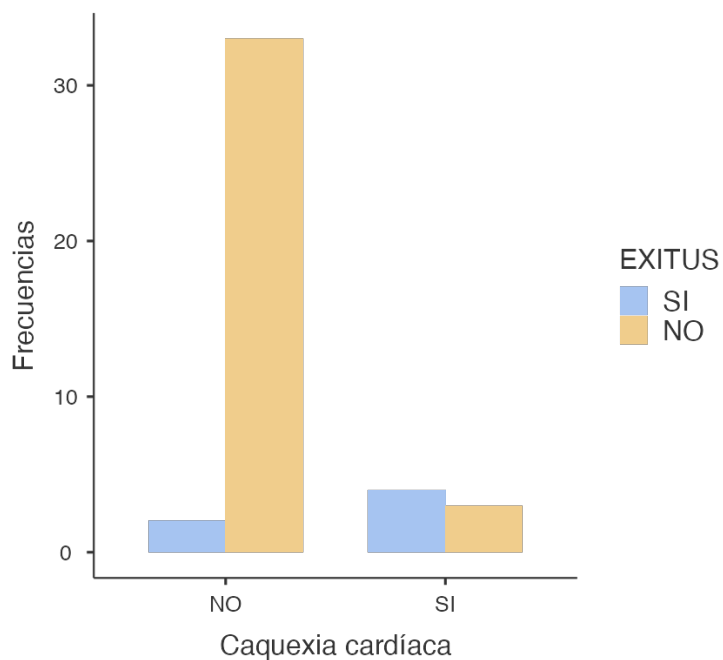


Gráfico 11. Relación entre caquexia cardíaca y exitus en mujeres.

2.3. RELACIÓN ENTRE DIABETES Y PARÁMETROS NUTRICIONALES

En cuanto a la DM, 3,8% de pacientes sin DM presentaban caquexia cardíaca frente a 20,4% entre los pacientes con DM ($p=0,003$). El porcentaje de pérdida de peso de no DM/DM era de $1,1 \pm 3,5 \%$ vs. $3 \pm 5,2\%$ ($p=0,009$).

Entre los pacientes que llevaban tratamiento con iSGLT2, el 47,9% presentaban diabetes y el 52,1% no presentaba diabetes. En la tabla 31 podemos ver la relación del uso de iSGLT2 con distintos parámetros antropométricos y nutricionales.

	iSGLT2 sí	iSGLT2 no	p-valor
CP $\leq$ 31 cm (n=15)	10 (66,7%)	5 (33,3%)	0,502
Dinamometría $<p10$ (n=71)	43 (60,6%)	28 (39,4%)	0,616
Caquexia cardíaca (n=13)	5 (38,5%)	8 (61,5%)	0,825
Desnutrición grave según criterios GLIM (n=13)	4 (30,8%)	9 (69,2%)	0,292

Tabla 31. Relación de iSGLT2 con parámetros nutricionales

Asimismo, se ha realizado regresión logística en este grupo de pacientes. En este análisis, como variables clínicas se han incluido en el modelo la presencia de caquexia cardíaca y los criterios GLIM. Como variables antropométricas, la dinamometría y la circunferencia de la pantorrilla. De la bioimpedanciometría, se ha incluido el ángulo de fase, FFMI e IMME y en relación a la ecografía; en el músculo recto anterior del cuádriceps el eje Y y en el abdomen el tejido adiposo preperitoneal.

2.3.1. ANÁLISIS EN VARONES

De los 79 varones incluidos en el estudio, 30 (37,9%) presentaban diabetes. Se ha realizado un modelo de regresión logística (tabla 32) para estudiar la relación entre diabetes y parámetros nutricionales. El modelo aporta resultados válidos ya que alcanza la significación estadística ($p < 0,001$).

	Coeficientes	OR	IC 95%	p-valor
Caquexia cardíaca (sí)	1,2761	3,5	(-1,0695, 4,0688)	0,3049
Dinamometría (kg)	0,0305	1	(-0,0122, 0,0767)	0,1736
Circunferencia de la pantorrilla (cm)	-0,1507	0,8	(-0,3334, 0,0014)	0,0735
Desnutrición según criterios GLIM	0,3070	1,3	(-0,8295, 1,4409)	0,5929
Desnutrición severa según criterios GLIM	1,2325	3,4	(-1,1804, 4,8473)	0,3741
Ángulo de fase (°)	-0,6518	0,5	(-1,3538, -0,0056)	0,0553
FFMI (kg/m ²)	-0,1706	0,8	(-0,5414, 0,1900)	0,3477
IMME (kg/m ²)	0,7232	2	(-0,0189, 1,5512)	0,0668
Tejido adiposo preperitoneal (mm)	0,0529	1	(-0,1524, 0,2611)	0,6097
Eje Y muscular (cm)	-0,1177	0,8	(-0,3278, 0,0256)	0,2249

Tabla 32. Modelo de regresión de la variable diabetes y parámetros nutricionales en varones.

A continuación, se ha realizado un modelo teniendo en cuenta únicamente las variables marginalmente significativas (tabla 33).

	Coeficientes	OR	IC 95%	p-valor
Circunferencia de la pantorrilla (cm)	-0,1196	0,8	(-0,2577, 0,0012)	0,0670
Ángulo de fase (°)	-0,5179	0,5	(-1,0654, -0,0239)	0,0485*
IMME (kg/m ²)	0,3368	1,4	(-0,0548, 0,7546)	0,0990

Tabla 33. Modelo de regresión entre la variable diabetes y la circunferencia de la pantorrilla, ángulo de fase e IMME.

El gráfico 12 muestra la relación entre el AF y la DM en varones. El AF de los pacientes con DM es $4,9 \pm 1,1^\circ$ y en los pacientes sin diabetes $5,4 \pm 0,8^\circ$.

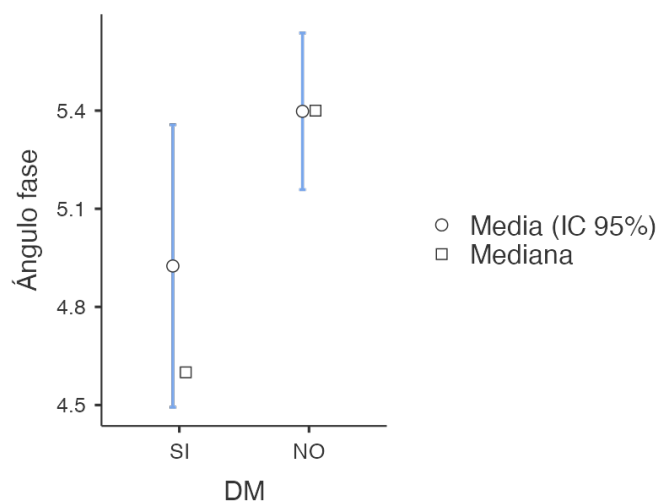


Gráfico 12. Relación entre DM y AF en varones.

2.3.2. ANÁLISIS EN MUJERES

De las 42 mujeres incluidas en el estudio, 14 (33,3%) presentaban diabetes. Al igual que en los anteriores análisis, se ha realizado un modelo de regresión logística (tabla 34) para estudiar la relación entre diabetes y parámetros nutricionales.

	Coeficientes	OR	IC 95%	p-valor
Caquexia cardíaca (sí)	1,9178	6,8	(-1,1144, 5,9153)	0,257
Dinamometría (kg)	0,0266	1	(-0,0600, 0,1226)	0,554
Circunferencia de la pantorrilla (cm)	0,1037	1,1	(-0,1081, 0,3568)	0,374
Desnutrición según criterios GLIM	1,4921	4,4	(-0,6354, 3,9832)	0,193
Desnutrición severa según criterios GLIM	2,0487	7,7	(-1,1741, 5,6040)	0,214
Ángulo de fase ($^\circ$)	-0,3116	0,7	(-1,7068, 1,0437)	0,646
FFMI (kg/m^2)	0,1206	1,1	(-0,3884, 0,6530)	0,636
IMME (kg/m^2)	0,2846	1,3	(-0,9569, 1,6983)	0,661
Tejido adiposo preperitoneal (mm)	-0,0066	0,9	(-0,3427, 0,3092)	0,967
Eje Y muscular (cm)	-0,0579	0,9	(-0,4383, 0,3166)	0,757

Tabla 34. Modelo de regresión de la variable diabetes y parámetros nutricionales en mujeres.

Se observa que ninguna variable es significativa con respecto a tener o no diabetes para el sexo mujer. El modelo tampoco es significativo ($p\text{-valor}=0,402$).

DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Según los datos del estudio PATHWAYS-HF (212), la prevalencia de insuficiencia cardíaca en el año 2020 en España era de 1,89% con una tasa de incidencia de 2,78 por cada 1.000 personas/año. La fisiopatología de la desnutrición en la IC es compleja e involucra numerosos factores. Por un lado, los síntomas de disnea y fatiga conllevan un aumento del gasto energético y el edema e hipoperfusión intestinal pueden resultar en saciedad precoz, anorexia y malabsorción de nutrientes. Por otro lado, la disfunción cardíaca induce una respuesta sistémica caracterizada por disbalance entre señales anabólicas y catabólicas, a favor de las últimas (70).

La prevalencia de desnutrición en los pacientes con IC depende del momento en que realicemos la valoración y del método de cribado utilizado. En un estudio (213) utilizaron los test NRS2002, CONUT, MNA, GNRI, NRI y PNI para el diagnóstico de desnutrición, hallando una prevalencia entre el 37-56%. En el mismo sentido, *Lin et al.* (214), llevaron a cabo una revisión sistemática sobre pacientes con IC en la que encontraron prevalencia de desnutrición de 16-90%, 22-48% y 23-90% según MNA, GNRI y NRI, respectivamente. Al utilizar otros test como el NRS (*Nutritional Risk Screening*) la prevalencia era de 57,3%. En pacientes con IC avanzada hallaron prevalencia de desnutrición del 80% mientras que en la IC aguda descompensada era de 75-90%.

En nuestra serie, el 37,1%, 23,9% y 31,4% presentaba riesgo moderado-alto de desnutrición según los test MNA, MUST y VGS, respectivamente. Al aplicar los criterios GLIM, el 45,5% manifestaba desnutrición moderada y 10,7% desnutrición severa, no habiendo diferencias entre sexos.

En cuanto a la caquexia cardíaca, su prevalencia varía entre el 10 y 39% según el diseño del estudio y los criterios diagnósticos utilizados (84). En nuestro estudio, la prevalencia de caquexia es del 10,7%, similar al estudio realizado por *Christensen et al.* (96) en el que es del 10,5% pero, en nuestro caso, el diagnóstico de caquexia se realiza con los criterios del consenso de caquexia de 2006 y en este estudio diagnostican a los pacientes con caquexia cardíaca si ha habido una pérdida de peso >10% sin tener en cuenta ningún otro parámetro.

De forma similar a nuestro estudio, *Carson et al.* (215), utilizaron los criterios de consenso de caquexia de 2006, encontrando una prevalencia del 15%. Esta cifra es superior a la observada en nuestro estudio, lo que puede deberse a que en su muestra un 10,5% de los pacientes presentaban cáncer y solo se incluyeron pacientes en las clases NYHA III y IV, es decir, con IC más avanzada.

La desnutrición relacionada con la IC y la caquexia cardíaca empeoran el pronóstico ya que aumentan la mortalidad entre 5-30% en un año y el riesgo de hospitalización entre 18,9-65% (65). El estudio PREDyCES (216) incluyó a 1.707 pacientes hospitalizados en los que se diagnosticó desnutrición mediante el test NRS2002, objetivando una prevalencia de desnutrición en la IC del 42,1%, siendo mayor que en las demás patologías. Asimismo, vieron mayor estancia hospitalaria en los pacientes desnutridos.

Como se ha mencionado anteriormente, la caquexia cardíaca está asociada a un aumento de la mortalidad. En nuestra serie, el 66,6% de las mujeres que fallecieron durante el estudio presentaban caquexia cardíaca. Estos resultados coinciden con otros estudios (215), que muestran una mortalidad del 50% en pacientes con caquexia tras un seguimiento de 18 meses, en comparación con el 17% en aquellos sin caquexia.

Para establecer la gravedad de IC se emplea la escala NYHA. En nuestra serie, la mayoría de pacientes se encontraban en estadios no avanzados de IC. Hay pocos estudios que relacionen la escala NYHA con la desnutrición en estos pacientes; *Ma et al.* (217) evaluó a 17.413 pacientes con cardiopatía coronaria e IC. La prevalencia de desnutrición medida con el test PNI fue más alta en pacientes en NYHA III y IV, siendo particularmente elevada en NYHA IV en la que pertenecer a ese grupo elevaba 6,5 veces el riesgo de presentar desnutrición.

En el mismo sentido, otro estudio (218), observó una correlación inversa entre las clases NYHA I-III y el consumo pico de oxígeno en pacientes con IC. Asimismo, indicaron que los pacientes en clases NYHA más avanzadas presentaban mayores tasas de desnutrición.

Acorde a lo expuesto previamente, en nuestra serie, en varones, observamos desnutrición grave mediante criterios GLIM del 1,5% en NYHA I y II y 35,7% en NYHA III y IV mientras que, en mujeres, aquellas con desnutrición severa según GLIM presentan 28,7 veces más riesgo de gravedad de IC (NYHA III-IV) aunque, sin significación estadística. Estos resultados sugieren que existe una relación entre el estado nutricional y la gravedad de IC.

Es frecuente que los pacientes con IC tengan FRCV asociados. En nuestra serie el 65,3% presentaba HTA, 60,3% dislipemia y 36,4% DM tipo 2 con HbA1c de 6,8%. Estos datos son similares a los reportados en otros estudios. Por ejemplo, *Yano et al* (219). evaluaron el desgaste muscular en pacientes con IC con y sin diabetes, y en su muestra el 61% presentaba HTA, 51% dislipemia y 38% DM tipo 2 con HbA1c de 6,5%.

Del mismo modo, *Cosmi et al.* (220) llevaron a cabo un estudio sobre el consumo de alcohol en la IC con una muestra de 6.973 pacientes de 67 años, edad similar a nuestro estudio. En esta muestra, 54,6% presentaba HTA y el 28,3% DM tipo 2. Sin embargo, otros estudios realizados sobre pacientes de mayor edad muestran mayor proporción de FRCV. En uno de ellos (221) realizado sobre pacientes de 76,2 años, 82,6% presentaba HTA, 67,2% dislipemia y 45,6% DM tipo 2.

En relación específica con la DM tipo 2, la prevalencia observada en nuestro estudio (36,4%) es comparable con la reportada en la literatura. En el Registro Coreano de IC (1998-2003) (222) la prevalencia de DM tipo 2 fue del 31% mientras que en la Encuesta Europea sobre IC (EHFS II) (223) fue del 33%.

En los pacientes con IC que presentan DM tipo 2 se incrementa el desgaste muscular por múltiples motivos. En primer lugar, la DM produce resistencia a la insulina que reduce la captación y utilización de glucosa por parte del músculo y aumenta la degradación proteica. Asimismo, en la IC aumentan los niveles de citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6, lo que se ha relacionado con anormalidades en el músculo esquelético. Por último, el disbalance entre anabolismo y catabolismo que se produce en la IC trae como consecuencia una menor síntesis proteica y mayor degradación muscular (219).

Por estos motivos, en nuestro estudio, en los pacientes con DM observamos mayor pérdida de peso y mayor prevalencia de caquexia. En particular, el 20,4% de los pacientes con DM presentaron caquexia, en comparación con el 3,8% de los pacientes sin diabetes. Además, en los varones, los pacientes con DM presentaban AF de $4,9 \pm 1,1^\circ$ frente a $5,4 \pm 0,8^\circ$ entre los pacientes sin DM.

En línea con nuestros hallazgos, el estudio de *Yano et al.* (219) realizaron un estudio con 319 pacientes para examinar si la correlación entre IC y DM conduce a mayor reducción de la masa muscular. De estos pacientes, el 38% tenía DM y se realizó análisis de composición corporal mediante DXA. Los resultados indicaron que la masa apendicular medida por DXA era menor en pacientes con DM y que la DM es un factor independiente de pérdida de masa muscular en pacientes con IC.

En nuestra muestra, no hemos observado diferencias en la masa musculoesquelética apendicular entre pacientes con y sin diabetes. Sin embargo, en el estudio mencionado anteriormente, la composición corporal se evaluó mediante DXA por lo que no es directamente comparable. No obstante, sí que observamos una mayor proporción de pacientes con bajo riesgo de sarcopenia entre aquellos sin diabetes (68,1% frente a 31,9%).

En otro estudio realizado por *Galeano-Fernández et. al.* (224) incluyeron a 511 pacientes ingresados en Medicina Interna, de los cuales 28% tenía IC. Se les realizó el test MNA-SF y se les dividió en diferentes grupos en función del grado de desnutrición. Con respecto al pronóstico a 120 días, el grupo de pacientes con DM y desnutrición fue el que peor evolucionó en cuanto a mortalidad y reingresos hospitalarios. Esto subraya la consistencia de nuestros hallazgos con estudios previos y la importancia de gestionar adecuadamente la DM en pacientes con IC.

2. VALORACIÓN NUTRICIONAL

2.1. CRIBADO Y DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN

En cuanto a los métodos de cribado, hemos empleado el MNA, la VGS y el MUST. En primer lugar, se utilizó el MNA, una herramienta validada para pacientes mayores de 65 años. Por esta razón, se aplicó exclusivamente en este grupo de edad. El MNA es rápido de realizar y evalúa la pérdida de peso, la ingesta y las medidas antropométricas. Además, utilizamos la VGS, que es independiente de la concentración de parámetros bioquímicos y evalúa la pérdida de peso, la reducción de la ingesta, la grasa corporal y el edema. Finalmente empleamos el test MUST, recomendado por la Asociación Británica para la Nutrición Parenteral y Enteral (225) debido a su rapidez y sencillez.

Diversos estudios respaldan su uso en pacientes con IC. Por ejemplo, *Guerra-Sánchez et al.* (226) realizaron un estudio en que comparaban el MNA, NRS-2002- CONUT, MUST y método Cardona respecto a la VGS para el cribado de desnutrición en la IC, concluyendo que el MNA y el NRS-2002 eran los más válidos. En nuestro estudio no utilizamos el NRS-2002 ya que está destinado a pacientes hospitalizados.

Otro estudio, también realizado por *Guerra-Sánchez et al.* (227) en pacientes con IC, dividía a la muestra en dos grupos, de los cuales uno recibía tratamiento nutricional con suplementos de nutrición oral durante 12 semanas. Para el diagnóstico de desnutrición se utilizó el test MNA, VGS y/o pérdida de peso sin edema >5% en los últimos 6 meses. El 77,6% y el 22,4% estaban en riesgo de desnutrición y desnutridos, respectivamente, según la VGS. Tras nueve meses desde la primera visita, el grupo que recibió tratamiento nutricional presentaba mejor puntuación en el test MNA y mayores niveles de hemoglobina, proteínas totales y albúmina.

Del mismo modo, *Santos Barbosa et al.* (228), tenían como objetivo principal identificar la frecuencia de desnutrición en pacientes con IC y relacionarla con el pronóstico a largo plazo. Para diagnosticar desnutrición, en menores de 60 años, utilizaron la VGS mientras que para mayores de 60 años emplearon el test MNA, encontrando desnutrición o riesgo de desnutrición en el 75,3% de la muestra. Asimismo, objetivaron asociación entre la desnutrición y los días de estancia hospitalaria. En otro estudio, *Duarte et al.* (229) evaluaron la asociación entre la fuerza de agarre, el grosor del músculo aductor del pulgar y el estado nutricional medido con el test VGS en pacientes con IC. Según la VGS el 57,8% estaban normonutridos y 42,4% presentaban riesgo moderado-alto de desnutrición. Objetivaron asociación entre el estado nutricional y la gravedad de la IC medida con cualquiera de los anteriores.

Los valores obtenidos en los anteriores estudios son superiores a los observados en nuestra muestra dado que, en nuestra población, el 37,1% y 31,4% presentaba riesgo moderado-alto de desnutrición según el test MNA y VGS, respectivamente. Esto puede deberse a que la población del estudio de *Guerra-Sánchez et al.* (227) era más añosa que la nuestra, en concreto, 76 años; y en el caso de *Santos Barbosa et al.* (228) y *Duarte et al.* (229) incluía 90,3% y 56,8% de pacientes en NYHA III-IV, respectivamente.

Por otro lado, se han realizado numerosos estudios comparando los diferentes test de cribado en pacientes con IC. *Joaquín et al.* (230), realizan una comparativa entre el test MNA y la VGS en pacientes ambulatorios con IC demostrando que el MNA y no la VGS, es un factor predictor independiente de supervivencia. Además, objetivaron que aquellos que presentaban desnutrición según MNA tenían peor capacidad funcional y calidad de vida. También concluyeron que el MNA-SF tiene buena concordancia con el MNA y es superior a la VGS y MUST. En un metaanálisis (231) evaluaron los test PNI, GNRI, CONUT, NRI, MNA-SF, MNA y VGS. Concluyen que el MNA es el mejor predictor de mortalidad por cualquier causa y el MNA-SF se recomienda para el cribado de desnutrición en la IC.

En la misma línea, varios estudios avalan la utilización del MNA-SF en la IC. *Joaquín et al.* (232) evaluó el MNA-SF en una muestra de 555 pacientes con IC concluyendo que es un predictor independiente de hospitalización o muerte por cualquier causa. En otro estudio, *Kinugasa et al.* (233), evaluó el test MNA-SF, GNRI y CONUT en 156 pacientes con IC y edad de 67 años (similar a nuestro estudio) objetivando que el MNA-SF tenía mayor AUC para identificar la pérdida de peso y la reducción de la ingesta en comparación con los otros aunque no se observaron diferencias entre los tres para predecir mortalidad por cualquier causa o riesgo de hospitalización.

Sin embargo, un estudio realizado por *Kojima et al.*(234), evaluó el test CONUT, GNRI y MNA para observar el manejo nutricional en las actividades básicas de la vida diaria en pacientes con IC, concluyendo que el CONUT es el test que mejor predice desnutrición en estos pacientes. Aunque se obtengan resultados discordantes con los anteriores hay que tener en cuenta que se trataba de pacientes ancianos (media de 80 años) y hospitalizados.

Para el diagnóstico de desnutrición hemos utilizado los criterios GLIM. No hay muchos estudios que valoren la concordancia de diferentes métodos de cribado con los criterios GLIM en pacientes con IC. En uno de ellos (235), se comparó el test GNRI con los criterios GLIM en pacientes mayores de 65 años hospitalizados por IC, encontrando concordancia moderada entre ambos test (Coeficiente de Kappa 0,46). En el estudio realizado por *Joaquin et al.*(236), encuentran concordancia entre el test MNA y los criterios GLIM para la detección de desnutrición. Sin embargo, al compararlos, solo el test MNA se muestra como predictor independiente de mortalidad e ingresos hospitalarios.

En nuestro estudio hemos observado que el test MNA, MUST y la VSG son útiles para predecir desnutrición dado que los pacientes que se clasifican como normonutridos no presentan desnutrición según criterios GLIM y aquellos con riesgo alto de desnutrición en su mayoría están desnutridos según GLIM. Para futuras investigaciones sería interesante evaluar la concordancia del test MNA-SF para el cribado nutricional.

Respecto al diagnóstico de desnutrición según criterios GLIM, en nuestra muestra, el 43,8% se encontraban normonutridos, el 45,5% presentaban desnutrición moderada y 10,7% desnutrición grave sin haber encontrado diferencias por sexo.

Nuestros resultados difieren con lo reportado en la literatura, dado que en los estudios realizados hasta el momento encuentran menor porcentaje de desnutrición según GLIM. El estudio de *Kootaka et al.* (237) incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular, 45,9% de los cuales tenían IC, y reportó desnutrición según GLIM en el 18,9% pero hay que tener en cuenta la proporción de pacientes con IC incluidos. De igual forma, *Ito et al.* (238) realizó un estudio en pacientes con edad de 50 años, cardiomiopatía dilatada no isquémica, NYHA I-II encontrando un 18,7% de desnutrición según criterios GLIM.

En el mismo sentido, *Joaquin et al.* (236) realizaron un estudio sobre 151 pacientes con IC con características similares a las de nuestro estudio, pacientes ambulatorios, predominantemente en NYHA II y edad de 69 años. En su muestra, 19,9% presentaban desnutrición moderada y 5,3% desnutrición grave, valores inferiores a los obtenidos en nuestro estudio. Esta discordancia puede deberse a que en nuestro caso son pacientes que se reclutan de una consulta de IC avanzada y en este estudio no incluyen a ningún paciente en NYHA IV.

Respecto al valor pronóstico de los criterios GLIM, en nuestra serie, entre los varones en NYHA I-II el 1,5% presentaba desnutrición grave y en NYHA III-IV el 35,7% se encontraba en esta situación. Del mismo modo, entre los varones que habían fallecido, el 3,8% no presentaba desnutrición severa frente al 88,6% sin desnutrición severa entre los que seguían vivos. Los resultados anteriores muestran la relación entre la desnutrición medida por criterios GLIM y la gravedad de la IC, resultados que coinciden con lo reportado en la literatura.

En concreto, en el estudio de *Kootaka et al.* (237) la desnutrición según criterios GLIM se relacionó con menor fuerza de agarre y distancia recorrida en el test de 6 minutos además de aumento de mortalidad. Por otro lado, *Ito et al.* (238) observaron cómo los pacientes desnutridos según GLIM presentaban menores volúmenes del músculo psoas medido por TAC (369 cm³ frente a 502,3 cm³) y un riesgo mayor de eventos cardiovasculares. De la misma forma, en el estudio de *Hirose et al.* (235) la desnutrición según criterios GLIM se relacionó con mayor edad, menor IMC, mayor mortalidad pero no con el estadio NYHA.

2.2. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

La pérdida de peso empeora el pronóstico en los pacientes con IC, de hecho, un criterio para presentar caquexia cardíaca es la pérdida de peso $\geq 5\%$ en ausencia de edema en los últimos 12 meses según lo establecido en la Conferencia de Consenso de la Caquexia (29). Nuestra muestra, presenta pérdida de peso de $1,8 \pm 4,2\%$ y el 15,7% presentaba pérdida de peso $\geq 5\%$. En otras series se han visto pérdidas de peso similares como en el estudio de *Seko et al.* (239) realizado sobre pacientes con IC aguda, en el que 13,1% presentaban pérdida de peso $\geq 5\%$ en la visita de los 6 meses. En otro estudio de *Okuhara et al.* (240), en el que se evaluó a pacientes con ICC y NYHA II-III vieron pérdida de peso $\geq 5\%$ en 11,2% en la visita anual, ligeramente inferior a nuestro estudio probablemente debido a no incluía a pacientes en NYHA IV.

Por otro lado, en otras series se han visto pérdidas de peso mayores, como en el estudio de *Trullas et al.* (241) en el que el 20,8% presentaba pérdida de peso $\geq 5\%$. Este aumento puede deberse a que la edad de la población incluida era 78 años y el 43,1% de los pacientes se encontraban en NYHA III-IV.

En nuestro estudio hemos objetivado relación entre la pérdida de peso y la gravedad de la IC, dado que la pérdida de peso era de 0,9% en NYHA I y 0,6% en NYHA II respecto a 4,6% y 7,7% en NYHA III y IV, respectivamente. Además, la pérdida de peso era de 1,3% vs.6,9% entre pacientes que seguían vivos y los que habían fallecido.

En línea con nuestros hallazgos, *Seko et al.* (239) evaluó pacientes con IC a los 6 meses tras el alta por descompensación de IC. En el grupo con pérdida de peso $\geq 5\%$ la tasa de mortalidad fue de 14,2% frente a 4,3% de aquellos que no habían perdido peso. En concreto, aquellos con una pérdida de peso $\geq 10\%$ mostraron mayor mortalidad (riesgo 3,91 veces mayor).

En otro estudio, *Kamisaka et al.* (242), estudiaron la pérdida de peso de pacientes incluidos en el estudio FLAGSHIP (243) que buscaba desarrollar criterios pronósticos de fragilidad en la IC con FEVI preservada. Observaron que, en el grupo de no obesos, la pérdida de peso se relacionó a descompensación de IC, anemia, hipoalbuminemia y aumento de riesgo de mortalidad. Del mismo modo, *Ishida et al.* (244), también encontraron que mayor pérdida de peso se relacionaba con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados con IC. No hay estudios publicados que evalúen la relación entre la escala NYHA y la pérdida de peso.

Respecto a la antropometría, en nuestro estudio, entre los varones el 7,6% estaban $<p10$ en la medida de la circunferencia braquial, 22,8% en el perímetro muscular del brazo y 2,5% en el pliegue tricipital. En cuanto a las mujeres, 7,1% se encontraban $<p10$ en la circunferencia braquial, 19% en el perímetro muscular del brazo y 2,5% en el pliegue tricipital.

En cuanto a la fuerza de agarre medida por dinamometría, 56,9% de varones se encontraban $<p10$ frente a 61,9% de mujeres. Esto es similar a lo encontrado en otros estudios, *Blanquet et al.* (245) objetivaron baja fuerza de agarre en 68,3% de varones y 63,3% de mujeres con IC, ligeramente superior a nuestro estudio, pero hay que tener en cuenta que todos los pacientes incluidos eran mayores de 65 años. Sin embargo, no hemos encontrado asociación entre la fuerza de agarre y el pronóstico en cuanto a desnutrición y mortalidad. Esto difiere a lo documentado en otras publicaciones ya que diversos estudios concluyen que es una buena herramienta para evaluar la fuerza muscular en pacientes con IC. En uno de ellos (246), objetivaron valores inferiores de dinamometría en todos los hombres en NYHA III y IV y en caso de las mujeres en aquellas mayores de 60 años.

Por otro lado, el 10,1% de los varones y 16,7% de las mujeres presentaban circunferencia de la pantorrilla ≤ 31 cm. Se considera circunferencia de la pantorrilla disminuida cuando es <32 cm en varones y <31 cm en mujeres (26), por ello en nuestro estudio hemos dividido la CP en mayor o menor de 31 cm para realizar los análisis. Hay estudios que analizan los puntos de corte de la CP. Uno de ellos está realizado por *Hadzivukovic et al.* (247), en población de Bosnia y Herzegovina encontrando un punto de corte válido en varones de 31 cm (sensibilidad 100%, especificidad 67%) y 29 cm en mujeres (sensibilidad 86%, especificidad 74%). El otro, elaborado en población China por *Xu et al.* (248) halla un punto de corte de 29,6 cm en varones y 27,5 cm en mujeres >70 años para predecir mortalidad hospitalaria en pacientes con IC.

En nuestra serie, los valores de CP ≤ 31 cm se han relacionado en varones y mujeres con mayor tasa de desnutrición según los tres métodos de cribado utilizados (MNA, MUST y VGS).

Diversos estudios han evaluado la eficacia de los parámetros antropométricos para el diagnóstico de desnutrición y sarcopenia. En dos de ellos, uno realizado por *Uchida et al.* (249) y otro por *Sato et al.* (250) evaluaron la circunferencia braquial, el perímetro muscular del brazo, la circunferencia de la pantorrilla y el índice de masa musculoesquelética medido por bioimpedanciometría para predecir el pronóstico de pacientes ambulatorios con IC. A diferencia de lo ocurrido en nuestra serie, los dos encontraron asociación del perímetro muscular del brazo y la circunferencia braquial con mayor riesgo de hospitalización y mortalidad, pero no con la circunferencia de la pantorrilla ni con el índice de masa musculoesquelética. Además, el estudio de *Sato et al.* (250) reportó peor calidad de vida en aquellos pacientes con perímetro muscular del brazo y circunferencia braquial bajos.

En contraposición con lo anterior, un estudio (251), objetivó concordancia entre la desnutrición medida con criterios GLIM utilizando como medida de masa muscular el índice de masa musculoesquelética medida por bioimpedanciometría (ASMI) con la masa muscular medida con la fuerza de agarre (dinamometría), la circunferencia braquial, el perímetro muscular del brazo y la circunferencia de la pantorrilla encontrando concordancia con todos ellos y valor de los mismos para predecir mortalidad por cualquier causa y riesgo de hospitalización.

Del mismo modo, *Miyazaki et al.* (252) realizaron un estudio que incluyó a 69 pacientes ambulatorios con IC de los cuales 84,1% eran varones. La media de circunferencia braquial fue 27,2 cm y la circunferencia de la pantorrilla 35,1 cm (no diferenciaban por sexo). Encontraron una asociación entre ambas medidas antropométricas con la tolerancia al ejercicio medida con el VO_2 máximo.

2.3. CRIBADO DE SARCOPENIA

Para el cribado de sarcopenia hemos utilizado el test SARC-F ya que es simple, rápido y conocido de forma global. En nuestra muestra el 24,8% presentaba alta probabilidad de sarcopenia. En un estudio realizado por *Noda et al.* (253), se incluyeron 408 pacientes con enfermedad cardiovascular de los cuales 52,7% presentaban IC. En este estudio, el 32,6% de los pacientes mostró una alta probabilidad de sarcopenia según SARC-F. La mayor proporción de sarcopenia podría atribuirse a la edad avanzada de los pacientes, que era de 78 años, y a la inclusión de otras enfermedades como ictus. Además, en dicho estudio, se observó que el grupo con alta probabilidad de sarcopenia tenían una mayor edad, una mayor proporción de pacientes con IC y una menor FEVI.

Otro estudio (254), incluyó a 306 pacientes con IC de los cuales, 33,3% presentaba alta probabilidad de sarcopenia según SARC-F. Al igual que el anterior estudio, es mayor porcentaje que en el nuestro y también es probablemente debido a mayor edad de los participantes (74 años). Del mismo modo, se observó que una alta probabilidad de sarcopenia estaba asociada con NYHA III-IV, menor fuerza de agarre, velocidad de la marcha reducida y menor distancia recorrida en el test de 6 minutos.

Al igual que en los estudios anteriores, nuestra muestra objetivó que una alta probabilidad de sarcopenia se asocia a peores parámetros nutricionales. Específicamente, entre los varones con una circunferencia de la pantorrilla <31 cm, el 35,7% tenía alta probabilidad de sarcopenia.

De igual modo, hemos aplicado los criterios EGWSOP2 para el diagnóstico de sarcopenia; el 66,9% no presentaba sarcopenia, el 20,7% tenía sarcopenia y el 12,4% sarcopenia grave. En nuestro estudio hemos encontrado relación entre el test SARC-F y los criterios EGWSOP2, de modo que entre los pacientes que no presentaban sarcopenia según criterios EGWSOP2, el 82,7% tenía baja probabilidad de sarcopenia según SARC-F. Sin embargo, no hay trabajos publicados acerca de la aplicación de estos criterios en pacientes con IC.

A la vista de que hay diferentes métodos para evaluar la sarcopenia y sus criterios son diferentes, se ha creado la Iniciativa de Liderazgo Global en Sarcopenia (GLIS) (255) para armonizarlos.

Los criterios GLIS abordan la sarcopenia como una enfermedad generalizada del sistema musculoesquelético, comprenden la combinación de baja masa muscular y baja fuerza muscular e incluyen un nuevo parámetro que es la fuerza específica de músculo, es decir, la fuerza estandarizada al tamaño del músculo. En estos nuevos criterios, la alteración de la capacidad funcional queda relegada a una consecuencia de la sarcopenia, pero no a un componente de la misma.

Una vez estandarizados estos nuevos criterios, sería de interés aplicarlos a diferentes patologías entre las que se encuentra la IC para observar la prevalencia de sarcopenia en estos pacientes.

2.4. VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN MUSCULAR

Para la valoración funcional hemos utilizado el test SPPB por su sencillez y por evaluar diferentes esferas de la funcionalidad ya que combina mediciones de equilibrio (bidepestación, tandem y semitándem), marcha (velocidad de la marcha en 4 metros), fuerza y resistencia (levantarse de la silla).

Existen pocos estudios que relacionen diferentes test para la valoración de funcionalidad en pacientes con IC. Un análisis post-hoc del estudio FRAGILE-HF (256) comparó el test de la marcha de 6 minutos con el test SPPB. Concluyeron que valores bajos de ambos test se correlacionaban con peor pronóstico de IC, pero el test de la marcha de 6 minutos era superior en relación a factores pronósticos clásicos como FRCV, FEVI, filtrado glomerular, niveles de albúmina, entre otros. En nuestro estudio hemos utilizado el test SPPB en lugar del test de la marcha de 6 minutos debido a mayor facilidad de aplicación en nuestro caso ya que demanda menos espacio para su ejecución.

En nuestra serie el 42,1% eran autónomos (10-12 puntos), el 40,5% prefrágiles (7-9 puntos), 13,2% frágiles (4-6 puntos) y 4,1% discapacitados (0-4 puntos).

Otros estudios han utilizado el test SPPB para la valoración de la funcionalidad en la IC, el estudio REHAB-HF (257) se realizó sobre 258 pacientes hospitalizados con IC aguda a los que se les dividía en dos grupos y en uno de ellos se realizaba rehabilitación al alta. La puntuación al alta de ambos grupos del test SPPB era de 6 puntos, es decir frágiles. Tres meses tras el alta se volvió a realizar el test SPPB, obteniendo puntuación de 8,3 frente a 6,9 puntos entre los que realizaron y no rehabilitación, respectivamente. En este estudio había mayor proporción de pacientes frágiles en comparación con el nuestro, puesto que se trataba de pacientes hospitalizados mientras que en nuestra muestra son ambulatorios.

Como se ha mencionado anteriormente, presentar alta probabilidad de sarcopenia según el SARC-F predice peor pronóstico. En nuestra población de estudio hemos objetivado una relación entre SARC-F y SPPB de modo que los pacientes autónomos tenían baja probabilidad de sarcopenia en el 94,1% de los casos mientras que los frágiles y discapacitados tenían alta probabilidad de sarcopenia en 62,5% y 100% de los casos respectivamente.

De acuerdo con nuestros hallazgos, *Kato et al.* (258) detectaron 10,9 puntos en el test SPPB en pacientes no caquéticos frente a 9,2 en aquellos caquéticos. Además, encontraron una asociación entre baja puntuación del test SPPB con NYHA II y III y desnutrición según MNA-SF. Una revisión sistemática (259), identificó que una puntuación de 1-4 puntos en el test SPPB se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa en pacientes con IC. Este mismo estudio señaló que una puntuación inferior a 7 en el test SPPB era el mejor indicador de peor pronóstico ya que se correlaciona con mayor riesgo combinado de mortalidad y rehospitalización.

2.5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En los pacientes con IC es fundamental realizar valoración morfofuncional que incluya técnicas de composición corporal como la bioimpedanciometría y ecografía nutricional® ya que los parámetros clásicos pueden enmascarar la desnutrición. En un artículo de *García Almeida et al.* (260), se lleva a cabo una revisión de los parámetros clásicos vs. parámetros avanzados en nutrición clínica y se pone de manifiesto la importancia de valorar la composición corporal en estos pacientes.

Como parámetros clásicos incluyen pérdida de peso, parámetros antropométricos (IMC, pliegues y circunferencias), parámetros bioquímicos (albúmina, linfocitos y colesterol) e ingesta. En nuestro caso presentan grandes limitaciones ya que la pérdida de peso y el IMC pueden enmascararse por el edema, los parámetros bioquímicos pueden verse afectados por la sobrecarga hídrica y el estado de inflamación de estos pacientes; y la ingesta en ocasiones es difícilmente valorable ya que implica colaboración del paciente.

En contraposición, proponen parámetros avanzados que incorporan la bioimpedanciometría dado que proporciona información acerca del grado de hidratación de la masa libre de grasa para interpretar correctamente el resto de parámetros y el ángulo de fase se considera un buen indicador de integridad celular que no se ve afectado por la sobrecarga hídrica. Asimismo, incluyen la ecografía nutricional® sobre el músculo recto anterior del cuádriceps dado que proporciona una imagen directa de la calidad y cantidad del músculo y en el abdomen para medir la grasa superficial y preperitoneal que presenta relación con el riesgo cardiovascular.

En nuestra serie, respecto a los parámetros medidos clásicamente como pérdida de peso, el 15,7% presenta pérdida de peso $\geq 5\%$ y el 5,7% una pérdida de peso $\geq 10\%$. En cuanto al IMC, en el 6,6% es bajo (considerado como $< 20 \text{ kg/m}^2$ en menores de 70 años o $< 22 \text{ kg/m}^2$ en mayores de 70 años) (26). Respecto a parámetros antropométricos, 7,6% de varones y 7,1% de mujeres presentan circunferencia braquial $< p10$, 22,8% varones y 19% mujeres perímetro muscular del brazo $< p10$ y 2,5% de varones y mujeres pliegue tricipital $< p10$.

Por lo tanto, si hubiéramos evaluado la desnutrición únicamente con los parámetros clásicos, no alcanzaría el 25% de nuestra muestra. Al aplicar los criterios GLIM, que incluyen en sus criterios fenotípicos la valoración morfofuncional, el 45,4% presentan desnutrición moderada y el 10,7% desnutrición grave. De ahí la importancia de realizar valoración morfofuncional completa, en concreto, a los pacientes con IC por el estado de inflamación y sobrecarga hídrica que presentan.

2.5.1. BIOIMPEDANCIOMETRÍA

En los pacientes con IC es difícil establecer el grado de congestión dado que normalmente se encuentra infraestimado. La Sociedad Europea de Cardiología (1) aporta indicaciones acerca de cómo valorar la congestión a través de signos y síntomas tales como edema periférico, distensión de vena yugular, presencia de estertores, entre otros. Sin embargo, existe una congestión residual definida como grado de congestión que permanece después de tratamiento médico óptimo, que normalmente es poco reconocida (261).

Para valorar la congestión en la IC se ha propuesto tener en cuenta el BNP como indicativo de la congestión hemodinámica, el estado de volumen plasmático estimado que habla sobre la congestión intravascular, la congestión venosa medida con el ratio del nitrógeno urémico plasmático y la creatinina; y la congestión periférica estimada a través del porcentaje de hidratación medido por BIVA. Los cuatro métodos han demostrado ser factores pronósticos independientes de mortalidad en IC y, combinados, explicar el 40% del riesgo de muerte (262).

Otro parámetro que ha sido estudiado para medir el estado de hidratación, así como la masa celular y la integridad de las membranas es el ángulo de fase. En pacientes con IC, al presentar edema periférico y retención hídrica, el AF es inferior. Por ello, se ha estudiado su variabilidad en pacientes con congestión como en el estudio realizado por *Scicchitano et al.* (263) en el que valoran el AF en pacientes con IC aguda y crónica y concluyen que, junto con la edad y el sexo; el BNP, la congestión vascular y la congestión periférica explican el 32% de la variabilidad intrapersona del AF. Específicamente la congestión vascular medida por el estado de volumen plasmático era responsable de un 20% de esa

variabilidad. Por tanto, sería interesante obtener la medida del AF ajustado por edad, sexo y congestión, pero todavía no hay trabajos al respecto.

En nuestra muestra, el ángulo de fase es de $5,1 \pm 1^\circ$ en varones y $4,7 \pm 0,8^\circ$ en mujeres. Del mismo modo, en el estudio de *Scicchitano et al.* (263) en pacientes con IC se objetiva un AF de $5 \pm 1,3^\circ$ siendo menor en mujeres. Como hemos comentado, vemos diferencias en cuanto al AF en pacientes con IC comparado con población sana, en un estudio (264) realizado sobre población sana observaron AF de $7,5 \pm 1,1^\circ$ en varones y $6,5 \pm 1^\circ$ en mujeres, es superior a los pacientes con IC pero continúa siendo inferior en mujeres.

Como mencionamos previamente, el AF tiene un valor pronóstico esencial. En nuestra muestra, un menor AF predice peor pronóstico. En concreto, en mujeres, aquellas en los estadios NYHA I y II tenían un AF de $4,8 \pm 0,7^\circ$ frente a $4,2 \pm 0,9^\circ$ de aquellas en NYHA III y IV.

El factor pronóstico del AF está ampliamente estudiado en la literatura. A modo de ejemplo, el estudio realizado por *Scicchitano et al.* (263) muestra valores superiores de AF pero también encuentra diferencias según el estadio NYHA; los pacientes en NYHA II presentaban AF de $5,6 \pm 1,3^\circ$ mientras que aquellos en NYHA III tenían $4,8 \pm 1,1^\circ$ y en NYHA IV $4,7 \pm 1,2^\circ$. Esta superioridad puede deberse a que los pacientes incluidos en este estudio tenían IC aguda y crónica mientras nuestra muestra incluye solo pacientes con IC crónica.

Otro estudio (265), recogió a 343 pacientes con ICC y encontraron que un AF $<5^\circ$, tanto en varones como en mujeres, aumenta 3,43 veces el riesgo de caquexia cardíaca que, como hemos comentado, aumenta la mortalidad. En otro estudio, *Bieger et al.* (266), analizaron a 106 pacientes con ICC que presentaba AF de $5,7 \pm 0,9^\circ$, de nuevo, inferior a población sana. Sobre su muestra, utilizaron los criterios EWGSOP2 para establecer sarcopenia viendo como los pacientes sin sarcopenia tenían AF de $6 \pm 0,8^\circ$ frente a $4,9 \pm 0,9^\circ$ en el grupo de sarcopenia.

En el mismo estudio, utilizaron un punto de corte de $5,45^\circ$ para considerar el AF bajo dado que ese valor tenía 76% de sensibilidad y 71% de especificidad. Aquellos que tenían AF $<5,45^\circ$ tenían un 235% más de sarcopenia y el doble de riesgo de hospitalización por descompensación de IC. En otro estudio (267) objetivaron que AF $\leq 3,55^\circ$ en mujeres y $\leq 6,78^\circ$ en varones se relaciona con alto riesgo cardiovascular según la escala Framingham.

En la misma línea, *Yokomachi et al.* (268) realizaron un estudio con una muestra que incluía 25,5% de varones y 28% de mujeres con ICC. Utilizaron la dinamometría para diagnosticar sarcopenia, viendo como en varones, aquellos sin sarcopenia presentaban AF de $5,2 \pm 0,8^\circ$ mientras que con sarcopenia $4,1 \pm 0,7^\circ$. En mujeres, las que no tenían sarcopenia presentaban un AF de $4,5 \pm 1^\circ$ comparado con $3,6 \pm 0,6^\circ$ en aquellas con sarcopenia. Este estudio también muestra las diferencias entre sexos en relación al AF.

En otro estudio (269) realizado sobre 68 pacientes con ICC, la media de AF era de $4,2 \pm 0,8^\circ$ y encontraron una correlación positiva con la velocidad de la marcha y la fuerza de agarre medida por dinamometría.

Asimismo, tal y como se ha comentado en el apartado “*características demográficas y clínicas*” entre los pacientes con diabetes, en los que hemos observado peor estado nutricional en nuestra muestra, el AF es de $4,9 \pm 1,1^\circ$ frente a $5,4 \pm 0,8^\circ$ en pacientes sin diabetes.

Según lo mencionado anteriormente, el AF puede verse influido por el estado de sobrehidratación de estos pacientes por ello es necesario la evaluación también del estado de nutrición y la masa celular (BCM) en relación con el vector que se forma a través de la reactancia y la resistencia. En nuestra muestra, hemos obtenido BCM en varones de $31,6 \pm 7$ kg vs. $21,8 \pm 4,9$ kg en mujeres, encontrando diferencia entre sexos. Además, hemos observado correlación positiva entre AF y BCM, de modo que a mayor BCM, mayor AF.

No hay estudios publicados que analicen el valor del BCM en pacientes con IC pero sí que se ha visto, como en nuestra muestra, una correlación positiva entre AF y BCM en pacientes sanos (270) y con enfermedad renal crónica (271). Esto abre el campo a futuras investigaciones acerca del BCM en la IC dado el estado de hidratación que presentan estos pacientes.

Como en el caso anterior, hay pocos estudios que analicen el papel del índice de masa musculoesquelética en pacientes con IC. En nuestra muestra, un 10,8% de varones vivos presentaban valores normales de IMME frente a ninguno entre los fallecidos. Un estudio (272) investigó la circunferencia braquial, el perímetro muscular del brazo, la circunferencia de la pantorrilla y el IMME en pacientes con IC, concluyendo que altas cifras de circunferencia braquial y perímetro muscular del brazo se relacionaban con buen pronóstico, pero no la circunferencia de la pantorrilla ni el IMME. Otro estudio (273) observó una correlación entre el IMME y la fuerza de agarre medida por dinamometría en pacientes con IC. Sin embargo, no se analizaron factores pronósticos. Los resultados son discordantes ya que faltan más estudios al respecto.

En nuestra serie hemos analizado también el porcentaje de grasa corporal obteniendo un valor mayor en mujeres ($36,9 \pm 10,3\%$ frente a $28,9 \pm 7,9\%$). Se ha visto (274), que utilizar el porcentaje de grasa corporal es más preciso que el IMC para definir el exceso de peso y por ello se han propuesto puntos de corte en pacientes con sobrepeso; 25% en varones y 36% en mujeres y en la obesidad; 30% en varones y 42% en mujeres.

Siguiendo estos puntos de corte, en nuestra muestra están superados en varones con un porcentaje de grasa corporal de $28,1 \pm 9,5\%$ en aquellos con sobrepeso y $34 \pm 5,6\%$ en los que presentan obesidad. En el caso de las mujeres también se superan estos puntos de corte, con un $40,8 \pm 5,4\%$ en aquellas con sobrepeso y $42 \pm 7,5\%$ en las que presentan obesidad.

El valor pronóstico de la masa grasa corporal ha sido analizado en diversos estudios. *Konishi et al.* (275) midieron la masa grasa y muscular en 840 pacientes hospitalizados por descompensación de IC utilizando DXA. En su estudio, el porcentaje de grasa corporal era del 20,4% en varones y 27,2% en mujeres. Estos valores son inferiores a los nuestros, lo que puede deberse a que el 83% de los pacientes incluidos estaban en estadio NYHA I-II y la grasa corporal está medida con DXA, mientras que en nuestro estudio se utilizó BIVA que puede verse alterada por la sobrecarga hídrica. Al realizar el análisis, encontraron que más de la mitad de pacientes hospitalizados presentan una reducción de masa muscular. Además, observaron que valores bajos tanto de masa grasa como de masa muscular se relacionan con un aumento de mortalidad en IC.

En otro estudio (276) realizado sobre pacientes con IC el IMC era de 30 kg/m^2 en mujeres y 28 kg/m^2 en varones y el porcentaje de grasa corporal era de 43% y 30% respectivamente, valores superiores a los encontrados en nuestro estudio teniendo en cuenta que el IMC en ambos sexos también es superior.

De manera similar, *Ge et al.* (277), realizaron un estudio en el que midieron la masa grasa y musculoesquelética de 4.305 pacientes con IC a través de medidas antropométricas. Concluyeron que la masa musculoesquelética estaba inversamente relacionada con la mortalidad mientras que, aunque la mortalidad fuera inferior en aquellos sujetos con mayor masa grasa, ésta no se relacionaba con el riesgo de mortalidad cuando se ajustaba por la masa musculoesquelética.

Los anteriores trabajos están en línea con lo que se ha observado en la “paradoja de la obesidad” por la cual la obesidad presenta un factor de riesgo para la aparición de IC, pero, por otro lado, los pacientes obesos tienen una mortalidad cardíaca menor. Hay dos teorías que intentan explicar este fenómeno; los obesos tienen una mayor reserva de masa corporal para enfrentar el estado catabólico y; presentan un mayor número de adipocinas que tienen efecto antiinflamatorio y lipoproteínas que neutralizan las toxinas liberadas por las bacterias intestinales (13).

Diversos estudios han intentado encontrar la causa de esta paradoja. En uno de ellos (276) realizado en pacientes con IC, el objetivo era determinar si el hecho de que un mayor IMC predijera mejor pronóstico, se debía a mayor masa libre de grasa o a mayor masa grasa. Observaron que está asociado a mayor masa libre de grasa, aunque el aumento de masa grasa, al relacionarse con mejor reserva metabólica, también puede resultar ventajoso en la IC.

En nuestro estudio, al ser transversal, no hemos analizado el factor pronóstico de la masa grasa en relación a la supervivencia o a la tasa de hospitalización. Al presentar nuestros pacientes un porcentaje alto de masa grasa sería interesante su investigación para futuros trabajos.

2.5.2. ECOGRAFÍA NUTRICIONAL®

La ecografía nutricional® es un nuevo concepto que utiliza el ultrasonido para evaluar la composición corporal. Es una técnica emergente, barata, portátil y no invasiva que determina la medida de la masa magra y de la masa grasa. Para ello, utiliza sondas lineales, de banda ancha, multifrecuencia con una profundidad de campo de 20 a 100 mm. Cuantifica los cambios de las estructuras musculares en desnutrición y proporciona información sobre los cambios funcionales, a través de la ecogenicidad (278).

Esta técnica incluye la valoración de la calidad y cantidad del músculo recto anterior del cuádriceps ya que el tamaño y la estructura del mismo se relacionan con la masa libre de grasa metabólicamente activa (278). En nuestra serie hemos medido su área muscular, el eje X y el eje Y, obteniendo un área de $2,4 \pm 1,5$ cm² en varones y $1,9 \pm 1,1$ cm² en mujeres; eje X 32,1 (27,2-35,5) mm y 30,6 (24,7-33,9) mm en varones y mujeres respectivamente, y eje Y 9 (7-12,8) mm en varones y 9 (7-11) mm en mujeres.

En un estudio, realizado por *Roman et al.* (279) analizaron puntos de corte para las diferentes medidas del músculo recto anterior del cuádriceps. La muestra estaba formada por 991 pacientes hospitalizados con edad de 58,5 años, IMC de 22,9 kg/m² y AF en varones de 5,2° y en mujeres de 4,7°. Se dividían en categorías en función de la presencia de sarcopenia medida mediante criterios EGWSOP2. En nuestra muestra, el 66,9% no presentaban sarcopenia en el momento de recogida de datos según los criterios EGWSOP2, pero se encontraban en riesgo de sarcopenia dado la enfermedad crónica que presentan.

Respecto a los pacientes en riesgo de sarcopenia el punto de corte en cuanto al área era de 3,48 cm² en varones (S 56,4% y E 66,6%) y 2,97 cm² en mujeres (S 50%, E 62,5%). En relación al eje X eran de 40,1 mm en varones (S 68,6% y E 45,8%) y 37,41 mm en mujeres (S 73,5% y E 35%) y el eje Y 9,66 mm en varones (S 55,7% y E 70,2%) y 8,57 mm en mujeres (S 48,9% y E 65,1%).

Vemos como, nuestra población se encuentra por debajo de estos puntos de corte, lo cual puede deberse a que son pacientes que presentan enfermedad crónica de años de evolución, lo que condiciona estado inflamatorio y aumento de riesgo de desnutrición. Además, la edad promedio de nuestra muestra, de 66 años, es mayor que la de otros estudios, lo cual también puede influir en estos resultados.

En línea con nuestros hallazgos, un estudio realizado por *Fuentes-Abolafio et al.* (280) en pacientes de 80,7 años con IC y FEVI preservada observaron un área del músculo recto anterior del cuádriceps en varones de 2 cm² y 1,98 cm² en mujeres. Otro estudio (281) realizado sobre pacientes con ICC de 73,5 años objetivó área de 2,11 cm².

Asimismo, en el trabajo de *Roman et al.* (279) y en el de *Ucar et al.* (282) se ha visto una correlación positiva entre el área del músculo recto anterior del cuádriceps, el eje X y el eje Y medido con ecografía con la fuerza de agarre medido por dinamometría. En el de *Roman et al.* además se vio correlación con el BCM medido por BIVA. Del mismo modo, en nuestro estudio hemos observado una correlación positiva entre el BCM y el área muscular en mujeres y entre el AF y el área muscular en varones, al igual que en un estudio (283) realizado sobre 50 pacientes con obesidad que observó correlación positiva entre el AF con el área muscular del cuádriceps.

Existen pocos estudios que relacionen parámetros de la bioimpedanciometría y de la ecografía nutricional®, pero sí que existen trabajos que relacionan el área muscular del cuádriceps con la desnutrición y mal pronóstico. Como ejemplo, *Mateos-Angulo et al.* (284) realizaron un estudio sobre 19 pacientes institucionalizados con edad de 85,1 años y vieron que el área muscular medida con ecografía predecía el estado nutricional por el test MNA-SF, tras ajustarlo por fuerza de agarre, edad y sexo. Del mismo modo, en nuestro estudio entre aquellas mujeres normonutridas según MNA el área del músculo cuádriceps era de $1,82 \pm 1,4 \text{ cm}^2$ respecto a $1,7 \pm 0,9$ y $1,5 \pm 0,7 \text{ cm}^2$ entre aquellas con riesgo moderado y alto de desnutrición, respectivamente, aunque sin alcanzar la significación estadística.

Por otro lado, existen estudios (278) que han relacionado la contracción del músculo vasto externo del cuádriceps con la funcionalidad y sugieren que podría incorporarse a los criterios GLIM como criterio fenotípico, Sin embargo, hasta la fecha, no hay puntos de corte respecto a la contracción muscular en población sana ni en población con patologías específicas.

Actualmente no hay muchos estudios que relacionen la contracción muscular con factores pronósticos. En uno realizado por *Marín-Baselga et al.* (285) que incluyó a 20 pacientes de los cuales 30,4% presentaban IC, observaron contracción media del 18% del músculo cuádriceps y vieron que se relacionaba con número de días de hospitalización, sarcopenia medida con el test SARC-F y fragilidad medida con la escala FRAIL. En el estudio anteriormente mencionado de *Mateos-Angulo et al.* (284) sobre 19 pacientes institucionalizados observaron contracción muscular media de 8,4% y objetivaron relación con riesgo alto de desnutrición según el test MNA-SF.

En nuestro estudio, hemos analizado, en la tabla 16, las diferencias respecto a la sarcopenia cuando la contracción es mayor del 15%, observando como los pacientes que se encuentran por debajo de dicho umbral presentan mayor probabilidad de sarcopenia. Asimismo, hemos hallado menor porcentaje de contracción muscular en aquellos pacientes desnutridos (7,6% vs. 0% en mujeres normonutridas/desnutridas, respectivamente).

Como se ha observado en los anteriores estudios, es crucial establecer puntos de corte para la contracción muscular del cuádriceps, debido a su relación con factores de funcionalidad y pronósticos. En nuestro estudio, hemos demostrado que los puntos de corte de 15%, 20% y 30% se relacionan con la gravedad y función física de pacientes con IC. Por tanto, es necesario realizar estudios adicionales ampliando el tamaño muestral en este grupo de pacientes para confirmar estos hallazgos y ampliar el conocimiento en esta área.

Adicionalmente, hay algunos trabajos que muestran la importancia de, además de medir los ejes y el área del músculo cuádriceps describir su ecogenicidad y el grosor del tendón del músculo recto anterior del cuádriceps.

Por un lado, se ha visto que el incremento de la ecogenicidad está producido por una alteración en la arquitectura normal del músculo debido a un aumento de la masa grasa, fibrosis, inflamación y pérdida de tejido sano (278). En un estudio realizado sobre pacientes con ICC (286), encontraron una correlación negativa entre la ecogenicidad del cuádriceps y el pico de VO_2 máximo, es decir, a mayor ecogenicidad, peor tolerancia al ejercicio.

Por otro lado, en un estudio de *Hernández-Socorro et al.* (287) realizaron ecografía del músculo cuádriceps a pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (de los cuales 72,4% tenían fallo cardíaco) respecto a controles sanos. El grosor del tendón del músculo cuádriceps fue de 1,5 mm en pacientes sanos y 1,8 mm en enfermos y objetivaron que los que estaban enfermos tenían mayor grosor de este tendón y menor área del músculo. Por todo ello, sería interesante para futuras investigaciones incluir estos parámetros en el análisis de la ecografía.

Además, la ecografía nutricional[®] permite la valoración del tejido adiposo abdominal. En la población de nuestro estudio, el tejido adiposo total era de 15,5 (9,9-23,5) mm en varones y 20,1 (13,1-27) mm en mujeres. El tejido adiposo superficial era 6,7 (4,2-9,2) mm en varones y 9 (5,2-14,7) mm en mujeres mientras que el tejido adiposo preperitoneal, era de $5,3 \pm 3,2$ mm en varones y $5,2 \pm 3,6$ mm en mujeres.

Pocos estudios han evaluado el impacto del tejido adiposo abdominal en la IC. Sin embargo, investigaciones previas han demostrado que un mayor tejido adiposo preperitoneal está asociado con un incremento en el riesgo de dislipemia, resistencia a la insulina y diabetes en pacientes con enfermedades cardíacas.

En uno de ellos, *Tadokoro et al.* (288) incluyeron a 131 pacientes no obesos con enfermedad isquémica cardíaca, objetivando tejido adiposo superficial de $8,9 \pm 2,8$ en varones y $14,6 \pm 3,1$ mm en mujeres y tejido adiposo preperitoneal de $9,8 \pm 3$ mm y $10,2 \pm 3,4$ mm en varones y mujeres respectivamente. La diferencia con nuestros datos puede deberse a la población estudiada, el uso del ecógrafo *Toshiba Sonolayer SSA-250* y la medición en inspiración en lugar de espiración no forzada. Encontraron una correlación positiva entre el tejido adiposo preperitoneal y los niveles de colesterol total, LDL-c y triglicéridos y correlación negativa con el HDL-c. *Marín-Baselga et al.* (285) observó también que un mayor tejido adiposo preperitoneal se asocia a mayor estancia hospitalaria.

Del mismo modo, en otro estudio (289) realizado sobre pacientes con síndrome coronario crónico se encontró una correlación positiva entre el tejido adiposo preperitoneal con insulinoresistencia medido por el test HOMA y la HbA1c. Específicamente, por cada mm de aumento en el tejido adiposo preperitoneal, el riesgo de DM tipo 2 aumentaba un 4% y si era mayor a 10 mm el riesgo de resistencia a la insulina aumentaba 1,92 veces.

También se ha estudiado la relación del tejido adiposo preperitoneal con el RCV en otras poblaciones. En un estudio de *Bonjoch et al.* (290) se observó un aumento del tejido adiposo preperitoneal en pacientes con VIH, quienes presentaron el doble de insulinoresistencia medida con el test HOMA respecto a los que no presentaban VIH. En otro estudio (291) realizado en población sana de Singapur se encontró que, en varones, el tejido adiposo preperitoneal se relacionaba de forma independiente con resistencia a la insulina y bajos niveles de HDL-c, estableciendo un punto de corte de 1,2 cm. En particular, por cada cm de incremento en el tejido adiposo preperitoneal, la resistencia a la insulina aumentaba un 4,98%. En mujeres, cada cm de incremento de tejido adiposo preperitoneal aumentaba el riesgo de resistencia a la insulina en un 11,5% y de hipertrigliceridemia en un 2,6%.

Aunque en la literatura no existan por el momento estudios al respecto, en la población femenina de nuestra serie hemos encontrado correlación negativa entre el AF y el tejido adiposo preperitoneal. De ello se deduce que el aumento de tejido adiposo preperitoneal puede condicionar mal pronóstico, dado que se relaciona con una reducción del AF que, como hemos comentado en el apartado de "Bioimpedanciometría" está asociado a un aumento de la mortalidad.

Otros estudios han analizado la importancia del tejido adiposo subcutáneo (SAT) que representa la reserva energética corporal y el tejido adiposo visceral (VAT) dado que es más metabólicamente activo y es responsable de la regulación neuroendocrina y la expresión de adipoquinas, por ello, se relaciona en mayor medida con el riesgo cardiovascular (278).

En uno de ellos (292) realizado sobre población con y sin diabetes vieron SAT de 2,3 cm en varones y 2,6 cm en mujeres y VAT de 9 cm en varones y 8,5 cm en mujeres. Objetivaron correlación positiva entre el SAT y los niveles de colesterol total y LDL y entre el VAT y los niveles de triglicéridos. En otro estudio (293) comparando el SAT y VAT entre población africana y europea siendo en varones el SAT 0,7 cm en africanos y 2,7 cm en europeos y en mujeres 1,5 cm y 3,3 cm en africanas y europeas respectivamente. Respecto al VAT, en varones era de 5,9 cm en africanos y 8,2 cm en europeos y en mujeres de 5,4 cm en africanas y 5,9 cm en europeas. Independientemente de la etnia y el IMC vieron que el SAT y el VAT se relacionaban con FRCV.

Asimismo, *Ferraz et al.* (294) realizaron un estudio sobre 105 pacientes de los cuales 25,7% presentaban alto riesgo cardiovascular. Observaron cómo aquellos con AF normal presentaban VAT de 5,99 cm frente a 8,32 cm entre aquellos con AF bajo, según tablas estandarizadas de edad y sexo. Además, hallaron relación entre AF y VAT elevado, estableciendo punto de corte de VAT en $\leq 5,50$ cm.

Dada la importancia que se está observando en la medición de estos parámetros hay estudios en curso para obtener puntos de corte para su medición por ecografía. En estos momentos, hay publicaciones recientes en las que se ha utilizado el TAC para su medición. En una de ellas, (295) sobre pacientes con enfermedad de Crohn se observó que presentar un ratio VAT/SAT ≥ 1 aumentaba 4,8 veces el riesgo de progresión de enfermedad. En otro (296) realizada en pacientes con cáncer de endometrio, se encontró menor tiempo libre de enfermedad y supervivencia en aquellas con un ratio VAT/SAT $>0,45$.

En nuestra muestra, no hemos analizado los parámetros de SAT y VAT y se está reconociendo su importancia en la predicción del pronóstico. Por ello, sería interesante medir estos parámetros en nuestra población. Esto permitirá, una vez establecidos los puntos de corte mediante ecografía, determinar si los pacientes con IC presentar mayores o menos niveles de SAT y VAT y su implicación pronóstica.

2.5.3. ANÁLISIS SANGUÍNEO

Conforme a lo reportado en la literatura (297,298), en nuestro estudio hemos valorado como parámetros en el análisis sanguíneo la albúmina, prealbúmina, colesterol total, hierro, vitamina D, A y E; proteína C reactiva y linfocitos.

En nuestra serie, la prevalencia de hipoalbuminemia es de 21,6%. *El Iskandarani et al.* (298) realizaron un metaanálisis en pacientes con IC observando prevalencia de hipoalbuminemia en IC aguda de 38,5% y en IC crónica del 19,7%, por lo que es similar a nuestro estudio. Hemos objetivado, en varones, una relación inversa entre los niveles de albúmina y la gravedad de la IC medida con la escala NYHA.

En diversos estudios se ha demostrado la relación entre la hipoalbuminemia y mal pronóstico en los pacientes con IC. *Liu et al.*(299), incluyeron a 2.280 pacientes con IC aguda ingresados en la UCI objetivando correlación negativa entre tiempo de estancia en UCI y niveles de albúmina. Del mismo modo, en otros dos estudios (297,298) se demostró relación de hipoalbuminemia con mortalidad a largo plazo y hospitalizaciones en pacientes con IC. Igualmente, *Armentaro et al.* (300) hallaron relación con niveles de albúmina <3,5 g/dl y aumento de riesgo de infarto no fatal, eventos coronarios, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa.

3. CALIDAD DE VIDA

En nuestro estudio, hemos evaluado la calidad de vida utilizando dos cuestionarios validados; el SF-36, destinado a población general y el test de Minnesota, específico para pacientes con IC. Nuestros resultados indican una menor calidad de vida, tanto en los aspectos físicos como emocionales, en pacientes con mayor sintomatología y aquellos con alta probabilidad de sarcopenia, según ambos cuestionarios.

Diversos estudios han analizado el papel del test SF-36 para evaluar la calidad de vida en pacientes con IC. En línea con nuestros hallazgos, un estudio realizado principalmente en pacientes en NYHA I y II (301), mostró puntuaciones más bajas en la esfera física que en la mental. Asimismo, observó que la calidad de vida disminuía a medida que empeoraba la clase funcional de la IC y objetivó peor calidad de vida respecto a la población general. Asimismo, el estudio de *Jenkinson et al.* (302) realizado sobre pacientes con IC, mostró peores puntuaciones especialmente en el dominio físico. En este estudio, una parte de la muestra recibía tratamiento con captopril durante un mes, obteniendo mejores puntuaciones en cuanto a la calidad de vida.

Otro estudio (303), con un 21,5% de los pacientes en NYHA III-IV, se observó menor tolerancia al ejercicio en aquellos con peor puntuación. Además, se establecieron puntos de corte para predecir intolerancia al ejercicio; una media de las puntuaciones físicas de 70, 50 y 45 predecía una distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos de 400, 300 y menos de 200 metros, respectivamente.

En cuanto el test de Minnesota, ha sido validado para evaluar la calidad de vida en los pacientes con IC en múltiples poblaciones como la española (304), la lituana (305), la coreana (306), la portuguesa (307) y la árabe (308), entre otras. Diversos estudios han demostrado su utilidad independientemente de la población en la que se utilice (309,310). Al contrario que lo demostrado en nuestro estudio, *Sandau et al.*(311), no encontraron relación entre la escala NYHA y la calidad de vida medida con el test Minnesota. Esto puede deberse a

que se trataba de pacientes mayores de 80 años con estenosis aórtica severa, por lo que es una población diferente a la de nuestro estudio.

Hay pocos estudios que comparen ambos test en la IC. En uno de ellos (312) utilizaron ambos para evaluar la calidad de vida en pacientes con enfermedad valvular cardíaca sometidos a intervención quirúrgica. Determinaron que el test Minnesota expresaba mejor la calidad de vida de estos pacientes dado que es más específico y más fácil de realizar.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En primer lugar, es importante destacar que, en la realización de medidas antropométricas, dinamometría y técnicas de composición corporal como la bioimpedanciometría y la ecografía, es necesario diferenciar entre varones y mujeres debido a las diferencias inherentes entre ambos sexos. Esta diferenciación reduce el tamaño muestral. Aumentando el tamaño muestral, sería posible obtener un mayor número de resultados estadísticamente significativos.

En segundo lugar, se trata de un estudio transversal en el que se realiza intervención nutricional a los pacientes que lo requieren en el momento de la visita. Sin embargo, no se efectúa seguimiento a largo plazo, por lo que no podemos observar los efectos de dicha intervención. A pesar de esto, nuestro trabajo puede servir como base para futuros estudios prospectivos sobre la desnutrición en la IC.

CONCLUSIONES

Las conclusiones derivadas de nuestro estudio son las siguientes:

1. La prevalencia de desnutrición y riesgo de desnutrición de los pacientes ambulatorios diagnosticados de IC es elevada, afectando a más de la mitad de los pacientes.
2. Los métodos de cribado de desnutrición evaluados, presentan resultados similares entre ellos y han demostrado ser útiles para identificar pacientes con alto riesgo de desnutrición.
3. La pérdida de peso es mayor en los pacientes que no sobreviven y en estadios NYHA más avanzados (III y IV). Uno de cuatro pacientes con IC presenta alta probabilidad de sarcopenia y en términos de funcionalidad, más de la mitad eran considerados frágiles; lo que subraya la importancia de una adecuada valoración morfofuncional en la IC.
4. El análisis con bioimpedanciometría y ecografía nutricional muestra cambios en la composición corporal en comparación con la población sana. Estos pacientes presentan un menor ángulo de fase que se correlaciona de forma inversa con la gravedad de la enfermedad (medido con escala NYHA) y con el tejido adiposo preperitoneal. El área del músculo cuádriceps es baja en la IC y existe una relación entre la su contracción inadecuada y la gravedad de la enfermedad.
5. Los pacientes con IC en estadios avanzados de la clasificación NYHA presentan mayor desnutrición y peor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;: PMID: 34447992.

2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e1033. Erratum in: *Circulation*. 2022 Sep 27;146(13):e185. Erratum in: *Circulation*. 2023 Apr 4;147(14):e674. PMID: 35363499.

3. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017 Dec;19(12):1574-1585. doi: 10.1002/ejhf.813. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28386917.

4. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1421-1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172. Epub 2021 May 13. PMID: 33983838.

5. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Aug;66(8):649-56. doi: 10.1016/j.rec.2013.03.012. Epub 2013 Jul 5. PMID: 24776334.

6. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Jan;75(1):31-38. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2020.09.033. Epub 2020 Dec 27. PMID: 33380382.
7. Fernández A, Thierer J, Fairman E, Giordanino E, Soricetti J, Belziti C, et al. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. *Rev Argent Cardiol* 2023;91 (Suplemento 2):1-80. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s2>
8. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, Butler J, Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart Fail Rev*. 2022 Jan;27(1):337-344. doi: 10.1007/s10741-020-09987-z. PMID: 32524327.
9. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R; American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6;50(19):1914-31. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.008. PMID: 17980265.
10. Castro Fernández A, , Fernández Vivancos Marquina C. Comorbilidades e insuficiencia cardiaca. *Cardiocre* [Internet]. 2015;50(1):17-21. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=277041126005>
11. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Camafort M, Abad-Cardiel M, Martín-Rioboo E, Morales-Olivas F, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre las guías ACC/AHA 2017 de hipertensión arterial. *Hipertens Riesgo Vasc*. 1 de julio de 2018;35(3):119-29.
12. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PC NA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American

- Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3168-3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002. Epub 2018 Nov 10. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3234-3237. PMID: 30423391.
13. Andrade Rodrigo, Pérez Verónica, Silvera Gabriela. Manejo de las comorbilidades en la insuficiencia cardíaca. *Rev.Urug.Cardirol*. [Internet]. 2018 Abr [citado 2024 Jun 05] ; 33(1): 43-80. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202018000100043&lng=es. <https://doi.org/10.29277/cardio.33.1.1>.
 14. Julián MT, Pérez-Montes de Oca A, Julve J, Alonso N. The double burden: type 1 diabetes and heart failure-a comprehensive review. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Feb 12;23(1):65. doi: 10.1186/s12933-024-02136-y. PMID: 38347569; PMCID: PMC10863220.
 15. Jankauskas SS, Kansakar U, Varzideh F, Wilson S, Mone P, Lombardi A, Gambardella J, Santulli G. Heart failure in diabetes. *Metabolism*. 2021 Dec;125:154910. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154910. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34627874; PMCID: PMC8941799.
 16. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Ashna M, Ross-Comptis J, Ansong SO, Egbunu EO, Okafor GC, Jingwa KA, Akintunde AA, Ogah CM, Edeko MO, Ibitoye AV, Ogunseye MO, Alakwe-Ojimba CE, Omeludike EK, Oguine CA, Afuh RN, Olawuni CA, Ekwem OR, Oyedele BA, Pius EI, Asekhauno MO, Ladele JA, Okoro CB, Monika Pouekoua BC, Adenikinju JS, Agu-Ben CM, Aborisade O. Heart failure and diabetes: Understanding the bidirectional relationship. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Sep 15;102(37):e34906. doi: 10.1097/MD.00000000000034906. PMID: 37713837; PMCID: PMC10508577.
 17. Aziri B, Begic E, Jankovic S, Mladenovic Z, Stanetic B, Kovacevic-Preradovic T, Iglica A, Mujakovic A. Systematic review of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a hopeful prospect in tackling heart failure-related events. *ESC Heart Fail*. 2023 Jun;10(3):1499-1530. doi: 10.1002/ehf2.14355. Epub 2023 Mar 26. PMID: 36967133; PMCID: PMC10192234.
 18. Karlström P, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors are associated with reduced risk of mortality and readmissions in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2024 Feb;11(1):327-337. doi: 10.1002/ehf2.14582. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38012065; PMCID: PMC10804187.

19. Chen J, Jiang C, Guo M, Zeng Y, Jiang Z, Zhang D, Tu M, Tan X, Yan P, Xu X, Long Y, Xu Y. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiac function and health status in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Jan 3;23(1):2. doi: 10.1186/s12933-023-02042-9. PMID: 38172861; PMCID: PMC10765651.
20. Usman MS, Januzzi JL, Anker SD, Salman A, Parikh PB, Adamo M, Filippatos G, Khan MS, Lala A, Verma S, Metra M, Butler J. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left cardiac remodelling in heart failure with reduced ejection fraction: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2024 Feb;26(2):373-382. doi: 10.1002/ejhf.3129. Epub 2024 Jan 18. PMID: 38235936.
21. Faluk M, Wardhere A, Thakker R, Khan FA. SGLT2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Probl Cardiol*. 2024 Mar;49(3):102388. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102388. Epub 2024 Jan 4. PMID: 38184133.
22. Roig E. La anemia en la insuficiencia cardíaca ¿Es un marcador de gravedad o un objetivo terapéutico? 2005 *Rev Esp Cardiol*;58(1):10-2. doi: 10.1157/13070502
23. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;: PMID: 34447992.
24. Güder G, Störk S. COPD and heart failure: differential diagnosis and comorbidity. *Herz*. 2019 Sep;44(6):502-508. English. doi: 10.1007/s00059-019-4814-7. PMID: 31111162.
25. Gámez-López, Antonio & Bonilla Palomas, Juan Luis & López-Ibáñez, María & Conde, Mirian & Anguita-Sánchez, Manuel & Villar-Ráez, Antonia. (2016). Valoración de la composición corporal y su influencia pronóstica en insuficiencia cardíaca crónica. Más allá de la «paradoja de la obesidad». *Archivos de Cardiología de México*. 86. doi: 10.1016/j.acmx.2016.06.003.

26. Fernández García-Salazar R, García-Almeida JM. Valoración del estado nutricional y concepto de desnutrición. En: Olveira G. Manual de nutrición clínica y dietética. 3ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 2016
27. Zugasti Murillo A, Casas Herrero Á. Síndrome de fragilidad y estado nutricional: valoración, prevención y tratamiento [Frailty syndrome and nutritional status: assessment, prevention and treatment]. *Nutr Hosp*. 2019 Jul 1;36(Spec No2):26-37. Spanish. doi: 10.20960/nh.02678. PMID: 31189322.
28. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.
29. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008 Dec;27(6):793-9. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013. Epub 2008 Aug 21. PMID: 18718696.
30. Haydock PM, Flett AS. Management of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart*. 2022 Sep 12;108(19):1571-1579. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318811. PMID: 35973784; PMCID: PMC9484381.
31. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25176015.
32. Zhang H, Huetteman AT, Reyes EA, Appelbaum JS. Effects of Sacubitril-Valsartan in Patients With Various Types of Heart Failure: A Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023 Jun 1;81(6):434-444. doi: 10.1097/FJC.0000000000001421. PMID: 37000983.

33. Takigami Y, Ishii S, Eda Y, Yazaki M, Fujita T, Iida Y, Ikeda Y, Nabeta T, Oikawa J, Koitabashi T, Ako J. The efficacy and safety of sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients with hypotension. *Heart Vessels*. 2023 Nov;38(11):1337-1343. doi: 10.1007/s00380-023-02283-4. Epub 2023 Jun 29. PMID: 37382703.
34. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001. PMID: 10471456.
35. Bayoumi E, Lam PH, Dooley DJ, Singh S, Faselis C, Morgan CJ, Patel S, Sherif HM, Mohammed SF, Palant CE, Pitt B, Fonarow GC, Ahmed A. Spironolactone and Outcomes in Older Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Am J Med*. 2019 Jan;132(1):71-80.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.09.011. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30240686; PMCID: PMC6511886.
36. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21. doi: 10.1056/NEJMoA030207. Epub 2003 Mar 31. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003 May 29;348(22):2271. PMID: 12668699.
37. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoA1009492. Epub 2010 Nov 14. PMID: 21073363.
38. Monzo L, Girerd N, Duarte K, Ferreira JP, McMurray JJV, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Pocock SJ, Pitt B, Zannad F. Time to clinical benefit of eplerenone among patients with heart failure and reduced ejection fraction: A subgroups analysis from the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2023 Aug;25(8):1444-1449. doi: 10.1002/ejhf.2952. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37370197.

39. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.
40. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiere E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.
41. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020 Sep 19;396(10254):819-829. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9. Epub 2020 Aug 30. PMID: 32877652.
42. Stolfo D, Lund LH, Sinagra G, Lindberg F, Dahlström U, Rosano G, Savarese G. Heart failure pharmacological treatments and outcomes in heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023 Sep 20;9(6):526-535. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad036. PMID: 37204037; PMCID: PMC10509568.
43. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiere-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct

14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449189.

44. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36027570.
45. Banerjee M, Pal R, Nair K, Mukhopadhyay S. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J*. 2023 Mar-Apr;75(2):122-127. doi: 10.1016/j.ihj.2023.03.003. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36914068; PMCID: PMC10123444.
46. Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, Lepage S, Morrow DA, Sarwat S, Sharma K, Starling RC, Velazquez EJ, Williamson KM, Desai AS, Zieroth S, Solomon SD, Braunwald E; PARAGLIDE-HF Investigators. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jul 4;82(1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.019. Epub 2023 May 21. PMID: 37212758.
47. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Düngen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1609-1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31475794.

48. Vaduganathan M, Mentz RJ, Claggett BL, Miao ZM, Kulac IJ, Ward JH, Hernandez AF, Morrow DA, Starling RC, Velazquez EJ, Williamson KM, Desai AS, Zieroth S, Lefkowitz M, McMurray JJV, Braunwald E, Solomon SD. Sacubitril/valsartan in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a pre-specified participant-level pooled analysis of PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF. *Eur Heart J*. 2023 Aug 14;44(31):2982-2993. doi: 10.1093/eurheartj/ehad344. PMID: 37210743; PMCID: PMC10424880.
49. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, von Lueder TG, Böhm M, Andersson B, Kjekshus J, Packer M, Rigby AS, Rosano G, Wedel H, Hjalmarson Å, Wikstrand J, Kotecha D; Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018 Jan 1;39(1):26-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehx564. PMID: 29040525; PMCID: PMC5837435.
50. Arnold SV, Silverman DN, Gosch K, Nassif ME, Infeld M, Litwin S, Meyer M, Fendler TJ. Beta-Blocker Use and Heart Failure Outcomes in Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2023 Aug;11(8 Pt 1):893-900. doi: 10.1016/j.jchf.2023.03.017. Epub 2023 May 3. PMID: 37140513.
51. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, O'Meara E, Shah SJ, McKinlay S, Fleg JL, Sopko G, Pitt B, Pfeffer MA; TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016 Feb 1;37(5):455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26374849; PMCID: PMC4751235.
52. Kittleson MM, Panjra GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL, Januzzi JL Jr, Yancy CW. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023 May 9;81(18):1835-1878. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.393. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37137593.

53. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2338-45. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250. Epub 2006 Sep 8. PMID: 16963472.
54. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2456-67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450. Epub 2008 Nov 11. PMID: 19001508.
55. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777-81. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7. PMID: 13678871.
56. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Löffler M, Dungen HD, Tschöpe C, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Gelbrich G, Pieske B; Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 Feb 27;309(8):781-91. doi: 10.1001/jama.2013.905. PMID: 23443441.
57. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731. PMID: 24716680.
58. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997 Feb 20;336(8):525-33. doi: 10.1056/NEJM199702203360801. PMID: 9036306.

59. Banerjee M, Pal R, Nair K, Mukhopadhyay S. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J.* 2023 Mar-Apr;75(2):122-127. doi: 10.1016/j.ihj.2023.03.003. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36914068; PMCID: PMC10123444.
60. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, Ferreira JP, Nassif ME, Psocka MA, Tromp J, Borleffs CJW, Ma C, Comin-Colet J, Fu M, Janssens SP, Kiss RG, Mentz RJ, Sakata Y, Schirmer H, Schou M, Schulze PC, Spinarova L, Volterrani M, Wranicz JK, Zeymer U, Zieroth S, Brueckmann M, Blatchford JP, Salsali A, Ponikowski P. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022 Mar;28(3):568-574. doi: 10.1038/s41591-021-01659-1. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35228754; PMCID: PMC8938265.
61. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejectionN fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Oct 20;380(9851):1387-95. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6. Epub 2012 Aug 26. PMID: 22932717.
62. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, Hovingh GK, Kitzman DW, Lindegaard ML, Møller DV, Shah SJ, Treppendahl MB, Verma S, Abhayaratna W, Ahmed FZ, Chopra V, Ezekowitz J, Fu M, Ito H, Lelonek M, Melenovsky V, Merkely B, Núñez J, Perna E, Schou M, Senni M, Sharma K, Van der Meer P, von Lewinski D, Wolf D, Petrie MC; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023 Sep 21;389(12):1069-1084. doi: 10.1056/NEJMoa2306963. Epub 2023 Aug 25. PMID: 37622681.
63. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, Jensen GL, Malone A, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Rothenberg E, Schindler K, Schneider SM, de van der Schueren MA, Sieber C, Valentini L, Yu JC, Van Gossum A, Singer P. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017 Feb;36(1):49-64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27642056.

64. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M; Academy Malnutrition Work Group; A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force; A.S.P.E.N. Board of Directors. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012 May;36(3):275-83. doi: 10.1177/0148607112440285. PMID: 22535923.
65. Lv S, Ru S. The prevalence of malnutrition and its effects on the all-cause mortality among patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Oct 28;16(10):e0259300. doi: 10.1371/journal.pone.0259300. PMID: 34710169; PMCID: PMC8553374.
66. Ana Zugasti Murillo, I.B.n.L., María D. Ballesteros Pomar, Francisco Botella Romero, Valoración de desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) y de sarcopenia en el paciente con insuficiencia cardíaca (IC). 2023. ISBN 978-84-09-46508-8.
67. Guerra-Sánchez L, Martínez-Rincón C, Fresno-Flores M. Prevalencia de malnutrición en pacientes hospitalizados por descompensación de insuficiencia cardíaca crónica; valoración subjetiva global como indicador pronóstico [Prevalence of undernutrition in hospital patients with unbalanced heart failure; subjective global assessment like prognosis sign]. *Nutr Hosp.* 2015 Apr 1;31(4):1757-62. Spanish. doi: 10.3305/nh.2015.31.4.8424. PMID: 25795968.
68. Jiang M, Sun M, Zhang X, Li R. Nutritional status and its association with in-hospital major adverse cardiac events in patients with severe heart failure: a prospective study. *Nutr Hosp.* 2022 Mar 29;39(2):256-265. English. doi: 10.20960/nh.03846. PMID: 35075911.
69. Guerra-Sánchez L, Fresno-Flores M, Martínez-Rincón C. Effect of a double nutritional intervention on the nutritional status, functional capacity, and quality of life of patients with chronic heart failure: 12-month results from a randomized clinical trial. *Nutr Hosp.* 2020 Jul 13;34(3):422-431. English. doi: 10.20960/nh.02820. PMID: 32090585.
70. Fernández-Pombo A, Rodríguez-Carnero G, Castro AI, Cantón-Blanco A, Seoane LM, Casanueva FF, Crujeiras AB, Martínez-Olmos MA. Relevance of nutritional assessment and treatment to counteract cardiac cachexia and sarcopenia in chronic heart failure. *Clin Nutr.* 2021 Sep;40(9):5141-5155. doi: 10.1016/j.clnu.2021.07.027. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34461588.

71. Nichols S, McGregor G, Al-Mohammad A, Ali AN, Tew G, O'Doherty AF. The effect of protein and essential amino acid supplementation on muscle strength and performance in patients with chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Nutr.* 2020 Aug;59(5):1785-1801. doi: 10.1007/s00394-019-02108-z. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31659450; PMCID: PMC7351803.

72. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670. PMID: 34447992.

73. Von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, Springer J, Anker SD. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Jun;14(6):323-341. doi: 10.1038/nrcardio.2017.51. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28436486.

74. Curcio F, Testa G, Liguori I, Papillo M, Flocco V, Panicara V, Galizia G, Della-Morte D, Gargiulo G, Cacciatore F, Bonaduce D, Landi F, Abete P. Sarcopenia and Heart Failure. *Nutrients.* 2020 Jan 14;12(1):211. doi: 10.3390/nu12010211. PMID: 31947528; PMCID: PMC7019352.

75. Kryzstofiak H, Wleklik M, Migaj J, Dudek M, Uchmanowicz I, Lisiak M, Kubiela G, Straburzyńska-Migaj E, Lesiak M, Kałużna-Oleksy M. Cardiac Cachexia: A Well-Known but Challenging Complication of Heart Failure. *Clin Interv Aging.* 2020 Nov 2;15:2041-2051. doi: 10.2147/CIA.S273967. PMID: 33173285; PMCID: PMC7646468.

76. Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016 Jun;7(3):246-60. doi: 10.1002/jcsm.12118. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27386168; PMCID: PMC4929818.

77. Murphy L, Gray A, Joyce E. Anabolism to Catabolism: Serologic Clues to Nutritional Status in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2019 Oct;16(5):189-200. doi: 10.1007/s11897-019-00437-y. PMID: 31606846.

78. Carson MA, Reid J, Hill L, Dixon L, Donnelly P, Slater P, Hill A, Fitzsimons

- D. An exploration of the prevalence and experience of cardiac cachexia: protocol for a mixed methods cross-sectional study. *BMC Palliat Care*. 2019 Oct 20;18(1):82. doi: 10.1186/s12904-019-0471-0. PMID: 31630685; PMCID: PMC6802347.
79. Thaxton GE, Melby PC, Manary MJ, Preidis GA. New Insights into the Pathogenesis and Treatment of Malnutrition. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018 Dec;47(4):813-827. doi: 10.1016/j.gtc.2018.07.007. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30337034; PMCID: PMC6484436.
80. Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, Nagpal AD, Pisani B, Agarwala R. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 May;40(4):475-86. doi: 10.1177/0148607114566854. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25634161.
81. Lena A, Ebner N, Anker MS. Cardiac cachexia. *Eur Heart J Suppl*. 2019 Dec;21(Suppl L):L24-L27. doi: 10.1093/eurheartj/suz241. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31885509; PMCID: PMC6926416.
82. Ebner N, Anker SD, von Haehling S. Recent developments in the field of cachexia, sarcopenia, and muscle wasting: highlights from the 11th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Feb;10(1):218-225. doi: 10.1002/jcsm.12408. PMID: 30920774; PMCID: PMC6438336.
83. Lena A, Ebner N, Anker MS. Cardiac cachexia. *Eur Heart J Suppl*. 2019 Dec;21(Suppl L):L24-L27. doi: 10.1093/eurheartj/suz241. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31885509; PMCID: PMC6926416.
84. Valentova M, Anker SD, von Haehling S. Cardiac Cachexia Revisited: The Role of Wasting in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2020 Jan;16(1):61-69. doi: 10.1016/j.hfc.2019.08.006. PMID: 31735316.
85. Carbone S, Billingsley HE, Rodriguez-Miguel P, Kirkman DL, Garten R, Franco RL, Lee DC, Lavie CJ. Lean Mass Abnormalities in Heart Failure: The Role of Sarcopenia, Sarcopenic Obesity, and Cachexia. *Curr Probl Cardiol*. 2020 Nov;45(11):100417. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.03.006. Epub 2019 Mar 28. PMID: 31036371; PMCID: PMC11146283.
86. I.H. Rosenberg. Summary comments; Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. *Proc Conf Am J Clin Nutr* (1989)
87. Rodríguez-Rejón AI, Ruiz-López MD, Artacho Martín-Lagos R.

- Diagnóstico y prevalencia de sarcopenia en residencias de mayores: EWGSOP2 frente al EWGSOP1 [Diagnosis and prevalence of sarcopenia in long-term care homes: EWGSOP2 versus EWGSOP1]. *Nutr Hosp*. 2019 Oct 17;36(5):1074-1080. Spanish. doi: 10.20960/nh.02573. PMID: 31516007.
88. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.
 89. Zhang Y, Zhang J, Ni W, Yuan X, Zhang H, Li P, Xu J, Zhao Z. Sarcopenia in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021 Apr;8(2):1007-1017. doi: 10.1002/ehf2.13255. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33576177; PMCID: PMC8006658.
 90. Chandrashekhar Iyer L, Vaishali K, Babu AS. Prevalence of sarcopenia in heart failure: A systematic review. *Indian Heart J*. 2023 Jan-Feb;75(1):36-42. doi: 10.1016/j.ihj.2022.12.004. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36567064; PMCID: PMC9986732.
 91. Chen R, Xu J, Wang Y, Jiang B, Xu X, Lan Y, Wang J, Lin X. Prevalence of sarcopenia and its association with clinical outcomes in heart failure: An updated meta-analysis and systematic review. *Clin Cardiol*. 2023 Mar;46(3):260-268. doi: 10.1002/clc.23970. Epub 2023 Jan 16. PMID: 36644878; PMCID: PMC10018088.
 92. Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest*. 1999 Mar;115(3):836-47. doi: 10.1378/chest.115.3.836. PMID: 10084500.
 93. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*. 2003 Mar 29;361(9363):1077-83. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12892-9. PMID: 12672310.

94. Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, Okoshi K. Cardiac Cachexia: Perspectives for Prevention and Treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Jan;108(1):74-80. doi: 10.5935/abc.20160142. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27812676; PMCID: PMC5245851.
95. von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014 Dec;5(4):261-3. doi: 10.1007/s13539-014-0164-8. PMID: 25384990; PMCID: PMC4248411.
96. Christensen HM, Kistorp C, Schou M, Keller N, Zerahn B, Frystyk J, Schwarz P, Faber J. Prevalence of cachexia in chronic heart failure and characteristics of body composition and metabolic status. *Endocrine.* 2013 Jun;43(3):626-34. doi: 10.1007/s12020-012-9836-3. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23179776.
97. Thompson MP, Cooper ST, Parry BR, Tuckey JA. Increased expression of the mRNA for hormone-sensitive lipase in adipose tissue of cancer patients. *Biochim Biophys Acta.* 1993 Jan 22;1180(3):236-42. doi: 10.1016/0925-4439(93)90044-2. PMID: 8422428.
98. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia--pathophysiology and management. *J Gastroenterol.* 2013 May;48(5):574-94. doi: 10.1007/s00535-013-0787-0. Epub 2013 Mar 20. PMID: 23512346; PMCID: PMC3698426.
99. Joaquín C, Puig R, Gastelurrutia P, Lupón J, de Antonio M, Domingo M, Moliner P, Zamora E, Martin M, Alonso N, Puig-Domingo M, Bayes-Genis A. Mini nutritional assessment is a better predictor of mortality than subjective global assessment in heart failure out-patients. *Clin Nutr.* 2019 Dec;38(6):2740-2746. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.001. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30616882.
100. Cribar e intervenir. La nutrición puede hacer la diferencia. (s/f). www.mna-elderly.com
101. Marinos Elia (Chairman), Christine Russell, Dr Rebecca Stratton, Vera Todorovic, Liz Evans, Kirstine Farrer. MANUAL EXPLICATIVO 'MUST' Guía para el 'Instrumento universal para el cribado de la malnutrición' ('MUST') para adultos. www.bapen.org.uk

102. Galván Barahona José Luis. Valoración Global Subjetiva (VGS). Revista en internet. Citada el 26/3/2016. Red de Comunicación e Integración 71Biomedica. 2009. Disponible en: <http://www.uacj.mx/ICB/redcib/Documents/Publicaciones/Valoraci%C3%B3n%20Global%20Subjetiva.pdf>
103. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr. 2003 Aug;22(4):415-21. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0. PMID: 12880610.
104. Guerra-Sánchez, Luis, Martínez-Rincón, Carmen, & Fresno-Flores, Mar. (2015). Cribado nutricional en pacientes con insuficiencia cardiaca: análisis de 5 métodos. Nutrición Hospitalaria, 31(2), 890-899. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.2.7665>
105. Lin H, Zhang H, Lin Z, Li X, Kong X, Sun G. Review of nutritional screening and assessment tools and clinical outcomes in heart failure. Heart Fail Rev. 2016 Sep;21(5):549-65. doi: 10.1007/s10741-016-9540-0. PMID: 26920682.
106. Bonilla-Palomas, Juan Luis, Gámez-López, Antonio Luis, Moreno-Conde, Mirian, López-Ibáñez, María Cristina, Castellano-García, Patricia, Ráez-Ruiz, Carlos Javier, Ruíz-Quirós, Rocío, & Ramiro-Ortega, Esmeralda. (2017). Influencia de la desnutrición sobre la mortalidad a largo plazo en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca crónica. Nutrición Hospitalaria, 34(6), 1382-1389. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.1131>
107. Vest AR, Chan M, Deswal A, Givertz MM, Lekavich C, Lennie T, Litwin SE, Parsly L, Rodgers JE, Rich MW, Schulze PC, Slader A, Desai A. Nutrition, Obesity, and Cachexia in Patients With Heart Failure: A Consensus Statement from the Heart Failure Society of America Scientific Statements Committee. J Card Fail. 2019 May;25(5):380-400. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.03.007. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30877038.
108. Noda T, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Yamashita M, Uchida S, Ueno K, Maekawa E, Terada T, Reed JL, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J. SARC-F predicts poor motor function, quality of life, and prognosis in older patients with cardiovascular disease and cognitive impairment. Exp Gerontol. 2023 Jan;171:112021. doi: 10.1016/j.exger.2022.112021. Epub 2022 Nov 8. PMID: 36356692.

109. Yang X, Woo J, Ting Lui L, Li Q, Fai Cheng K, Fan Y, Yau F, Lee APW, Lee JSW, Fung E. Cardiac Manifestations of Sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(5):478-484. doi: 10.1007/s12603-020-1358-8. PMID: 32346685.
110. Chen CY, Tseng WC, Yang YH, Chen CL, Lin LL, Chen FP, Wong AMK. Calf Circumference as an Optimal Choice of Four Screening Tools for Sarcopenia Among Ethnic Chinese Older Adults in Assisted Living. *Clin Interv Aging*. 2020 Dec 23;15:2415-2422. doi: 10.2147/CIA.S287207. PMID: 33380792; PMCID: PMC7767718.
111. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, Jang HC, Kang L, Kim M, Kim S, Kojima T, Kuzuya M, Lee JSW, Lee SY, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Lim JY, Lim WS, Peng LN, Sugimoto K, Tanaka T, Won CW, Yamada M, Zhang T, Akishita M, Arai H. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Mar;21(3):300-307.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32033882.
112. Jordi Salas-Salvadó, M. D. y. G. M.-S. (2017). El gran ensayo de campo nutricional PREDIMED. *Nutrición Clínica en Medicina*, XI(1), 1–8. <https://doi.org/10.7400/NCM.2017.11.1.5046>
113. 10.^a Guía abordaje nutricional del paciente con Insuficiencia Cardíaca. (2023). www.vegenathealthcare.es
114. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, Baptista G, Barazzoni R, Blaauw R, Coats A, Crivelli A, Evans DC, Gramlich L, Fuchs-Tarlovsky V, Keller H, Llido L, Malone A, Mogensen KM, Morley JE, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Pisprasert V, de van der Schueren MAE, Siltharm S, Singer P, Tappenden K, Velasco N, Waitzberg D, Yamwong P, Yu J, Van Gossum A, Compher C; GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):1-9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30181091.
115. González-Islas D, Arámbula-Garza E, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, Keirns-Davies C, Salgado-Fernández F, Hernández-Urquieta L, Hernández-López S, Pilotzi-Montiel Y. Body composition changes assessment by bioelectrical impedance vectorial analysis in right heart failure and left heart failure. *Heart Lung*. 2020 Jan-Feb;49(1):42-47. doi: 10.1016/j.hrtlng.2019.07.003. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31421949.

116. Piccoli A, Nescolarde LD, Rosell J. Análisis convencional y vectorial de bioimpedancia en la práctica clínica. *Nefrología* 2002; 22: 228-38.
117. Alves FD, Souza GC, Biolo A, Clausell N. Comparison of two bioelectrical impedance devices and dual-energy X-ray absorptiometry to evaluate body composition in heart failure. *J Hum Nutr Diet.* 2014 Dec;27(6):632-8. doi: 10.1111/jhn.12218. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24684316.
118. Bernal-Ceballos F, Wachter-Rodarte NH, Orea-Tejeda A, Hernández-Gilsoul T, Castillo-Martínez L. Bioimpedance vector analysis in stable chronic heart failure patients: Level of agreement between single and multiple frequency devices. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Jun;43:206-211. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.04.015. Epub 2021 Apr 26. PMID: 34024516.
119. Gulatava N, Tabagari N, Tabagari S. Bioelectrical impedance analysis of body composition in patients with chronic heart failure. *Georgian Med News.* 2021 Jun;(315):94-98. PMID: 34365432.
120. Scicchitano P, Massari F. Bioimpedance vector analysis in the evaluation of congestion in heart failure. *Biomark Med.* 2020 Feb;14(2):81-85. doi: 10.2217/bmm-2019-0429. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32053026.
121. Shah P, Abel AAI, Boyalla V, Pellicori P, Kallvikbacka-Bennett A, Sze S, Cleland JGF, Clark AL. A comparison of non-invasive methods of measuring body composition in patients with heart failure: a report from SICA-HF. *ESC Heart Fail.* 2021 Oct;8(5):3929-3934. doi: 10.1002/ehf2.13402. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34216106; PMCID: PMC8497207.
122. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing.* 2019 Jul 1;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.

123. Sanz Paris A. Ecografía en la valoración de la masa muscular. Criterios GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) a cuestión (I) [Ultrasound in the assessment of muscle mass. The GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) criteria called into question (I)]. *Nutr Hosp*. 2023 Mar 29;40(Spec No1):5-9. Spanish. doi: 10.20960/nh.04672. PMID: 36926929.
124. García-Almeida JM, García-García C, Vegas-Aguilar IM, Ballesteros Pomar MD, Cornejo-Pareja IM, Fernández Medina B, de Luis Román DA, Bellido Guerrero D, Bretón Lesmes I, Tinahones Madueño FJ. Nutritional ultrasound®: Conceptualisation, technical considerations and standardisation. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2023 Mar;70 Suppl 1:74-84. doi: 10.1016/j.endien.2022.11.010. PMID: 36935167.
125. Sahathevan S, Khor BH, Singh BKS, Sabatino A, Fiaccadori E, Daud ZAM, Ali MS, Narayanan SS, Tallman D, Chinna K, Goh BL, Gafor AHA, Ahmad G, Morad Z, Khosla P, Karupaiah T, On Behalf Of The Patch Study Malaysia Investigators. Association of Ultrasound-Derived Metrics of the Quadriceps Muscle with Protein Energy Wasting in Hemodialysis Patients: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2020 Nov 23;12(11):3597. doi: 10.3390/nu12113597. PMID: 33238633; PMCID: PMC7700501.
126. Bohannon RW. Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Sep;18(5):465-70. doi: 10.1097/MCO.0000000000000202. PMID: 26147527.
127. R.R.P. Duarte, M.C. Gonzalez, J.F. Oliveira et al., Is there an association between the nutritional and functional parameters and congestive heart failure severity?, *Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.11.008>
128. Blanquet M, Massoulié G, Boirie Y, Guiguet-Auclair C, Mulliez A, Anker S, Boiteux MD, Jean F, Combaret N, Souteyrand G, Riocreux C, Pereira B, Motreff P, Rossignol P, Clerfond G, Eschalier R. Handgrip strength to screen early-onset sarcopenia in heart failure. *Clin Nutr ESPEN*. 2022 Aug;50:183-190. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.05.019. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35871922.
129. Olalla, A. B. (2023, julio). 30 second chair stand test. *lafisioterapia.net*. <https://lafisioterapia.net/30-second-chair-stand-test/>

130. Fuentes-Abolafio IJ, Stubbs B, Pérez-Belmonte LM, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R, Cuesta-Vargas AI. Physical functional performance and prognosis in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Dec 9;20(1):512. doi: 10.1186/s12872-020-01725-5. PMID: 33297975; PMCID: PMC7724724.
131. Kootaka Y, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Nakamura T, Yamashita M, Maekawa E, Reed JL, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J. The GLIM criteria for defining malnutrition can predict physical function and prognosis in patients with cardiovascular disease. *Clin Nutr*. 2021 Jan;40(1):146-152. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.038. Epub 2020 May 6. PMID: 32571679.
132. Kootaka Y, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Nakamura T, Yamashita M, Maekawa E, Reed JL, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J. The GLIM criteria for defining malnutrition can predict physical function and prognosis in patients with cardiovascular disease. *Clin Nutr*. 2021 Jan;40(1):146-152. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.038. Epub 2020 May 6. PMID: 32571679.
133. Joaquín C, Alonso N, Lupón J, Gastelurrutia P, Pérez-Monstesdeoca A, Domingo M, Zamora E, Socías G, Ramos A, Bayes-Genis A, Puig-Domingo M. Nutritional Status According to the GLIM Criteria in Patients with Chronic Heart Failure: Association with Prognosis. *Nutrients*. 2022 May 27;14(11):2244. doi: 10.3390/nu14112244. PMID: 35684044; PMCID: PMC9182728.
134. Murphy L, Gray A, Joyce E. Anabolism to Catabolism: Serologic Clues to Nutritional Status in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2019 Oct;16(5):189-200. doi: 10.1007/s11897-019-00437-y. PMID: 31606846.
135. Arques S, Chelaifa H, Allari JB, Gelisse R, Roux E. L'hypoalbuminémie contribue-t-elle à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ? [Does hypoalbuminemia contribute to the worsening of heart failure?]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2020 Nov;69(5):294-298. French. doi: 10.1016/j.ancard.2020.07.009. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32800317.
136. Bomer N, Pavez-Giani MG, Grote Beverborg N, Cleland JGF, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Micronutrient deficiencies in heart failure: Mitochondrial dysfunction as a common pathophysiological mechanism? *J Intern Med*. 2022 Jun;291(6):713-731. doi: 10.1111/joim.13456. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35137472; PMCID: PMC9303299.

137. Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Investig*. 1993;71(8 Suppl):S134-6. doi: 10.1007/BF00226854. PMID: 8241697.
138. Alexanian I, Parissis J, Farmakis D, Athanaselis S, Pappas L, Gavrielatos G, Mihas C, Paraskevaidis I, Sideris A, Kremastinos D, Spiliopoulou C, Anastasiou-Nana M, Lekakis J, Filippatos G. Clinical and echocardiographic correlates of serum copper and zinc in acute and chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2014 Nov;103(11):938-49. doi: 10.1007/s00392-014-0735-x. Epub 2014 Jun 8. PMID: 24908339.
139. Yoshihisa A, Abe S, Kiko T, Kimishima Y, Sato Y, Watanabe S, Kanno Y, Miyata-Tatsumi M, Misaka T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Association of Serum Zinc Level With Prognosis in Patients With Heart Failure. *J Card Fail*. 2018 Jun;24(6):375-383. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.02.011. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29501920.
140. Elsherif L, Ortines RV, Saari JT, Kang YJ. Congestive heart failure in copper-deficient mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2003 Jul;228(7):811-7. doi: 10.1177/15353702-0322807-06. PMID: 12876300.
141. Málek F, Dvůrák J, Jiresová E, Spacek R. Difference of baseline serum copper levels between groups of patients with different one year mortality and morbidity and chronic heart failure. *Cent Eur J Public Health*. 2003 Dec;11(4):198-201. PMID: 14768782.
142. Brinkley DM, Ali OM, Zalawadiya SK, Wang TJ. Vitamin D and Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Oct;14(5):410-420. doi: 10.1007/s11897-017-0355-7. Erratum in: *Curr Heart Fail Rep*. 2018 Aug;15(4):280. doi: 10.1007/s11897-018-0394-8. PMID: 28808858.
143. Hazique M, Khan KI, Ramesh P, Kanagalingam S, Zargham UI Haq F, Victory Srinivasan N, Khan AI, Mashat GD, Khan S. A Study of Vitamin D and Its Correlation With Severity and Complication of Congestive Heart Failure: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Sep 6;14(9):e28873. doi: 10.7759/cureus.28873. PMID: 36225454; PMCID: PMC9538425.
144. Liu LC, Voors AA, van Veldhuisen DJ, van der Veer E, Belonje AM, Szymanski MK, Silljé HH, van Gilst WH, Jaarsma T, de Boer RA. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2011 Jun;13(6):619-25. doi: 10.1093/eurjhf/hfr032. Epub 2011 May 4. PMID: 21543375.

145. Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, Anker SD, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation*. 2006 Oct 24;114(17):1829-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649426. Epub 2006 Oct 9. PMID: 17030678.
146. Araújo JP, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Adiponectin is increased in cardiac cachexia irrespective of body mass index. *Eur J Heart Fail*. 2009 Jun;11(6):567-72. doi: 10.1093/eurjhf/hfp046. Epub 2009 Apr 9. PMID: 19359328.
147. Steinbeck, L, Ebner, N, Valentova, M, Bekfani, T, Elsner, S, Dahinden, P, et al. Detection of muscle wasting in patients with chronic heart failure using C-terminal agrin fragment: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail*. (2015) 17:1283–93. doi: 10.1002/ejhf.400
148. Fernández-Pombo A, Rodríguez-Carnero G, Castro AI, Cantón-Blanco A, Seoane LM, Casanueva FF, Crujeiras AB, Martínez-Olmos MA. Relevance of nutritional assessment and treatment to counteract cardiac cachexia and sarcopenia in chronic heart failure. *Clin Nutr*. 2021 Sep;40(9):5141-5155. doi: 10.1016/j.clnu.2021.07.027. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34461588.
149. Kuehneman T, Gregory M, de Waal D, Davidson P, Frickel R, King C, Gradwell E, Handu D. Academy of Nutrition and Dietetics Evidence-Based Practice Guideline for the Management of Heart Failure in Adults. *J Acad Nutr Diet*. 2018 Dec;118(12):2331-2345. doi: 10.1016/j.jand.2018.03.004. Epub 2018 May 16. PMID: 29759644.
150. Nguyen HT, Bertoni AG, Nettleton JA, Bluemke DA, Levitan EB, Burke GL. DASH eating pattern is associated with favorable left ventricular function in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Nutr*. 2012 Dec;31(6):401-7. doi: 10.1080/07315724.2012.10720466. PMID: 23756584; PMCID: PMC4119794.
151. Rico-de la Rosa, Lucero, Robledo-Valdez, Miguel, Cervantes-Pérez, Enrique, Cervantes-Guevara, Gabino, Cervantes-Cardona, Guillermo A., Ramírez-Ochoa, Sol, González-Ojeda, Alejandro, Fuentes-Orozco, Clotilde, & Padilla-Rubio, Ma. Fernanda. (2021). Implicaciones médicas y nutricionales en insuficiencia cardiaca crónica: fortalezas y limitaciones. *Archivos de cardiología de México*, 91(2), 221-228. Epub 14 de mayo de 2021. <https://doi.org/10.24875/acm.20000260>

152. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006 Jul 4;145(1):1-11. doi: 10.7326/0003-4819-145-1-200607040-00004. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2018 Aug 21;169(4):270-271. doi: 10.7326/L18-0374. PMID: 16818923.
153. Thibault R, Abbasoglu O, Ioannou E, Meija L, Ottens-Oussoren K, Pichard C, Rothenberg E, Rubin D, Siljamäki-Ojansuu U, Vaillant MF, Bischoff SC. ESPEN guideline on hospital nutrition. *Clin Nutr.* 2021 Dec;40(12):5684-5709. doi: 10.1016/j.clnu.2021.09.039. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34742138.
154. Anker SD, John M, Pedersen PU, Raguso C, Cicoira M, Dardai E, Laviano A, Ponikowski P, Schols AM; DGEM (German Society for Nutritional Medicine); Becker HF, Böhm M, Brunkhorst FM, Vogelmeier C; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Cardiology and pulmonology. *Clin Nutr.* 2006 Apr;25(2):311-8. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.017. Epub 2006 May 11. PMID: 16697084.
155. Zhang D, Li H, Tian X, Zhang S. Effects of enteral nutrition on heart function, inflammatory markers and immune function in elderly patients with chronic heart failure. *Pak J Med Sci.* 2022 Jan-Feb;38(1):302-309. doi: 10.12669/pjms.38.1.4451. PMID: 35035444; PMCID: PMC8713206.
156. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, Luo M, Baggs GE, Nelson JL, Hegazi RA, Tappenden KA, Ziegler TR; NOURISH Study Group. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2016 Feb;35(1):18-26. doi: 10.1016/j.clnu.2015.12.010. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26797412.
157. Oppedisano F, Mollace R, Tavernese A, Gliozzi M, Musolino V, Macrì R, Carresi C, Maiuolo J, Serra M, Cardamone A, Volterrani M, Mollace V. PUFA Supplementation and Heart Failure: Effects on Fibrosis and Cardiac Remodeling. *Nutrients.* 2021 Aug 26;13(9):2965. doi: 10.3390/nu13092965. PMID: 34578843; PMCID: PMC8471017.

158. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1223-30. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8. Epub 2008 Aug 29. PMID: 18757090.
159. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415628.
160. Moertl D, Hammer A, Steiner S, Hutuleac R, Vonbank K, Berger R. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *Am Heart J*. 2011 May;161(5):915.e1-9. doi: 10.1016/j.ahj.2011.02.011. PMID: 21570522.
161. Anker SD, Laviano A, Filippatos G, John M, Paccagnella A, Ponikowski P, Schols AM; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: on cardiology and pneumology. *Clin Nutr*. 2009 Aug;28(4):455-60. doi: 10.1016/j.clnu.2009.04.023. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19515464.
162. Patti A, Merlo L, Ambrosetti M, Sarto P. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Programs in Heart Failure Patients. *Heart Fail Clin*. 2021 Apr;17(2):263-271. doi: 10.1016/j.hfc.2021.01.007. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33673950.
163. Taylor RS, Walker S, Ciani O, Warren F, Smart NA, Piepoli M, Davos CH. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019 May;23(25):1-98. doi: 10.3310/hta23250. PMID: 31140973; PMCID: PMC6556964.
164. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Piña IL; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Apr 8;301(14):1439-50. doi: 10.1001/jama.2009.454. PMID: 19351941; PMCID: PMC2916661.

165. Chan E, Giallauria F, Vigorito C, Smart NA. Exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2016 Oct 14;86(1-2):759. doi: 10.4081/monaldi.2016.759. PMID: 27748473.
166. Ades PA, Keteyian SJ, Balady GJ, Houston-Miller N, Kitzman DW, Mancini DM, Rich MW. Cardiac rehabilitation exercise and self-care for chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013 Dec;1(6):540-7. doi: 10.1016/j.jchf.2013.09.002. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24622007; PMCID: PMC4271268.
167. Tzanis G, Philippou A, Karatzanos E, Dimopoulos S, Kaldara E, Nana E, Pitsolis T, Rontogianni D, Koutsilieris M, Nanas S. Effects of High-Intensity Interval Exercise Training on Skeletal Myopathy of Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2017 Jan;23(1):36-46. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.06.007. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27327970.
168. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, Tjønnå AE, Helgerud J, Slørdahl SA, Lee SJ, Viderø V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen Ø, Skjaerpe T. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007 Jun 19;115(24):3086-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041. Epub 2007 Jun 4. PMID: 17548726.
169. Tucker WJ, Beaudry RI, Liang Y, Clark AM, Tomczak CR, Nelson MD, Ellingsen O, Haykowsky MJ. Meta-analysis of Exercise Training on Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A 10-year Update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019 Mar-Apr;62(2):163-171. doi: 10.1016/j.pcad.2018.08.006. Epub 2018 Sep 15. PMID: 30227187; PMCID: PMC6445773.
170. Lai P, Xue JH, Xie MJ, Ye JH, Yang N, Zhong YM, Liao YL. High-intensity and moderate-intensity interval training in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 22;102(8):e33010. doi: 10.1097/MD.00000000000033010. PMID: 36827059.
171. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jun 19;49(24):2329-36. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.055. Epub 2007 Jun 4. PMID: 17572248.

172. Jewiss D, Ostman C, Smart NA. The effect of resistance training on clinical outcomes in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 15;221:674-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.046. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27423089.
173. Santos FV, Chiappa GR, Ramalho SHR, de Lima ACGB, de Souza FSJ, Cahalin LP, Durigan JLQ, de Castro I, Cipriano G Jr. Resistance exercise enhances oxygen uptake without worsening cardiac function in patients with systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2018 Jan;23(1):73-89. doi: 10.1007/s10741-017-9658-8. PMID: 29199385.
174. Rolfe M, Kamel A, Ahmed MM, Kramer J. Pharmacological management of cardiac cachexia: a review of potential therapy options. *Heart Fail Rev.* 2019 Sep;24(5):617-623. doi: 10.1007/s10741-019-09784-3. PMID: 30923991.
175. Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, Okoshi K. Cardiac Cachexia: Perspectives for Prevention and Treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Jan;108(1):74-80. doi: 10.5935/abc.20160142. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27812676; PMCID: PMC5245851.
176. Adigun AQ, Ajayi AA. The effects of enalapril-digoxin-diuretic combination therapy on nutritional and anthropometric indices in chronic congestive heart failure: preliminary findings in cardiac cachexia. *Eur J Heart Fail.* 2001 Jun;3(3):359-63. doi: 10.1016/s1388-9842(00)00146-x. PMID: 11378008.
177. Marzetti E, Calvani R, DuPree J, Lees HA, Giovannini S, Seo DO, Buford TW, Sweet K, Morgan D, Strehler KY, Diz D, Borst SE, Moninga N, Krotova K, Carter CS. Late-life enalapril administration induces nitric oxide-dependent and independent metabolic adaptations in the rat skeletal muscle. *Age (Dordr).* 2013 Aug;35(4):1061-75. doi: 10.1007/s11357-012-9428-4. Epub 2012 May 26. PMID: 22639176; PMCID: PMC3705103.
178. Mitchell CS, Premaratna SD, Bennett G, Lambrou M, Stahl LA, Jois M, Barber E, Antoniadis CP, Woods SC, Cameron-Smith D, Weisinger RS, Begg DP. Inhibition of the Renin-Angiotensin System Reduces Gene Expression of Inflammatory Mediators in Adipose Tissue Independent of Energy Balance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 2;12:682726. doi: 10.3389/fendo.2021.682726. PMID: 34149621; PMCID: PMC8206808.

179. Hryniewicz K, Androne AS, Hudaih A, Katz SD. Partial reversal of cachexia by beta-adrenergic receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2003 Dec;9(6):464-8. doi: 10.1016/s1071-9164(03)00582-7. PMID: 14966787.
180. Clark AL, Coats AJS, Krum H, Katus HA, Mohacsi P, Salekin D, Schultz MK, Packer M, Anker SD. Effect of beta-adrenergic blockade with carvedilol on cachexia in severe chronic heart failure: results from the COPENICUS trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Aug;8(4):549-556. doi: 10.1002/jcsm.12191. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28244261; PMCID: PMC5566644.
181. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept.* 2003 Jul 15;114(2-3):71-7. doi: 10.1016/s0167-0115(03)00117-4. PMID: 12832093.
182. Palus S, Schur R, Akashi YJ, Bockmeyer B, Datta R, Halem H, Dong J, Culler MD, Adams V, Anker SD, Springer J. Ghrelin and its analogues, BIM-28131 and BIM-28125, improve body weight and regulate the expression of MuRF-1 and MAFbx in a rat heart failure model. *PLoS One.* 2011;6(11):e26865. doi: 10.1371/journal.pone.0026865. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22102869; PMCID: PMC3216926.
183. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin improves left ventricular dysfunction and cardiac cachexia in heart failure. *Curr Opin Pharmacol.* 2003 Apr;3(2):146-51. doi: 10.1016/s1471-4892(03)00013-4. PMID: 12681236.
184. Xu XB, Pang JJ, Cao JM, Ni C, Xu RK, Peng XZ, Yu XX, Guo S, Chen MC, Chen C. GH-releasing peptides improve cardiac dysfunction and cachexia and suppress stress-related hormones and cardiomyocyte apoptosis in rats with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 Oct;289(4):H1643-51. doi: 10.1152/ajpheart.01042.2004. Epub 2005 Jun 10. PMID: 15951341.
185. Bocchi E, Moura L, Guimarães G, Conceição Souza GE, Ramires JA. Beneficial effects of high doses of growth hormone in the introduction and optimization of medical treatment in decompensated congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2006 Jun 28;110(3):313-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.06.068. Epub 2005 Aug 15. PMID: 16099518.

186. White HK, Petrie CD, Landschulz W, MacLean D, Taylor A, Lyles K, Wei JY, Hoffman AR, Salvatori R, Ettinger MP, Morey MC, Blackman MR, Merriam GR; Capromorelin Study Group. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1198-206. doi: 10.1210/jc.2008-0632. Epub 2009 Jan 27. PMID: 19174493.
187. De Moura, R. B. B., Melo, Â. B. P., Chaves, T. R., Vaz, L. M. M., Barbosa, J. M., & Araújo, R. G. (2020). Management Approach for Anorexia in Palliative Care: An Integrative Literature Review. *Revista de Pesquisa, Cuidado é Fundamental Online*, 12, 737–743.
188. Dart A., Kandil S., Tommasini-Ghelfi S., Bevan C., Jiang W., Westwell A. Novel trifluoromethylated enobosarm analogues show very potent antiandrogen activity in prostate cancer cells, and cells with acquired bicalutamide resistance whilst maintaining tissue selectivity in vivo. Presented at Androgens 2016, Cardiff, Wales. *Endocrine Abstracts* 42. doi: 10.1530/endoabs.42.OC3
189. Srinath R, Dobs A. Enobosarm (GTx-024, S-22): a potential treatment for cachexia. *Future Oncol.* 2014 Feb;10(2):187-94. doi: 10.2217/fon.13.273. PMID: 24490605.
190. Parissis JT, Venetsanou KF, Mentzikof DG, Ziras NG, Kefalas CG, Karas SM. Tumor necrosis factor-alpha serum activity during treatment of acute decompensation of cachectic and non-cachectic patients with advanced congestive heart failure. *Scand Cardiovasc J.* 1999;33(6):344-50. doi: 10.1080/14017439950141407. PMID: 10622546.
191. Feldman AM, McTiernan C. Is there any future for tumor necrosis factor antagonists in chronic heart failure? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004;4(1):11-9. doi: 10.2165/00129784-200404010-00002. PMID: 14967062.
192. Balakumar P, Singh M. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in heart failure: future directions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006 Dec;99(6):391-7. doi: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_508.x. PMID: 17169118.

193. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenstrom A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004 Apr 6;109(13):1594-602. doi: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2. Epub 2004 Mar 15. PMID: 15023878.
194. von Haehling S, Anker SD. Future prospects of anticytokine therapy in chronic heart failure. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005 Feb;14(2):163-76. doi: 10.1517/13543784.14.2.163. PMID: 15806710.
195. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3133-40. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2. Epub 2003 Jun 9. PMID: 12796126.
196. Sliwa K, Woodiwiss A, Kone VN, Candy G, Badenhorst D, Norton G, Zambakides C, Peters F, Essop R. Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study. *Circulation*. 2004 Feb 17;109(6):750-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000112568.48837.60. PMID: 14970111.
197. Skudicky D, Bergemann A, Sliwa K, Candy G, Sareli P. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol: results of a randomized study. *Circulation*. 2001 Feb 27;103(8):1083-8. doi: 10.1161/01.cir.103.8.1083. PMID: 11222470.
198. Agostoni I, Dibbs ZI, Wang F, Muller G, Zeldis JB, Mann DL, Bozkurt B. Preclinical and clinical assessment of the safety and potential efficacy of thalidomide in heart failure. *J Card Fail*. 2002 Oct;8(5):306-14. doi: 10.1054/jcaf.2002.128684. PMID: 12411981.
199. Javed Q, Murtaza I. Therapeutic potential of tumour necrosis factor-alpha antagonists in patients with chronic heart failure. *Heart Lung Circ*. 2013 May;22(5):323-7. doi: 10.1016/j.hlc.2012.12.002. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23337264.

200. Torre-Amione G, Sestier F, Radovancevic B, Young J. Effects of a novel immune modulation therapy in patients with advanced chronic heart failure: results of a randomized, controlled, phase II trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 15;44(6):1181-6. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.047. PMID: 15364317.
201. Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC, Colucci WS, Greenberg BH, Hildebrandt P, Keren A, Motro M, Moyé LA, Otterstad JE, Pratt CM, Ponikowski P, Rouleau JL, Sestier F, Winkelmann BR, Young JB; Advanced Chronic Heart Failure CLinical Assessment of Immune Modulation Therapy Investigators. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2008 Jan 19;371(9608):228-36. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60134-8. PMID: 18207018.
202. Breitbart A, Auger-Messier M, Molkentin JD, Heineke J. Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Jun;300(6):H1973-82. doi: 10.1152/ajpheart.00200.2011. Epub 2011 Mar 18. PMID: 21421824; PMCID: PMC3119101.
203. Rooks D, Swan T, Goswami B, Filosa LA, Bunte O, Panchaud N, Coleman LA, Miller RR, Garcia Garayoa E, Praestgaard J, Perry RG, Recknor C, Fogarty CM, Arai H, Chen LK, Hashimoto J, Chung YS, Vissing J, Laurent D, Petricoul O, Hemsley S, Lach-Trifilieff E, Papanicolaou DA, Roubenoff R. Bimagrumab vs Optimized Standard of Care for Treatment of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2020836. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.20836. PMID: 33074327; PMCID: PMC7573681.
204. Heymsfield SB, Coleman LA, Miller R, Rooks DS, Laurent D, Petricoul O, Praestgaard J, Swan T, Wade T, Perry RG, Goodpaster BH, Roubenoff R. Effect of Bimagrumab vs Placebo on Body Fat Mass Among Adults With Type 2 Diabetes and Obesity: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1):e2033457. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.33457. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1;4(2):e211376. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1376. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 1;4(3):e212581. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.2581. PMID: 33439265; PMCID: PMC7807292.

205. Garito T, Roubenoff R, Hompesch M, Morrow L, Gomez K, Rooks D, Meyers C, Buchsbaum MS, Neelakantham S, Swan T, Filosa LA, Laurent D, Petricoul O, Zakaria M. Bimagrumab improves body composition and insulin sensitivity in insulin-resistant individuals. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jan;20(1):94-102. doi: 10.1111/dom.13042. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28643356.

206. Lima AR, Martinez PF, Okoshi K, Guizoni DM, Zornoff LA, Campos DH, Oliveira SA Jr, Bonomo C, Pai-Silva MD, Okoshi MP. Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure. *Int J Exp Pathol*. 2010 Feb;91(1):54-62. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00683.x. Epub 2009 Dec 3. PMID: 20002838; PMCID: PMC2812728.

207. Pötsch MS, Tschirner A, Palus S, von Haehling S, Doehner W, Beadle J, Coats AJ, Anker SD, Springer J. The anabolic catabolic transforming agent (ACTA) espidolol increases muscle mass and decreases fat mass in old rats. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014 Jun;5(2):149-58. doi: 10.1007/s13539-013-0125-7. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24272787; PMCID: PMC4053568.

208. Stewart Coats AJ, Ho GF, Prabhash K, von Haehling S, Tilson J, Brown R, Beadle J, Anker SD; for and on behalf of the ACT-ONE study group. Espindolol for the treatment and prevention of cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, international multicentre phase II study (the ACT-ONE trial). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Jun;7(3):355-65. doi: 10.1002/jcsm.12126. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27386169; PMCID: PMC4929828.

209. Toledo M, Springer J, Busquets S, Tschirner A, López-Soriano FJ, Anker SD, Argilés JM. Formoterol in the treatment of experimental cancer cachexia: effects on heart function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014 Dec;5(4):315-20. doi: 10.1007/s13539-014-0153-y. Epub 2014 Aug 29. Erratum in: *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015 Jun;6(2):192. doi: 10.1002/jcsm.12038. PMID: 25167857; PMCID: PMC4248407.

210. Bowen TS, Adams V, Werner S, Fischer T, Vinke P, Brogger MN, Mangner N, Linke A, Sehr P, Lewis J, Labeit D, Gasch A, Labeit S. Small-molecule inhibition of MuRF1 attenuates skeletal muscle atrophy and dysfunction in cardiac cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Dec;8(6):939-953. doi: 10.1002/jcsm.12233. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28887874; PMCID: PMC5700443.

211. Scarlett JM, Bowe DD, Zhu X, Batra AK, Grant WF, Marks DL. Genetic and pharmacologic blockade of central melanocortin signaling attenuates cardiac cachexia in rodent models of heart failure. *J Endocrinol*. 2010 Jul;206(1):121-30. doi: 10.1677/JOE-09-0397. Epub 2010 Apr 6. PMID: 20371568; PMCID: PMC2887273.
212. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Jan;75(1):31-38. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2020.09.033. Epub 2020 Dec 27. PMID: 33380382.
213. Lv S, Ru S. The prevalence of malnutrition and its effects on the all-cause mortality among patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Oct 28;16(10):e0259300. doi: 10.1371/journal.pone.0259300. PMID: 34710169; PMCID: PMC8553374.
214. Lin H, Zhang H, Lin Z, Li X, Kong X, Sun G. Review of nutritional screening and assessment tools and clinical outcomes in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016 Sep;21(5):549-65. doi: 10.1007/s10741-016-9540-0. PMID: 26920682.
215. Carson MA, Reid J, Hill L, Dixon L, Donnelly P, Slater P, Hill A, Piper SE, McDonagh TA, Fitzsimons D. Exploring the prevalence, impact and experience of cardiac cachexia in patients with advanced heart failure and their caregivers: A sequential phased study. *Palliat Med*. 2022 Jul;36(7):1118-1128. doi: 10.1177/02692163221101748. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35729767; PMCID: PMC9248000.
216. Álvarez-Hernández, J., Planas Vila, M., León-Sanz, M., García de Lorenzo, A., Celaya-Pérez, S., García-Lorda, P., Araujo, K., & Sarto Guerri, B.. (2012). Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients: the PREDyCES®Study. *Nutrición Hospitalaria*, 27(4), 1049-1059. doi: 10.3305/nh.2012.27.4.5986
217. Ma M, Liu Y, Liu F, Li Z, Cheng Q, Liu Z, Yang R, Yu C. Relationship Between Prognostic Nutrition Index and New York Heart Association Classification in Patients with Coronary Heart Disease: A RCSCD-TCM Study. *J Inflamm Res*. 2022 Jul 28;15:4303-4314. doi: 10.2147/JIR.S371045. PMID: 35923911; PMCID: PMC9342891.

218. Lim FY, Yap J, Gao F, Teo LL, Lam CSP, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association classification and the cardiopulmonary exercise test: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2018 Jul 15;263:88-93. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.021. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29678511.
219. Yano T, Katano S, Kouzu H, Nagaoka R, Inoue T, Takamura Y, Ishigo T, Watanabe A, Ohori K, Koyama M, Nagano N, Fujito T, Nishikawa R, Hashimoto A, Miura T. Distinct determinants of muscle wasting in nonobese heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2021 Jan;13(1):7-18. doi: 10.1111/1753-0407.13090. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32677311.
220. Cosmi F, Di Giulio P, Masson S, Finzi A, Marfisi RM, Cosmi D, Scarano M, Tognoni G, Maggioni AP, Porcu M, Boni S, Cutrupi G, Tavazzi L, Latini R; GISSI-HF Investigators. Regular wine consumption in chronic heart failure: impact on outcomes, quality of life, and circulating biomarkers. *Circ Heart Fail.* 2015 May;8(3):428-37. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002091. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25925415.
221. Chamberlain AM, Boyd CM, Manemann SM, Dunlay SM, Gerber Y, Killian JM, Weston SA, Roger VL. Risk Factors for Heart Failure in the Community: Differences by Age and Ejection Fraction. *Am J Med.* 2020 Jun;133(6):e237-e248. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.030. Epub 2019 Nov 17. PMID: 31747542; PMCID: PMC7558500.
222. Choi DJ, Han S, Jeon ES, Cho MC, Kim JJ, Yoo BS, Shin MS, Seong IW, Ahn Y, Kang SM, Kim YJ, Kim HS, Chae SC, Oh BH, Lee MM, Ryu KH; KorHF Registry. Characteristics, outcomes and predictors of long-term mortality for patients hospitalized for acute heart failure: a report from the korean heart failure registry. *Korean Circ J.* 2011 Jul;41(7):363-71. doi: 10.4070/kcj.2011.41.7.363. Epub 2011 Jul 30. PMID: 21860637; PMCID: PMC3152730.
223. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(22):2725-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehl193. Epub 2006 Sep 25. PMID: 17000631.

224. Galeano-Fernández, T.F. & Gómez, Juana & Vidal-Ríos, A.S. & García-García, G.M. & García-Carrasco, C. & Monreal-Periañez, F.J. & González-González, P. & Córdoba-Bueno, S. & Pijierro-Amador, A. & Arévalo, Jc. (2023). Impacto de la diabetes, la desnutrición y la sarcopenia en el pronóstico de los pacientes hospitalizados en Medicina Interna. *Revista Clínica Española*. 223. doi: 10.1016/j.rce.2023.07.005.
225. Marinos Elia (Chairman), Christine Russell, Dr Rebecca Stratton, Vera Todorovic, Liz Evans, Kirstine Farrer. Guía para el 'Instrumento universal para el cribado de la malnutrición' ('MUST') para adultos. 2011 nov.
226. Guerra-Sánchez, Luis, Martínez-Rincón, Carmen, & Fresno-Flores, Mar. (2015). Cribado nutricional en pacientes con insuficiencia cardiaca: análisis de 5 métodos. *Nutrición Hospitalaria*, 31(2), 890-899. doi: 10.3305/nh.2015.31.2.7665
227. Guerra-Sánchez L, Fresno-Flores M, Martínez-Rincón C. Effect of a double nutritional intervention on the nutritional status, functional capacity, and quality of life of patients with chronic heart failure: 12-month results from a randomized clinical trial. *Nutr Hosp* [Internet]. 2020 [citado 19 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/02820/show>
228. Barbosa JS, Souza MFC, Costa JO, Alves LVS, Oliveira LMSM, Almeida RR, Oliveira VB, Pereira LMC, Rocha RMS, Costa IMNBC, Vieira DADS, Baumworcel L, Almeida-Santos MA, Oliveira JLM, Neves EB, Díaz-de-Durana AL, Merino-Fernández M, Aidar FJ, Sousa ACS. Assessment of Malnutrition in Heart Failure and Its Relationship with Clinical Problems in Brazilian Health Services. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 15;19(16):10090. doi: 10.3390/ijerph191610090. PMID: 36011722; PMCID: PMC9408367.
229. Duarte RRP, Gonzalez MC, Oliveira JF, Goulart MR, Castro I. Is there an association between the nutritional and functional parameters and congestive heart failure severity? *Clin Nutr*. mayo de 2021;40(5):3354-9.
230. Joaquín C, Puig R, Gastelurrutia P, Lupón J, De Antonio M, Domingo M, et al. Mini nutritional assessment is a better predictor of mortality than subjective global assessment in heart failure out-patients. *Clin Nutr*. diciembre de 2019;38(6):2740-6.

231. Hu Y, Yang H, Zhou Y, Liu X, Zou C, Ji S, Liang T. Prediction of all-cause mortality with malnutrition assessed by nutritional screening and assessment tools in patients with heart failure : a systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022 Jun;32(6):1361-1374. doi: 10.1016/j.numecd.2022.03.009. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35346547.
232. Joaquín C, Alonso N, Lupón J, de Antonio M, Domingo M, Moliner P, Zamora E, Codina P, Ramos A, González B, Rivas C, Cachero M, Puig-Domingo M, Bayes-Genis A. Mini Nutritional Assessment Short Form is a morbi-mortality predictor in outpatients with heart failure and mid-range left ventricular ejection fraction. *Clin Nutr.* 2020 Nov;39(11):3395-3401. doi: 10.1016/j.clnu.2020.02.031. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32169324.
233. Kinugasa Y, Sota T, Kamitani H, Nakayama N, Nakamura K, Hirai M, Yanagihara K, Kato M, Ono T, Takahashi M, Matsuo H, Matsukawa R, Yoshida I, Kakinoki S, Yonezawa K, Himura Y, Yokota T, Yamamoto K, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S. Diagnostic performance of nutritional indicators in patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2022 Aug;9(4):2096-2106. doi: 10.1002/ehf2.13886. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35411707; PMCID: PMC9288786.
234. Kojima I, Tanaka S, Ootobe Y, Suzuki M, Koyama S, Kimura Y, Ishiyama D, Maetani Y, Kusumi H, Terao Y, Abe R, Nishizawa K, Yamada M. What is the optimal nutritional assessment tool for predicting decline in the activity of daily living among older patients with heart failure? *Heart Vessels.* 2022 Aug;37(8):1356-1362. doi: 10.1007/s00380-022-02033-y. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35122493.
235. Hirose S, Matsue Y, Kamiya K, Kagiya N, Hiki M, Dotare T, Sunayama T, Konishi M, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, Kitai T, Iwata K, Jujo K, Wada H, Kasai T, Momomura SI, Minamino T. Prevalence and prognostic implications of malnutrition as defined by GLIM criteria in elderly patients with heart failure. *Clin Nutr.* 2021 Jun;40(6):4334-4340. doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.014. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33551220.
236. Joaquín C, Alonso N, Lupón J, Gastelurrutia P, Pérez-Monstesdeoca A, Domingo M, Zamora E, Socías G, Ramos A, Bayes-Genis A, Puig-Domingo M. Nutritional Status According to the GLIM Criteria in Patients with Chronic Heart Failure: Association with Prognosis. *Nutrients.* 2022 May 27;14(11):2244. doi: 10.3390/nu14112244. PMID: 35684044; PMCID: PMC9182728.

237. Kootaka Y, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Nakamura T, Yamashita M, Maekawa E, Reed JL, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J. The GLIM criteria for defining malnutrition can predict physical function and prognosis in patients with cardiovascular disease. *Clin Nutr.* 2021 Jan;40(1):146-152. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.038. Epub 2020 May 6. PMID: 32571679.
238. Ito R, Hiraiwa H, Araki T, Mizutani T, Kazama S, Kimura Y, Oishi H, Kuwayama T, Kondo T, Morimoto R, Okumura T, Murohara T. Correction to: Prognostic value of malnutrition evaluated using the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria and its association with psoas muscle volume in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels.* 2022 Dec;37(12):2013. doi: 10.1007/s00380-022-02139-3. Erratum for: *Heart Vessels.* 2022 Dec;37(12):2002-2012. doi: 10.1007/s00380-022-02113-z. PMID: 35829742.
239. Seko Y, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, Shiba M, Yamamoto E, Yoshikawa Y, Kitai T, Yamashita Y, Iguchi M, Nagao K, Kawase Y, Morinaga T, Toyofuku M, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Sato Y, Kuwahara K, Kimura T. Weight loss during follow-up in patients with acute heart failure: From the KCHF registry. *PLoS One.* 2023 Jun 23;18(6):e0287637. doi: 10.1371/journal.pone.0287637. PMID: 37352293; PMCID: PMC10289349.
240. Okuhara Y, Asakura M, Orihara Y, Naito Y, Tsujino T, Ishihara M, Masuyama T; J-MELODIC Study Investigators. Effects of Weight Loss in Outpatients With Mild Chronic Heart Failure: Findings From the J-MELODIC Study. *J Card Fail.* 2019 Jan;25(1):44-50. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.11.003. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30448455.
241. Trullàs JC, Formiga F, Montero M, Carrera-Izquierdo M, Grau-Amorós J, Chivite-Guillén D, Manzano L; RICA Investigators. Impact of weight loss on mortality in chronic heart failure: findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 20;168(1):306-11. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.062. Epub 2012 Oct 6. PMID: 23044425.
242. Kamisaka K, Kamiya K, Iwatsu K, Iritani N, Imoto S, Adachi T, Iida Y, Yamada S; FLAGSHIP collaborators. Impact of weight loss in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the FLAGSHIP study. *ESC Heart Fail.* 2021 Dec;8(6):5293-5303. doi: 10.1002/ehf2.13619. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599855; PMCID: PMC8712923.

243. Yamada S, Adachi T, Izawa H, Murohara T, Kondo T; FLAGSHIP collaborators. Prognostic score based on physical frailty in patients with heart failure: a multicenter prospective cohort study (FLAGSHIP). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Dec;12(6):1995-2006. doi: 10.1002/jcsm.12803. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34595836; PMCID: PMC8718028.
244. Ishida Y, Maeda K, Murotani K, Shimizu A, Ueshima J, Nagano A, Inoue T, Mori N. Predicting Mortality Risks Using Body Mass Index and Weight Loss at Admission in Patients with Heart Failure. *Ann Geriatr Med Res*. 2024 Jun;28(2):171-177. doi: 10.4235/agmr.23.0213. Epub 2024 Mar 13. PMID: 38475664; PMCID: PMC11217663.
245. Blanquet M, Massoulié G, Boirie Y, Guiguet-Auclair C, Mulliez A, Anker S, Boiteux MD, Jean F, Combaret N, Souteyrand G, Riocreux C, Pereira B, Motreff P, Rossignol P, Clerfond G, Eschaliere R. Handgrip strength to screen early-onset sarcopenia in heart failure. *Clin Nutr ESPEN*. 2022 Aug;50:183-190. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.05.019. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35871922.
246. Duarte RRP, Gonzalez MC, Oliveira JF, Goulart MR, Castro I. Is there an association between the nutritional and functional parameters and congestive heart failure severity? *Clin Nutr*. 2021 May;40(5):3354-3359. doi: 10.1016/j.clnu.2020.11.008. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33229242.
247. Hadzivukovic N, Pavlovic J, Zivanovic S, Ivkovic N, Racic M. How Useful are Mid-Arm and Calf Circumferences to Indicate Reduced Muscle Mass in Order to Recognize GLIM-Defined Malnutrition in Elderly Individuals? *Niger J Clin Pract*. 2023 Nov 1;26(11):1652-1658. doi: 10.4103/njcp.njcp_287_23. Epub 2023 Dec 4. PMID: 38044770.
248. Xu JY, Zhu MW, Zhang H, Li L, Tang PX, Chen W, Wei JM. A Cross-Sectional Study of GLIM-Defined Malnutrition Based on New Validated Calf Circumference Cut-off Values and Different Screening Tools in Hospitalised Patients over 70 Years Old. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(8):832-838. doi: 10.1007/s12603-020-1386-4. PMID: 33009533.
249. Uchida S, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Yamashita M, Noda T, Ueno K, Hotta K, Maekawa E, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J. Prognostic Utility of Skeletal Muscle Mass Metrics in Patients With Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2023 Nov;39(11):1630-1637. doi: 10.1016/j.cjca.2023.08.006. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37574130.

250. Sato K, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Uchida S, Ueno K, Yamashita M, Noda T, Ogura K, Miki T, Hotta K, Maekawa E, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J. Association of sarcopenia defined by different skeletal muscle mass measurements with prognosis and quality of life in older patients with heart failure. *J Cardiol*. 2024 Jul;84(1):59-64. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.12.003. Epub 2023 Dec 21. PMID: 38135146.
251. Hu Y, Zhang C, Zou C, Yang H, Chen Y, Liang T. Anthropometric measures and physical examination could be used to assess phenotypic GLIM (Global leadership initiative on malnutrition) criteria in heart failure patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023 Dec;33(12):2419-2427. doi: 10.1016/j.numecd.2023.07.034. Epub 2023 Jul 29. PMID: 37788948.
252. Miyazaki S, Hayashino S, Matsumoto I, Kurozumi M, Namba T, Takagi Y, Kunikata J, Minamino T. Mid-arm muscle circumference as an indicator of exercise tolerance in chronic heart failure. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 May;21(5):411-415. doi: 10.1111/ggi.14154. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33821564.
253. Noda T, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Yamashita M, Uchida S, Ueno K, Maekawa E, Terada T, Reed JL, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J. SARC-F predicts poor motor function, quality of life, and prognosis in older patients with cardiovascular disease and cognitive impairment. *Exp Gerontol*. 2023 Jan;171:112021. doi: 10.1016/j.exger.2022.112021. Epub 2022 Nov 8. PMID: 36356692.
254. Yang X, Woo J, Ting Lui L, Li Q, Fai Cheng K, Fan Y, Yau F, Lee APW, Lee JSW, Fung E. Cardiac Manifestations of Sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(5):478-484. doi: 10.1007/s12603-020-1358-8. PMID: 32346685.
255. Kirk B, Cawthon PM, Arai H, Ávila-Funes JA, Barazzoni R, Bhasin S, Binder EF, Bruyere O, Cederholm T, Chen LK, Cooper C, Duque G, Fielding RA, Guralnik J, Kiel DP, Landi F, Reginster JY, Sayer AA, Visser M, von Haehling S, Woo J, Cruz-Jentoft AJ; Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS) group. The Conceptual Definition of Sarcopenia: Delphi Consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Age Ageing*. 2024 Mar 1;53(3):afae052. doi: 10.1093/ageing/afae052. PMID: 38520141; PMCID: PMC10960072.

256. Kitai T, Shimogai T, Tang WHW, Iwata K, Xanthopoulos A, Otsuka S, Nakada F, Yokoyama R, Kamiya K, Saito H, Saito K, Maekawa E, Konishi M, Ogasahara Y, Jujo K, Wada H, Kasai T, Momomura S, Krittanawong C, Skoularigis J, Triposkiadis F, Kagiya N, Furukawa Y, Matsue Y. Short physical performance battery vs. 6-minute walking test in hospitalized elderly patients with heart failure. *Eur Heart J Open*. 2021 Jul 16;1(1):oeab006. doi: 10.1093/ehjopen/oeab006. Erratum in: *Eur Heart J Open*. 2024 Jan 16;4(1):oead137. doi: 10.1093/ehjopen/oead137. PMID: 35919089; PMCID: PMC9242077.
257. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, Pastva AM, Mentz RJ, Reeves GR, Nelson MB, Chen H, Upadhy B, Reed SD, Espeland MA, Hewston L, O'Connor CM. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Jul 15;385(3):203-216. doi: 10.1056/NEJMoa2026141. Epub 2021 May 16. PMID: 33999544; PMCID: PMC8353658.
258. Kato M, Ono S, Seko H, Kito K, Omote T, Omote M, Seo Y, Omote S. Relationship between cachexia and short physical performance battery scores in patients with heart failure attending comprehensive outpatient cardiac rehabilitation. *Heart Vessels*. 2024 Apr 22. doi: 10.1007/s00380-024-02400-x. Epub ahead of print. PMID: 38649527.
259. Fuentes-Abolafio IJ, Stubbs B, Pérez-Belmonte LM, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R, Cuesta-Vargas AI. Physical functional performance and prognosis in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Dec 9;20(1):512. doi: 10.1186/s12872-020-01725-5. PMID: 33297975; PMCID: PMC7724724.
260. García Almeida, José Manuel, García García, Cristina, Bellido Castañeda, Virginia, & Bellido Guerrero, Diego. (2018). Nuevo enfoque de la nutrición. Valoración del estado nutricional del paciente: función y composición corporal. *Nutrición Hospitalaria*, 35(spe), 1-14. Epub 21 de septiembre de 2020. doi: 10.20960/nh.2027
261. Scicchitano P, Massari F. The role of bioelectrical phase angle in patients with heart failure. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023 Jun;24(3):465-477. doi: 10.1007/s11154-022-09757-2. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36282462; PMCID: PMC9592881.

262. Massari F, Scicchitano P, Iacoviello M, Passantino A, Guida P, Sanasi M, Piscopo A, Romito R, Valle R, Caldarola P, Ciccone MM. Multiparametric approach to congestion for predicting long-term survival in heart failure. *J Cardiol.* 2020 Jan;75(1):47-52. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.05.017. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31326239.
263. Scicchitano P, Ciccone MM, Passantino A, Valle R, De Palo M, Sasanelli P, Sanasi M, Piscopo A, Guida P, Caldarola P, Massari F. Congestion and nutrition as determinants of bioelectrical phase angle in heart failure. *Heart Lung.* 2020 Nov-Dec;49(6):724-728. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.07.007. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32871396.
264. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN Jr. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jul;82(1):49-52. doi: 10.1093/ajcn.82.1.49. PMID: 16002799.
265. González-Islas D, Arámbula-Garza E, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, Keirns-Davies C, Salgado-Fernández F, Hernández-Urquieta L, Hernández-López S, Pilotzi-Montiel Y. Body composition changes assessment by bioelectrical impedance vectorial analysis in right heart failure and left heart failure. *Heart Lung.* 2020 Jan-Feb;49(1):42-47. doi: 10.1016/j.hrtlng.2019.07.003. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31421949.
266. Bieger P, Sangali TD, Ribeiro ÉCT, Schweigert Perry ID, Souza GC. Association of phase angle values and sarcopenia in older patients with heart failure. *Nutr Clin Pract.* 2023 Jun;38(3):672-685. doi: 10.1002/ncp.10956. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36815519.
267. Ferraz VD, da Costa Pereira JP, Pinho Ramiro CPS, Floro Arcoverde GMP, Rodrigues IG, Chagas CL, de Queiroz JRA Jr, de Lemos MCC, da Silva Diniz A, de Arruda IKG. Is phase angle associated with visceral adiposity and cardiometabolic risk in cardiology outpatients? *Eur J Clin Nutr.* 2024 Jun;78(6):527-533. doi: 10.1038/s41430-024-01435-7. Epub 2024 Mar 21. PMID: 38514829.
268. Yokomachi J, Fukuda T, Mizushima Y, Nozawa N, Ishizaka H, Matsumoto K, Kambe T, Inoue S, Nishikawa K, Toyama Y, Takahashi R, Arakawa T, Yagi H, Yamaguchi S, Ugata Y, Nakamura F, Sakuma M, Abe S, Fujita H, Mizushima T, Toyoda S, Nakajima T. Clinical usefulness of phase angle as an indicator of muscle wasting and malnutrition in inpatients with cardiovascular diseases. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2023 Sep;32(3):297-307. doi: 10.6133/apjcn.202309_32(3).0001. PMID: 37789650; PMCID: PMC11090388.

269. Kawakami W, Umehara T, Iwamoto Y, Takahashi M, Katayama N. Phase Angle Is Associated With Handgrip Strength in Older Patients With Heart Failure. *Ann Rehabil Med*. 2023 Apr;47(2):129-137. doi: 10.5535/arm.22138. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36944350; PMCID: PMC10164521.
270. Cimmino F, Petrella L, Cavaliere G, Ambrosio K, Trinchese G, Monda V, D'Angelo M, Di Giacomo C, Sacconi A, Messina G, Mollica MP, Catapano A. A Bioelectrical Impedance Analysis in Adult Subjects: The Relationship between Phase Angle and Body Cell Mass. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2023 Jul 28;8(3):107. doi: 10.3390/jfmk8030107. PMID: 37606402; PMCID: PMC10443260.
271. Guo Y, Zhang M, Ye T, Wang Z, Yao Y. Application of Bioelectrical Impedance Analysis in Nutritional Management of Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2023 Sep 12;15(18):3941. doi: 10.3390/nu15183941. PMID: 37764725; PMCID: PMC10537787.
272. Uchida S, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Yamashita M, Noda T, Ueno K, Hotta K, Maekawa E, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J. Prognostic Utility of Skeletal Muscle Mass Metrics in Patients With Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2023 Nov;39(11):1630-1637. doi: 10.1016/j.cjca.2023.08.006. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37574130.
273. Umehara T, Kaneguchi A, Kawakami W, Katayama N, Kito N. Association of muscle mass and quality with hand grip strength in elderly patients with heart failure. *Heart Vessels*. 2022 Aug;37(8):1380-1386. doi: 10.1007/s00380-022-02046-7. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35233647.
274. Potter AW, Chin GC, Looney DP, Friedl KE. Defining Overweight and Obesity by Percent Body Fat instead of Body Mass Index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 May 15:dgae341. doi: 10.1210/clinem/dgae341. Epub ahead of print. PMID: 38747476.
275. Konishi M, Akiyama E, Matsuzawa Y, Sato R, Kikuchi S, Nakahashi H, Maejima N, Iwahashi N, Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Misumi T, von Haehling S, Anker SD, Tamura K, Kimura K. Prognostic impact of muscle and fat mass in patients with heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Jun;12(3):568-576. doi: 10.1002/jcsm.12702. Epub 2021 May 3. PMID: 33939328; PMCID: PMC8200420.

276. Gotsman I, Keren A, Amir O, Zwas DR. Increased estimated fat-free mass and fat mass associated with improved clinical outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2022 Jan;52(1):e13655. doi: 10.1111/eci.13655. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34293203.
277. Ge Y, Liu J, Zhang L, Gao Y, Wang B, Wang X, Li J, Zheng X. Association of Lean Body Mass and Fat Mass With 1-Year Mortality Among Patients With Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Feb 28;9:824628. doi: 10.3389/fcvm.2022.824628. PMID: 35295256; PMCID: PMC8918916.
278. García-Almeida JM, García-García C, Vegas-Aguilar IM, Ballesteros Pomar MD, Cornejo-Pareja IM, Fernández Medina B, de Luis Román DA, Bellido Guerrero D, Bretón Lesmes I, Tinahones Madueño FJ. Nutritional ultrasound®: Conceptualisation, technical considerations and standardisation. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2023 Mar;70 Suppl 1:74-84. doi: 10.1016/j.endien.2022.11.010. PMID: 36935167.
279. de Luis Roman D, García Almeida JM, Bellido Guerrero D, Guzmán Rolo G, Martín A, Primo Martín D, García-Delgado Y, Guirado-Peláez P, Palmas F, Tejera Pérez C, García Olivares M, Maíz Jiménez M, Bretón Lesmes I, Alzás Teomiro CM, Guardia Baena JM, Calles Romero LA, Prior-Sánchez I, García-Luna PP, González Pacheco M, Martínez-Olmos MÁ, Alabadí B, Alcántara-Aragón V, Palma Milla S, Martín Folgueras T, Micó García A, Molina-Baena B, Rendón Barragán H, Rodríguez de Vera Gómez P, Riestra Fernández M, Jiménez Portilla A, López-Gómez JJ, Pérez Martín N, Montero Madrid N, Zabalegui Eguinoa A, Porca Fernández C, Tapia Guerrero MJ, Ruiz Aguado M, Velasco Gimeno C, Herrera Martínez AD, Novo Rodríguez M, Iglesias Hernández NC, de Damas Medina M, González Navarro I, Vílchez López FJ, Fernández-Pombo A, Oliveira G. Ultrasound Cut-Off Values for Rectus Femoris for Detecting Sarcopenia in Patients with Nutritional Risk. *Nutrients*. 2024 May 21;16(11):1552. doi: 10.3390/nu16111552. PMID: 38892486; PMCID: PMC11174631.
280. Fuentes-Abolafio IJ, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R, Ricci M, Cuesta-Vargas AI, Pérez-Belmonte LM. Relationship between quadriceps femoris muscle architecture and muscle strength and physical function in older adults with heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2022 Dec 15;12(1):21660. doi: 10.1038/s41598-022-26064-7. PMID: 36522418; PMCID: PMC9755120.

281. Morimoto Y, Kawano H, Miyanaga K, Yano Y, Fukushima T, Koza R, Eishi K, Maemura K. Association of lower extremity function with nutritional status and number of drugs in patients with chronic heart failure. *J Int Med Res.* 2020 Oct;48(10):300060520964374. doi: 10.1177/0300060520964374. PMID: 33115314; PMCID: PMC7607291.
282. Ozturk Y, Deniz O, Coteli S, Unsal P, Dikmeer A, Burkuk S, Koca M, Cavusoglu C, Dogu BB, Cankurtaran M, Halil M. Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria with different muscle assessments including muscle ultrasound with hospitalized internal medicine patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022 May;46(4):936-945. doi: 10.1002/jpen.2230. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34287973.
283. Primo D, Izaola O, Gómez JJJ, de Luis D. Correlation of the Phase Angle with Muscle Ultrasound and Quality of Life in Obese Females. *Dis Markers.* 2022 Aug 9;2022:7165126. doi: 10.1155/2022/7165126. PMID: 35983408; PMCID: PMC9381286.
284. Mateos-Angulo A, Galán-Mercant A, Cuesta-Vargas AI. Ultrasound Muscle Assessment and Nutritional Status in Institutionalized Older Adults: A Pilot Study. *Nutrients.* 2019 May 31;11(6):1247. doi: 10.3390/nu11061247. PMID: 31159255; PMCID: PMC6627854.
285. Marín-Baselga R, Sanz-Ortega C, Platero-Dueñas L, Sorriguieta-Torre R, Palma-Milla S, Tung-Chen Y. Nutritional assessment by ultrasound of the rectus femoris and preperitoneal adipose tissue as predictors of hospitalized patient complications. *Rev Clin Esp (Barc).* 2023 Dec;223(10):640-646. doi: 10.1016/j.rceng.2023.10.002. Epub 2023 Oct 19. PMID: 37865334.
286. Nakano I, Hori H, Fukushima A, Yokota T, Kinugawa S, Takada S, Yamanashi K, Obata Y, Kitaura Y, Kakutani N, Abe T, Anzai T. Enhanced Echo Intensity of Skeletal Muscle Is Associated With Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure. *J Card Fail.* 2020 Aug;26(8):685-693. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.09.001. Epub 2019 Sep 15. PMID: 31533068.
287. Hernández-Socorro CR, Saavedra P, López-Fernández JC, Ruiz-Santana S. Assessment of Muscle Wasting in Long-Stay ICU Patients Using a New Ultrasound Protocol. *Nutrients.* 2018 Dec 1;10(12):1849. doi: 10.3390/nu10121849. PMID: 30513718; PMCID: PMC6316061.

288. Tadokoro N, Murano S, Nishide T, Suzuki R, Watanabe S, Murayama H, Morisaki N, Saito Y. Preperitoneal fat thickness determined by ultrasonography is correlated with coronary stenosis and lipid disorders in non-obese male subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Apr;24(4):502-7. doi: 10.1038/sj.ijo.0801187. PMID: 10805509.
289. Haberka M, Matla M, Siniarski A, Stępień K, Malinowski KP, Kubicius A, Gaśior Z. Cardiometabolic predictive value of anthropometric parameters, vascular ultrasound indexes, and fat depots in patients at high cardiovascular risk: an 8-year prospective cohort study. *Pol Arch Intern Med*. 2022 Nov 25;132(11):16302. doi: 10.20452/pamw.16302. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35916462.
290. Bonjoch A, de Cabo F, Puig J, Perez-Alvarez N, Echeverria P, Clotet B, Cuatrecasas G, Negrodo E. Ultrasound-Based Assessment of Preperitoneal Fat as a Surrogate Marker of Cardiovascular Risk: Comparative Study Between People Living with HIV and Controls. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2022 Mar;38(3):222-227. doi: 10.1089/AID.2021.0141. Epub 2022 Jan 28. PMID: 34969253.
291. Bi X, Loo YT, Henry CJ. Ultrasound measurement of intraabdominal fat thickness as a predictor of insulin resistance and low HDL cholesterol in Asians. *Nutrition*. 2018 Nov;55-56:99-103. doi: 10.1016/j.nut.2018.04.003. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29980094.
292. Scheuer SH, Færch K, Philipsen A, Jørgensen ME, Johansen NB, Carstensen B, Witte DR, Andersen I, Lauritzen T, Andersen GS. Abdominal Fat Distribution and Cardiovascular Risk in Men and Women With Different Levels of Glucose Tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Sep;100(9):3340-7. doi: 10.1210/JC.2014-4479. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26120787.
293. Rønn PF, Andersen GS, Lauritzen T, Christensen DL, Aadahl M, Carstensen B, Grarup N, Jørgensen ME. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue and associations with cardiometabolic risk in Inuit, Africans and Europeans: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020 Sep 14;10(9):e038071. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038071. PMID: 32928857; PMCID: PMC7490939.

294. Ferraz VD, da Costa Pereira JP, Pinho Ramiro CPS, Floro Arcoverde GMP, Rodrigues IG, Chagas CL, de Queiroz JRA Jr, de Lemos MCC, da Silva Diniz A, de Arruda IKG. Is phase angle associated with visceral adiposity and cardiometabolic risk in cardiology outpatients? *Eur J Clin Nutr.* 2024 Jun;78(6):527-533. doi: 10.1038/s41430-024-01435-7. Epub 2024 Mar 21. PMID: 38514829.
295. Sehgal P, Su S, Zech J, Nobel Y, Luk L, Economou I, Shen B, Lewis JD, Freedberg DE. Visceral Adiposity Independently Predicts Time to Flare in Inflammatory Bowel Disease but Body Mass Index Does Not. *Inflamm Bowel Dis.* 2024 Apr 3;30(4):594-601. doi: 10.1093/ibd/izad111. PMID: 37307420; PMCID: PMC10988099.
296. Buckley E, Mullen MM, Nizamuddin RA, Stein JH, Kuroki LM, Fuh KC, Hagemann AR, McCourt CK, Mutch D, Khabele D, Powell MA, Ippolito JE, Thaker PH. High visceral fat to subcutaneous fat ratios portend a poor prognosis in patients with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2022 Dec;167(3):496-501. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.09.011. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36180305; PMCID: PMC10836416.
297. Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, Tahiroglu I, Lotan C, Keren A. Low serum albumin: A significant predictor of reduced survival in patients with chronic heart failure. *Clin Cardiol.* 2019 Mar;42(3):365-372. doi: 10.1002/clc.23153. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30637771; PMCID: PMC6712335.
298. Armentaro G, Condoleo V, Pastura CA, Grasso M, Frasca A, Martire D, Cassano V, Maio R, Bonfrate L, Pastori D, Montalcini T, Andreozzi F, Sesti G, Violi F, Sciacqua A. Prognostic role of serum albumin levels in patients with chronic heart failure. *Intern Emerg Med.* 2024 May 22. doi: 10.1007/s11739-024-03612-9. Epub ahead of print. PMID: 38776047.
299. El Iskandarani M, El Kurdi B, Murtaza G, Paul TK, Refaat MM. Prognostic role of albumin level in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Mar 12;100(10):e24785. doi: 10.1097/MD.00000000000024785. PMID: 33725833; PMCID: PMC7969328.

300. Liu T, Xuan H, Wang L, Li X, Lu Z, Tian Z, Chen J, Wang C, Li D, Xu T. The association between serum albumin and long length of stay of patients with acute heart failure: A retrospective study based on the MIMIC-IV database. *PLoS One*. 2023 Feb 24;18(2):e0282289. doi: 10.1371/journal.pone.0282289. PMID: 36827460; PMCID: PMC9956661.
301. J. López Castroa, , L. Cid Condeb, V. Fernández Rodríguezc, J.M. Failde Garridod, R. Almazán Ortégae. Análisis de la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca mediante el cuestionario genérico SF-36. *Elsevier*. Nov-Dic 2013;28(6):355–360. doi: 10.1016/j.cali.2013.05.008
302. Jenkinson C, Jenkinson D, Shepperd S, Layte R, Petersen S. Evaluation of treatment for congestive heart failure in patients aged 60 years and older using generic measures of health status (SF-36 and COOP charts). *Age Ageing*. 1997 Jan;26(1):7-13. doi: 10.1093/ageing/26.1.7. PMID: 9143431.
303. Ueno K, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Yamashita M, Uchida S, Kawabata M, Maekawa E, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J. Usefulness of physical function sub-item of SF-36 survey to predict exercise intolerance in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2022 Mar 3;21(2):174-177. doi: 10.1093/eurjcn/zvab052. PMID: 34324626; PMCID: PMC8344838.
304. Garin O, Soriano N, Ribera A, Ferrer M, Pont A, Alonso J, Permanyer G; Grupo IC-QoL. Validación de la versión española del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire [Validation of the Spanish version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire]. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Mar;61(3):251-9. Spanish. PMID: 18361898.
305. Gecaite-Stonciene J, Burkauskas J, Bunevicius A, Steibliene V, Macijauskiene J, Brozaitiene J, Mickuviene N, Kazukauskienė N. Validation and Psychometric Properties of the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in Individuals With Coronary Artery Disease in Lithuania. *Front Psychol*. 2022 Feb 4;12:771095. doi: 10.3389/fpsyg.2021.771095. PMID: 35185680; PMCID: PMC8855069.
306. Moon JR, Jung YY, Jeon ES, Choi JO, Hwang JM, Lee SC. Reliability and validity of the Korean version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Lung*. 2012 Jan-Feb;41(1):57-66. doi: 10.1016/j.hrtlng.2011.09.011. PMID: 22195494.

307. Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol.* 2009 Jul;93(1):39-44. English, Portuguese, Spanish. doi: 10.1590/s0066-782x2009000700008. PMID: 19838469.
308. Zahwe M, Isma'eel H, Skouri H, Al-Hajje A, Rachidi S, Tamim H, Nouredine S. Validation of the Arabic Version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Lung.* 2020 Jan-Feb;49(1):36-41. doi: 10.1016/j.hrtlng.2019.10.006. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31679804.
309. Garin O, Ferrer M, Pont À, Wiklund I, Van Ganse E, Vilagut G, Almansa J, Ribera A, Alonso J. Evidence on the global measurement model of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Qual Life Res.* 2013 Dec;22(10):2675-84. doi: 10.1007/s11136-013-0383-z. Epub 2013 May 16. PMID: 23677481.
310. Mogle J, Buck H, Zambroski C, Alvaro R, Vellone E. Cross-Validation of the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire. *J Nurs Scholarsh.* 2017 Sep;49(5):513-520. doi: 10.1111/jnu.12318. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28755434.
311. Sandau KE, Boisjolie C, Hodges JS. Use of the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire among elderly patients with aortic stenosis: results from a pilot study. *J Cardiovasc Nurs.* 2014 Mar-Apr;29(2):185-97. doi: 10.1097/JCN.0b013e318279b76f. PMID: 23321781.
312. Supino PG, Borer JS, Franciosa JA, Preibisz JJ, Hochreiter C, Isom OW, Krieger KH, Girardi LN, Bouraad D, Forur L. Acceptability and psychometric properties of the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire among patients undergoing heart valve surgery: validation and comparison with SF-36. *J Card Fail.* 2009 Apr;15(3):267-77. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.10.003. Epub 2008 Dec 12. PMID: 19327629.

ANEXOS

ANEXO A. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DE LA DOCTORANDA

Publicación del artículo: **“Nutritional Assessment in Outpatients with Heart Failure”** en la revista científica Nutrients: López Guillén, R.; Argente Pla, M.; Micó García, A.; Dura de Miguel, Á.; Gascó Santana, E.; Martín Sanchis, S.; Merino Torres, J.F. Nutritional Assessment in Outpatients with Heart Failure. Nutrients 2024, 16, 2853. <https://doi.org/10.3390/nu16172853>

Publicaciones a Congresos Nacionales como primera firmante:

- 63º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, octubre 2022: **“Correlación entre el estado nutricional y gravedad de la Insuficiencia Cardíaca”**.
- 38º Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo, abril 2023: **“Correlación entre estado nutricional y gravedad de la insuficiencia cardíaca”**.
- XXXIV Congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, noviembre 2022: **“Correlación entre el estado nutricional y la gravedad de la insuficiencia cardíaca”**.
- XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Diabetes, abril 2024: **“Valoración morfofuncional en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca”**.
- 39º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo, mayo 2024: **“Aplicación de la ecografía muscular en la insuficiencia cardíaca”**.

ANEXO B. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Versión: 1	Fecha de la versión: 01/11/21
Investigador principal: Dr. Juan Francisco Merino Torres/Dra. María Argente Pla	
CENTRO: HOSPITAL LA FE	
Título del proyecto de investigación: Valoración del estado nutricional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca	

1. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (CEIm La Fe). Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

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

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La **insuficiencia** cardíaca (IC) es un síndrome clínico que consta de síntomas cardinales (por ejemplo: disnea, edemas y fatiga) que pueden ir acompañados de signos clínicos (aumento de la presión venosa yugular, crepitaciones pulmonares y edema periférico). Se clasifica en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en 3 grupos: IC con FEVI reducida (cuando $FEVI \leq 40\%$), IC con FEVI moderadamente reducida (cuando $FEVI 41-49\%$) e IC con FEVI conservada (cuando $FEVI > 50\%$, junto con la evidencia objetiva de disfunción diastólica del VI o presiones de llenado del VI elevadas).

La IC es considerada un importante problema de salud por varios motivos. Por un lado, la IC presenta una elevada prevalencia, puesto que afecta al 1-2% de la población en países desarrollados, aunque su prevalencia puede estar subestimada puesto que los estudios solo tienen en cuenta la IC diagnosticada. Además, su prevalencia aumenta con la edad y un gran número de pacientes mayores de 65 años experimentarán problemas clínicos como la fragilidad. Por otro lado, debido a la gravedad de sus manifestaciones clínicas produce un deterioro general en el paciente, que ensombrece su pronóstico, aumentando la movilidad, la tasa de institucionalización y la mortalidad, convirtiéndose en un importante desafío para las instituciones sanitarias.

Además, puede ocasionar una pérdida de masa y fuerza muscular (sarcopenia) y un estado de desnutrición grave, conocido como caquexia cardiaca (CQ).

La **sarcopenia** se define como la pérdida progresiva y generalizada de músculo esquelético y fuerza muscular que se asocia a un riesgo aumentado de complicaciones, como caídas, fracturas, limitación física y mortalidad. La sarcopenia y la IC están estrechamente relacionadas. De hecho, los cambios en la función y composición muscular se consideran determinantes críticos en la fisiopatología y progresión de la IC. Además de la disfunción cardiaca y la reducción del gasto cardiaco, el deterioro muscular relacionado con la edad que se superpone con la "miopatía esquelética cardiaca" puede considerarse la causa más importante de bajo rendimiento físico y reducción de la capacidad cardiorrespiratoria en las personas mayores. Por tanto, la sarcopenia puede contribuir al mal pronóstico de los pacientes con IC, aunque la fisiopatología de la relación entre estas dos enfermedades no está clara. De hecho, la sarcopenia y la IC parecen presentar varias vías patogénicas similares. La sarcopenia se puede encontrar en el 20-50% de los pacientes con una IC con FEVI reducida, asociándose a un aumento de morbi-mortalidad en estos pacientes.

Por su parte, la **caquexia** se define como un síndrome multifactorial caracterizado por una pérdida grave de peso corporal, grasa y músculo y un aumento del catabolismo de proteínas debido a una enfermedad subyacente. Se ha descrito que en IC existe un "continuo desgaste" que conllevaría a la pérdida de masa muscular inicialmente y, con el tiempo, podría producir también una pérdida de peso, masa grasa y aumento de catabolismo, por lo que se ha sugerido que la sarcopenia precede a la aparición de la caquexia. Las causas de la caquexia son multifactoriales, viéndose implicados determinadas alteraciones neurohormonales, mala nutrición y malabsorción, resistencia a las hormonas anabólicas, inmovilización prolongada y sedentarismo.

La caquexia cardiaca (CQ) es un factor de mal pronóstico independientemente de la edad, la función cardiaca, la capacidad de ejercicio y la gravedad de la enfermedad.

En pacientes con IC crónica, la prevalencia de la caquexia cardiaca se estima entorno al 5- 15%, siendo mayor en aquellos pacientes con una IC con FEVI reducida. Además, si tenemos en cuenta a los pacientes con desnutrición, no únicamente a los que presentan caquexia cardiaca, la prevalencia es mayor, llegando a ser del 25-60% en función del medio, ya sea ambulatorio u hospitalizado, y en función de los criterios de desnutrición. Hasta el 70% de los pacientes con IC presentan pérdida de masa muscular apareciendo en etapas tempranas. La pérdida de masa grasa se aprecia en el 37% de los pacientes con caquexia cardiaca.

Hay literatura disponible que avala la importancia de evaluar el estado nutricional de los pacientes con IC. Por tanto, el estado nutricional condiciona el pronóstico de estos pacientes, encontrándose relación entre sarcopenia y caquexia y mortalidad en pacientes con IC. De hecho, la caquexia es una variable independiente predictora de mortalidad en dichos sujetos.

Por otro lado, dentro de la valoración nutricional existen parámetros evaluados clásicamente, como son el índice de masa corporal o la pérdida de peso. que, en los pacientes con IC pueden estar artefactados por los edemas u otras circunstancias clínicas como ascitis o derrame pleural. Por ello, en estos pacientes cobra especial interés la valoración de la composición corporal, como masa muscular, y la función con nuevos parámetros como el ángulo de fase y otras medidas de la bioimpedanciometría, la ecografía nutricional y los nuevos parámetros analíticos como el cociente PCR/prealbumina, la dinamometría o los test funcionales, en detrimento de parámetros clásicos.

La evidencia científica actual que evalúa el estado nutricional de los pacientes diagnosticados de IC en busca de sarcopenia o caquexia empleando los métodos de composición corporal, hasta la fecha es escasa. Así pues, los conocimientos sobre este tema en nuestro medio siguen siendo fragmentados e incompletos y de aquí surge la motivación para la realización del correspondiente estudio que pretende evaluar el estado nutricional de las pacientes con IC con técnicas de composición corporal.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Debe saber que su participación en este estudio puede no aportarle beneficios directos. El realizar un estudio del estado nutricional con la patología que usted padece está encuadrado dentro de la práctica clínica habitual recomendada en las guías clínicas. El beneficio de conocer, el estado de nutrición es múltiple ya que va a permitir detectar si usted se encuentra en riesgo de desnutrición o incluso ya la padece y por lo tanto se podrán implementar medidas para prevenirla o en el caso de instaurada de corregirla.

5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS.

No existe una alternativa a la valoración nutricional.

6. N° DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, puede contactar con el médico del estudio, el Dr. Juan Francisco Merino Torres o Dra. María Argente Pla, en el número de teléfono 961245554.

7. CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición, cancelación de datos, limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos y solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) para lo cual deberá dirigirse al investigador principal del estudio o al/a la Delegado/a de Protección de Datos de la Institución, con quién podrá comunicarse a través del teléfono y/o dirección de correo electrónico: visadonutricion_lafe@gva.es.

Le recordamos que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el estudio, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Solo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, n° de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con el Delegado de Protección de Datos del promotor (dirección/link).

8. COMPENSACIÓN ECONÓMICA

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto.

9. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, en caso de que se hubieran recogido muestras, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables, previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio. El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

ANEXO C. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: Valoración del estado nutricional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca.

Yo: *(nombre y apellidos)*

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: *(nombre del investigador)*.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis resultados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Nombre:

Fecha:

Firma del Investigador

Nombre:

Fecha:

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mí salud: Sí/ No.

Firma del representante _____ Fecha:

Firma del investigador _____ Fecha:

ANEXO D. DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA LA FE



ARGENTE PLA, MARÍA
Endocrinología y Nutrición

JUAN FRANCISCO MERINO TORRES
Endocrinología y Nutrición

Valencia, 8 de marzo de 2022.

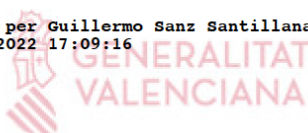
Asunto: Autorización Inicio de estudio.

Adjunto le remito copia de los Informes Científico y Ético de Investigación, en el que se acuerda informar **favorablemente** sobre el Proyecto de Investigación titulado "*Valoración del estado nutricional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca.*", por usted presentado.

A la vista de los dictámenes emitidos, dicho Proyecto, puede iniciarse y llevarse a cabo.

Atentamente,

Firmat per Guillermo Sanz Santillana el
09/03/2022 17:09:16



Dr. Guillermo Sanz Santillana
Director Científico

IIS La Fe | Avenida Fernando Abril Martorell, nº 106, Torre A, 7ª. 46026 Valencia
Tel.: (+34) 96 124 66 01 | Fax: (+34) 96 124 66 20 | info@iislafe.es | www.iislafe.es

CSV:36FZNUXT:CL7SXMBSL:SHR52UMP URL de validació: <https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=36FZNUXT:CL7SXMBSL:SHR52UMP>