

Trabajo Fin de Máster

Análisis del índice Triglicéridos/Glucosa en una muestra de pacientes ingresados por descompensación de insuficiencia cardíaca

Analysis of the Triglycerides / Glucose Index in a sample of patients hospitalized for decompensation of heart failure

Autor/es

Alicia Alda Lozano

Director/es

Vanesa Garcés Horna
Marta Sánchez Marteles

ÍNTRODUCCIÓN

ÍNDICE ABREVIATURAS	2
RESUMEN.....	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC).....	5
1.1.1. CONCEPTO	5
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA IC	6
1.1.3. CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA	8
1.1.4. ETIOLOGÍA	9
1.2. BIOMARCADORES CIRCULANTES EN INSUFICIENCIA CARDÍACA	10
1.2.1. BIOMARCADORES DE ESTRÉS DE MIOCITOS.....	10
1.2.2. BIOMARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA.....	11
1.2.3. NEUROHORMONAS	12
1.2.4. MARCADORES DE FIBROSIS MIOCÁRDICA	13
1.2.5. MARCADORES DE REMODELADO DE MATRIZ EXTRACELULAR.....	14
1.2.6. MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO	14
1.2.7. OTROS BIOMARCADORES.....	15
1.3. RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	17
1.3.1. MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA	19
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	23
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
3.1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	23
3.2. ASPECTO ÉTICOS	23
3.3. VARIABLES ANALIZADAS.....	24
3.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	25
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
4. RESULTADOS	26
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	26
4.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS	26
4.1.2. CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA.....	26
4.1.3. DATOS ANALÍTICOS	28
4.1.4. COMORBILIDADES.....	28
4.1.5. TRATAMIENTO AL ALTA HOSPITALARIA.....	29
4.2. ANÁLISIS SEGÚN FEVI	29
4.3. REINGRESOS Y EXITUS	32
4.4. ÍNDICE TRIGLICÉRIDOS/GLUCOSA	32
5. DISCUSIÓN.....	34
6. CONCLUSIONES	37
7. BIBLIOGRAFÍA	38

ÍNDICE ABREVIATURAS

AHA	American Heart Association
ANP	Péptido natriurético auricular
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
BNP	Péptido natriurético cerebral
CCF	The American Colleague of Cardiology Foundation
CNP	Péptido natriurético C
DAI	Desfibrilador automático implantable
DM	Diabetes mellitus
ESC	European Society of Cardiology
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FEp	Fracción de eyección preservada
FEm	Fracción de eyección en rango medio
FEr	Fracción de eyección reducida
GC	Gasto cardíaco
GDF-15	Factor de diferenciación de crecimiento 15
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment de Insuline Resistance
IC	Insuficiencia cardíaca
Índice TyG	Índice Triglicéridos/glucosa
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-33	Interleucina 33
MMPs	Metaloproteinasas de matriz
NYHA	New York Heart Association
NT-proBNP	N-terminal péptido natriurético procerebral
PCR	Proteína C reactiva
RI	Resistencia a la insulina
RR	Riesgo relativo
TLR	Toll like Receptors
VI	Ventrículo izquierdo

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de Salud Pública con una prevalencia entorno al 1-2% en países desarrollados y con una elevada mortalidad a pesar de los avances terapéuticos alcanzados. Se han estudiado diversos biomarcadores en IC con utilidad diagnóstica y pronóstica, siendo el péptido natriurético cerebral (BNP) el de mayor importancia clínica. Luego existen otros muchos biomarcadores con potencial utilidad fisiopatológica, pero de escasa aplicación práctica, por lo que siguen siendo necesarios nuevos biomarcadores que ayuden en el manejo de IC.

La DM y la resistencia a la insulina (RI) son factores de riesgo independientes para el desarrollo de IC. Para la medición de RI se están desarrollando nuevos métodos indirectos, entre ellos destaca el índice triglicéridos/glucosa (TyG).

Hipótesis: Dada la elevada prevalencia de DM y resistencia a la insulina en pacientes con IC, se plantea si el índice TyG podría utilizarse como marcador pronóstico en los pacientes con IC.

Objetivos: Calcular los valores del índice TyG en una cohorte de pacientes con IC. Y analizar si dichos valores se correlacionan con diferencias pronósticas en términos de mortalidad y reingresos.

Material y métodos: Estudio observacional y retrospectivo, constituido por una muestra de 278 pacientes que habían sufrido un episodio de descompensación de IC que había motivado ingreso en servicio de Medicina Interna de HCU Lozano Blesa desde 2010 hasta febrero de 2018. Se analizaron diversas variables basales de los pacientes en fase de descompensación y se realizó un seguimiento con un control al mes y al año del primer episodio de descompensación. Se intentó relacionar el índice TyG con el riesgo de exitus y de descompensaciones durante el período de tiempo analizado.

Resultados: Se calculó el índice TyG, obteniendo un valor medio $8,56 \pm 0,57$. No se encontraron diferencias significativas en los valores ni según sexo ni según FEVI. En cambio, sí fueron significativas las diferencias encontradas en el porcentaje de exitus al mes, siendo mayor en los pacientes con valores inferiores ($p: 0,045$). En el análisis de supervivencia se objetivó una mayor supervivencia de forma significativa en el grupo con niveles superiores (log-rank: 0,035).

Discusión: Los resultados obtenidos podrían explicarse con la paradoja de la obesidad, ya que se ha visto que en pacientes con IC crónica la obesidad y el sobrepeso se asocian a una mayor supervivencia, en comparación con aquellos con normopeso.

Conclusión: El índice TyG es un marcador subrogado de resistencia a la insulina que se ha visto que es más elevado en individuos con diabetes y obesidad. En la muestra estudiada se ha observado que aquellos pacientes con valores superiores presentaban una menor tasa de exitus al mes y una mayor supervivencia al año de seguimiento. Parece conveniente dada la sencillez para su cálculo en seguir investigando en su potencial valor como biomarcador en IC, así como analizar si las variaciones en su valor proporcionan mayor información pronóstica.

Palabras Claves: Insuficiencia cardíaca. Biomarcadores. Índice Triglicéridos/glucosa. Resistencia a la insulina. Reingreso. Supervivencia

ABSTRACT

Introduction: Heart Failure (HF) is a health public problem, and its prevalence is around 1-2% in developed countries. It has a high mortality rate despite therapeutic developments. Many biomarkers, which have prognostic and therapeutic usefulness, have been studied in HF. The B type natriuretic peptide (BNP) has the mayor clinically significance. Then, there are many other biomarkers with potential physiopathological usefulness, but they have little practical application, so that new biomarkers are still needed to help in the management of HF.

Diabetes and insulin resistance are risk factor independent for development of HF. Several new methods for measuring insulin resistance are been developed, one of them is the Triglycerides-Glucose index.

Hypothesis: DM and insulin resistance have a high prevalence in patients with HF, so we hypothesized whether the TyG index could be used as a prognostic marker in patients with HF.

Objective: Calculate the TyG index in a cohort of patients with HF. And then valuate the potential association between TyG index and HF.

Material and methods: Observational and retrospective study, constituted by a sample of 278 patients who had suffered an episode of HF decompensation due to it, they had admitted to the Internal Medicine service of HCU Lozano Blesa from 2010 to February 2018. Several baseline variables of the patients were analyzed. Then, a follow-up was carried out with a control at month and year of the first episode of decompensation. We relate the TyG index with the risk of death and decompensation during the period of time analyzed.

Results: The TyG index was calculated, obtaining an average value of 8.56 ± 0.57 . The differences which we found, weren't statistically significant neither according to sex nor according to EF. On the other hand, the differences found in the percentage of death per month were significant, being higher in patients with lower values ($p: 0.045$). In the analysis of survival, a greater survival was observed in a significant way in the group with higher levels (log-rank: 0.035).

Discussion: The results which we had obtained can be explained with the obesity paradox, in the setting of chronic HF, overweight and mild to moderate obesity is associated with substantially improved survival compared to normal-weight patients.

Conclusion: The TyG index is a subrogated marker of insulin resistance that has been found to be highest in individuals with diabetes and obesity. In the sample studied, it was observed that those patients with higher values had a lower rate of death at one month and a higher survival during one year of follow-up.

It seems convenient given the simplicity for its calculation in continuing to investigate its potential value as a biomarker in HF, as well as to analyze whether variations in its value provide more prognostic information.

Key words: Heart Failure. Biomarkers. Triglycerides/glucose index. Insulin resistance. Readmission. Survival.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC)

1.1.1. CONCEPTO

La IC es un síndrome clínico complejo resultado de una alteración estructural o funcional a nivel cardíaco, que condiciona una reducción del gasto cardíaco (GC) o una elevación de las presiones intracardíacas en reposo. Se trata de un síndrome cuyo diagnóstico es fundamentalmente clínico, basado en la realización de una historia clínica y una exploración física detalladas, en busca de los síntomas y signos característicos (**tabla 1**)^{1,2}.

Durante un tiempo las anomalías cardíacas (estructurales o funcionales) pueden cursar de forma asintomática. La detección precoz de estas manifestaciones podría resultar de gran utilidad, ya que nos permitiría el inicio del tratamiento en fases precoces. Además, es importante la identificación de la causa subyacente ya que cada entidad tiene un tratamiento y manejo específico^{1,2,3}.

TABLA 1. Síntomas y signos de la insuficiencia cardíaca

	Típicos/Específicos	Menos típicos/menos específicos
SÍNTOMAS	Disnea Ortopnea Disnea paroxística nocturna Tolerancia al ejercicio disminuida Inflamación de tobillos Fatiga, cansancio	Tos nocturna; Sibilancia Hiporexia Confusión (especialmente en ancianos) Palpitaciones Mareo; Síncope Bendopnea
SIGNOS	Presión venosa yugular elevada Reflujo hepato-yugular Tercer sonido (ritmo de galope) Impulso apical desplazado lateralmente	Aumento de peso (> 2 Kg/semana); Pérdida de peso (IC avanzada); Pérdida de tejido (caquexia) Edema periférico Crepitantes pulmonares Taquicardia; Pulso irregular; Taquipnea Respiración de Cheyne-Stokes Ascitis; Hepatomegalia Extremidades frías Oligoanuria

Adaptada de: 2016 ESC Guidelines of heart failure. European Heart Journal. 2016;37(27): 2129-2200.

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA IC

La IC es un problema de salud pública que afecta a más de 23 millones de personas a lo largo del mundo. La prevalencia de la IC se sitúa en torno al 1-2% de la población en países desarrollados, aumentando hasta alcanzar más de un 10% en personas mayores de 70 años. El riesgo de IC a los 55 años en varones es del 33% y en mujeres del 28%. La proporción de pacientes con IC y fracción de eyección preservada (FEp) oscila entre un 22-73% en función de la definición utilizada, el punto de atención al paciente, la edad, el sexo de los pacientes y la etiología de la IC. También se han identificado diferencias epidemiológicas desde un punto de vista racial, siendo más frecuente en población de raza negra, seguido de Hispanos, Blancos y Chinos^{3,4}.

Existen diferencias epidemiológicas y etiológicas entre los pacientes con IC y fracción de eyección reducida (FEr) y FEp. De modo, que los pacientes con IC-FEp se corresponden a un perfil de mayor edad, con más frecuencia mujeres y con antecedentes de HTA y fibrilación auricular (FA). Frente a ello, los pacientes con FEr son mayoritariamente varones y padecen con más frecuencia cardiopatía isquémica^{1,2}. Recientemente, se ha definido el grupo de IC con FE en rango medio (FEm), que incluye a un grupo de pacientes que comparte características con los 2 anteriores. No obstante, se requieren de más estudios para una mejor caracterización de este tercer grupo³.

Los avances terapéuticos conseguidos en las últimas décadas han permitido conseguir una reducción significativa de la tasa de hospitalización y una mejoría en la supervivencia en pacientes con FEr. Pese a ello, la mortalidad en la IC sigue siendo alta. La enfermedad cardiovascular supone la principal causa de muerte a nivel mundial. Se estima una tasa de supervivencia del 72-75% al año del diagnóstico y de un 35-52% a los 5 años. La supervivencia es mayor en mujeres respecto a hombres, ajustando por edad. Y en general, la mortalidad es algo mayor en los pacientes con IC-FEr respecto a aquellos con IC-FEp^{1,2,3}.

Por otro lado, al tratarse de una enfermedad crónica cursa con descompensaciones y reingresos frecuentes. La mayoría de las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca se deben a causas distintas de la IC⁴. Entre las principales causas de reingreso destacan las infecciones respiratorias, las enfermedades renales y las fracturas^{1,2}.

La estimación del pronóstico resulta de especial utilidad, ya que puede servir de ayuda para la toma de decisiones. Sin embargo, a pesar de la existencia de numerosos parámetros que podrían ser potenciales marcadores pronósticos, su utilidad no está claramente definida, por lo que el uso de escalas que permitan la estratificación pronóstica sigue siendo un desafío. Hasta ahora se han desarrollado varias escalas para estimar el pronóstico de los pacientes con IC. Estas escalas pueden ayudar a predecir la muerte en los pacientes con IC, pero son de escasa utilidad a la hora de predecir el riesgo de hospitalización y en muchas ocasiones, resultan de escasa utilidad en la práctica clínica diaria, por lo que su uso no es sistemático.

TABLA 2. Marcadores de pronóstico desfavorable en pacientes con IC

Datos demográficos	Edad avanzada, sexo masculino, bajo nivel socioeconómico.
Gravedad de la IC	Clase funcional avanzada, respiración de Cheyne-Stokes, escasa distancia recorrida en la prueba de 6 min, mala calidad de vida, fuerza muscular disminuida
Situación clínica	Taquicardia en reposo, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica, datos indicativos de sobrecarga hídrica (congestión pulmonar, edema periférico, ingurgitación yugular, hepatomegalia).
Remodelado y disfunción cardíaca	Hiponatremia, elevación de péptidos natriuréticos, alta actividad de renina plasmática, altas concentraciones de aldosterona y catecolaminas, endotelina 1 y vasopresina.
Otros biomarcadores	Marcadores de función renal, de inflamación, de estrés miocárdico, de daño cardíaco, marcadores metabólicos, marcadores de colágeno, marcadores de disfunción orgánica.
Comorbilidades cardiovasculares	Fibrilación auricular, arritmia ventricular, enfermedad arterial coronaria no revascularizable, enfermedad arterial periférica
Comorbilidades no cardiovasculares	Diabetes mellitus, anemia, déficit de hierro, EPOC, insuficiencia renal, disfunción hepática, apnea del sueño, disfunción cognitiva, depresión.
Falta de adherencia	Falta de adherencia al tratamiento recomendado.
Complicaciones	Hospitalización por IC, parada cardíaca abortada, DAI.
Pruebas genéticas	Ciertas mutaciones en miocardiopatías hereditarias asocian riesgo elevado de muerte súbita cardíaca o rápida progresión de la IC.

Adaptada de: 2016 ESC Guidelines of heart failure European Heart Journal. 2016;37(27): 2129-2200.

1.1.3. CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Las clasificaciones en la IC pueden ser muchas atendiendo a distintos parámetros como la FEVI, la clase funcional, el predominio de los síntomas, etc. A continuación, describiremos las más significativas.

Según la fracción de eyección

Se trata de una clasificación fundamental de la insuficiencia cardíaca. Se agrupa a los pacientes en función del valor de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Recientemente, las guías europeas han modificado la misma. Así, puede distinguirse ^{1,2}:

- IC con FEVI reducida (IC-FEr), cuando esta es inferior al 40%.
- IC con FEVI preservada (IC-FEp), si la FEVI es mayor o igual al 50%.
- IC en rango medio (IC-FEm), cuando la FEVI se encuentra entre el 40-49%.

Esta clasificación tiene un especial interés terapéutico, ya que hasta el momento los tratamientos existentes solo han demostrado una mejoría pronóstica en los pacientes con IC-FEr^{1,2}.

Según la gravedad de los síntomas y la lesión estructural

La clasificación funcional de la NYHA (*New York Heart Association*) es utilizada para describir la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio. Dicha gravedad no se correlaciona con los parámetros de funcionamiento del ventrículo izquierdo (VI), pero suele existir buena correlación entre la gravedad de los síntomas y la supervivencia^{1,2}.

TABLA 1. Clasificación Funcional de la *New York Heart Assosiation*

CLASE I	Sin limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no causa disnea, fatiga o palpitaciones.
CLASE II	Leve limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones.
CLASE III	Marcada limitación de la actividad física. Cómodo en reposo, pero una actividad menor que la ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones.
CLASE IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin sentir molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física aumenta la sensación de malestar.

Adaptada de: *2016 ESC Guidelines of heart failure*. European Heart Journal. 2016;37(27): 2129-2200.

The American Collegue of Cardiology Foundation (CCF)/ American Heart Association (AHA) realizan una clasificación según el riesgo de desarrollo o la presencia de cardiopatía estructural y de la presencia o ausencia de síntomas. De esta forma se distinguen 4 estadios (**Tabla 4**)².

TABLA 2. Clasificación según la ACCF/AHA

A	Riesgo de IC alto, pero sin enfermedad cardíaca estructural o síntomas de IC.
B	Enfermedad cardíaca estructural sin signos ni síntomas de IC.
C	Enfermedad cardíaca estructural con signos previos o presencia de síntomas de IC.
D	IC refractaria que requiere intervenciones especializadas

Adaptada de: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *Circulation*.2013;128(16):1810-52.

1.1.4. ETIOLOGÍA

Existen numerosas enfermedades que pueden causar IC, pero no existe hasta el momento un consenso de clasificación homogéneo para las diferentes causas de IC.

Entre los factores que predisponen al desarrollo de IC se encuentran la HTA, la diabetes, la enfermedad arterial coronaria, la obesidad y el hábito tabáquico. La enfermedad coronaria y la HTA presentan un riesgo atribuible más elevado en los pacientes con IC, siendo responsables de hasta un 20% de los casos³.

La reducción en la prevalencia de determinados factores de riesgo puede implicar una mejora importante en la prevención del inicio de IC en la población. En la cohorte ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) se estimó que la ausencia del control óptimo de cinco factores de riesgo (presión arterial, colesterol, diabetes mellitus, tabaquismo y la masa corporal) representaban el 88,8% de los casos incidentes de IC³.

Por otro lado, datos procedentes de la *National Health Examination and Nutrition Survey* demostraron que la prevalencia de algunos factores de riesgo como la HTA, la dislipemia y el tabaquismo habían disminuido, mientras que la tasa de obesidad y diabetes estaban en aumento³. Esta situación alertaba sobre la creciente implicación de estos 2 factores de riesgo en la génesis de la IC. A pesar de las incertidumbres con respecto a los mecanismos celulares y moleculares exactos por los cuales la obesidad y la diabetes mellitus afectan la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, existe una creciente evidencia de su relación causal con la IC independientemente de la existencia enfermedad coronaria e hipertensión arterial⁴.

1.2. BIOMARCADORES CIRCULANTES EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

En la IC además de una sobrecarga cardíaca tiene lugar una compleja interrelación entre cambios genéticos, neurohormonales, inflamatorios y bioquímicos que afectan a los miocardiocitos, al intersticio cardíaco o a ambos. En este sentido han ido apareciendo diferentes biomarcadores, es decir, moléculas biológicas de diferente naturaleza (enzimas, hormonas y péptidos) capaces de identificar daño miocárdico o disfunción renal precoz⁵.

Los biomarcadores tienen utilidad diagnóstica y pronóstica. Por un lado, permiten la exclusión del diagnóstico de insuficiencia cardíaca, y, por otro lado, ayudan en la estratificación del riesgo de progresión de la IC.

1.2.1. BIOMARCADORES DE ESTRÉS DE MIOCITOS

Péptidos Natriuréticos

La familia de los péptidos natriuréticos engloba distintas moléculas: el péptido natriurético auricular (ANP), el péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético C (CNP). Las más utilizadas en IC son BNP y ANP.

El ANP se almacena en los gránulos auriculares, ante una sobrecarga de volumen agudo. Mientras que el BNP es un péptido relacionado con el estrés que no se acumula antes de la estimulación. Por su parte, el CNP se secreta a partir de células endoteliales y de las células renales activadas en respuesta a la activación de citoquinas^{5,6}.

Durante situaciones de estrés hemodinámico y de sufrimiento a nivel de los miocardiocitos (isquemia, necrosis, daño metabólico o tóxico o pérdida de estabilidad de la membrana) se produce la liberación de una prohormona, el preproBNP, precursor del BNP. Se trata de un péptido con 134 aminoácidos sintetizado por los miocitos^{5,6}. La prohormona es escindida en la circulación por endopeptidasas circulantes, denominadas corinas, en dos péptidos; el NT-pro-BNP inactivo y el BNP, esta última es un péptido bioactivo. El BNP produce vasodilatación arterial y estimula la diuresis y la natriuresis. Además, reduce la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático. Con ello se contrarrestan los efectos deletéreos que tienen lugar en la IC⁵.

Los péptidos natriuréticos tienen importantes variaciones en su concentración en algunas circunstancias: aumentan en situaciones de insuficiencia renal, ya que ésta es la vía de eliminación habitual. También la concentración aumenta con la edad, y disminuyen con

la obesidad. Todo ello, obliga a tener en cuenta estas condiciones patogénicas y enfermedades a la hora de interpretar los valores de los péptidos natriuréticos⁵.

En definitiva, se ha demostrado que los péptidos natriuréticos pueden ser de utilidad, para⁵:

- *Excluir diagnóstico de IC aguda:* Niveles de BNP menores de 100 pg/ml (o de NT-proBNP menores de 400 pg/ml) hacen el diagnóstico de IC improbable, mientras que valores de BNP mayores de 400 pg/ml (o de NT-proBNP mayores de 2 000) aumentan la probabilidad diagnóstica, haciendo el diagnóstico de IC muy probable. Las concentraciones intermedias no permiten confirmar ni excluir el diagnóstico.
- *Valoración pronóstica y estratificación del riesgo:* Los niveles de BNP son adecuados predictores de supervivencia en pacientes con descompensación de IC, independientemente de la FEVI. Existen estudios que han demostrado una relación entre los niveles de BNP tanto con la mortalidad intra-hospitalaria, como con la extrahospitalaria^{5,6}
- *Orientación terapéutica:* Su determinación puede ayudar a la hora de plantear el ingreso hospitalario o el tratamiento ambulatorio. Aunque no existe evidencia suficiente para utilizarlos como guía terapéutica.

1.2.2. BIOMARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA

El desarrollo y progresión de la IC se relaciona fuertemente con el daño miocárdico directo e indirecto debido al efecto de varios factores de disfunción cardíaca (isquemia, necrosis, inflamación, estrés oxidativo, hipertrofia y fibrosis). Además de otros factores que contribuyen a la patogenia de la IC⁷.

Independientemente de la causa principal de la disfunción celular, los biomarcadores de lesión celular cardíaca reflejan una amplia variedad de procesos patogénicos desde la inestabilidad de las capas lipídicas de la membrana debido a la peroxidación lipídica, hasta la destrucción de las células debido a la necrosis o apoptosis⁷.

Las troponinas son marcadores específicos de daño miocárdico empleadas en el diagnóstico y en la estratificación de los pacientes con síndrome coronario agudo. Elevaciones en estos marcadores pueden también detectarse en pacientes con IC de origen no isquémico.⁶ Se ha propuesto el uso de las troponinas como indicadores pronósticos de alto riesgo de mortalidad cardiovascular y de resultados adversos en los pacientes con IC. Peacock et al. observaron que la cuantificación de las troponinas eran un predictor de resultados adversos en los pacientes hospitalizados con IC descompensada.^{5,7}

A medida que aumente la sensibilidad del análisis de troponinas, este biomarcador podría utilizarse, junto con los péptidos natriuréticos de forma rutinaria en la valoración pronóstica y de respuesta terapéutica de los pacientes con IC⁷.

1.2.3. NEUROHORMONAS

La activación neurohormonal sistémica es un mecanismo fundamental en la progresión de la IC. Ante el desequilibrio en la homeostasis cardiovascular se produce la activación tanto del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como del sistema nervioso simpático.⁷ Aunque la vasoconstricción mediada por neurohormonas y la retención de sodio y agua a nivel renal, presenta efectos beneficios a corto plazo. A la larga, conducen a una sobrecarga cardíaca y en último término acaban condicionando un remodelado cardíaco adverso⁸.

En general, la elevación plasmática de neurohormonas se relaciona con una mayor severidad de la enfermedad, por lo que se emplean como biomarcadores en pacientes con IC. Pueden estar ya elevados en pacientes asintomáticos con disfunción del ventrículo izquierdo y cuando aparecen los síntomas se incrementan proporcionalmente a la gravedad de los síntomas⁸.

Cohn et al. demostraron que los niveles plasmáticos de norepinefrina eran un factor independiente de mortalidad⁹. Swedberg et al. observaron que el sistema renina-angiotensina-aldosterona se encontraba activado en pacientes con IC¹⁰. Posteriormente se centró la atención en la endotelina 1, potente estimulante de la contracción del músculo liso vascular, la proliferación ventricular y la fibrosis vascular. Los niveles de endotelina-1 y de la Big- endotelina-1 (prohormona secretada por células del endotelio vascular y convertida en la circulación en endotelina 1, neurohormona activa) están aumentados en pacientes con IC y se correlacionan directamente con la presión de la arteria pulmonar, la severidad de la enfermedad y la mortalidad⁵.

A pesar de la asociación entre los niveles plasmáticos de neurohormonas y el curso clínico de la IC, los niveles plasmáticos son bastante inestables lo que hace compleja su medición y por lo tanto, su uso en la práctica clínica⁸.

1.2.4. MARCADORES DE FIBROSIS MIOCÁRDICA

Galectina 3

Se trata de una proteína de unión de la beta-galactosidasa. Se libera tras la activación de mononucleares y macrófagos debido a un estímulo inflamatorio^{7,8}. Su función biológica principal consiste en la activación de los fibroblastos para favorecer la síntesis de colágeno⁷.

Recientes estudios han demostrado el papel crucial de la galectina en la acumulación progresiva de matriz extracelular conduciendo a una fibrosis miocárdica, al remodelado cardíaco adverso y a un empeoramiento de la actividad cardíaca. Todo ello induce la alteración de la función sistólica y diastólica, la dilatación de cavidades cardíacas e inducción de arritmias cardíacas. Sin embargo, por el momento no se ha demostrado utilidad en la práctica clínica⁷.

Receptor soluble del receptor de tumorigenicidad tipo 2 (ST2 soluble)

El ST2 es un receptor supresor de tumores soluble que pertenece a la familia de las interleuquinas 1. Tiene 2 isoformas: ST2 ligado a membrana y ST2 soluble⁷.

El ligando para este receptor parece ser la interleucina 33 (IL-33). La IL-33 se libera ante situaciones de estrés miocárdico. Así, la infusión de ST2 induciría una respuesta inflamatoria mediante la supresión de la producción de citoquina inflamatoria 6 e interleucina 12. El STL2 puede inducir hipertrofia miocárdica, fibrosis y dilatación cardíaca, favoreciendo la disfunción cardíaca. Se ha observado que los niveles en suero de ST2 en la IC aguda aumentan notablemente durante los ingresos hospitalarios y se normalizaban durante las fases de mejoría clínica. En los estudios realizados hasta el momento se ha observado que los niveles de ST2 en el momento del alta, fueron mejores predictores de la readmisión por IC que si determinaban al momento del ingreso^{6,7}.

Aunque ambos son biomarcadores de fibrosis miocárdica (receptor ST2 y galectina-3), potenciales predictores de riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular. Se ha observado que al compararlos, el ST2 fue superior que la galectina-3 a la hora de estratificar el riesgo de IC^{5,7}.

1.2.5. MARCADORES DE REMODELADO DE MATRIZ EXTRACELULAR

El remodelado ventricular juega un papel importante en la progresión de la IC. Generalmente existe un balance entre la matriz de metaloproteinasas y los inhibidores tisulares de metaloproteinasas. El remodelado es un factor fundamental en el desarrollo y progresión de IC, y puede detectarse mediante la medición de las moléculas que componen la matriz extracelular (metabolitos del colágeno, factores que promueven fibrosis y enzimas de remodelado de la matriz) o mediante la medición de su actividad plasmática^{5,8}.

La alteración con predominio de la matriz de metaloproteinasas sobre los inhibidores de esta, condiciona una dilatación ventricular y un remodelado adverso. Un aumento anormal de la síntesis de colágeno puede ser también perjudicial para la función cardíaca, condicionando un exceso de fibrosis que puede producir disfunción ventricular^{5,8}. Una familia de enzimas proteolíticas ha sido ampliamente estudiada en el ámbito de la enfermedad cardiovascular, las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y los inhibidores tisulares de estas metaloproteinasas de matriz, y se han asociado con los diferentes estadios de la enfermedad. Recientes estudios han mostrado que el daño en la función cardíaca puede relacionarse con el acúmulo de colágeno debido a un desequilibrio entre la expresión de MMPS, y la supresión de sus inhibidores tisulares. El valor predictivo de estos biomarcadores todavía no se ha demostrado y requiere de más investigaciones futuras⁷.

1.2.6. MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO

La inflamación tiene un papel destacable en la patogenia y progresión de muchas formas de IC, por lo que los biomarcadores de inflamación se han convertido en importantes marcadores de daño⁵.

El daño tisular inicia una respuesta inflamatoria en la que las citoquinas pro-inflamatorias, las moléculas de adhesión celular y las quimiocinas participan como parte de la respuesta inmune primaria, en un intento de reparar el daño tisular⁷. Esta respuesta implica a los receptores Toll like (TLR), los cuales reconocen material endógeno dañado y expresado en células dañadas o muertas, productos de oxidación o matriz extracelular dañada. La activación de estos receptores conduce a una respuesta pro-inflamatoria que afecta de forma perjudicial a la estructura y función cardíaca. El aumento en la liberación de estas moléculas las convierte en potenciales biomarcadores, que podrían ser empleados para la evaluación del riesgo de IC⁸.

Los mediadores que han demostrado ser de mayor utilidad son las citoquinas proinflamatorias, el factor de necrosis tumoral α , y las interleucinas (IL)1 e IL-6⁵. Otros biomarcadores con potencial utilidad en la valoración de pacientes con IC incluirían; el FAS (también denominado APO-1), el GDF-15 (factor de diferenciación de crecimiento 15) y la proteína C reactiva (PCR)^{5,7,8}, cuya medición podría ser de utilidad para la estratificación del riesgo en pacientes con IC, así como en el screening de sujetos asintomáticos en riesgo de IC⁵.

El aumento del estrés oxidativo es resultado de un desequilibrio entre muestras reactivas de oxígeno y los mecanismos de defensa anti-oxidantes. Este desequilibrio puede tener efectos deletéreos en la función endotelial y también en la patogénia y progresión de la IC, pudiendo causar apoptosis de los miocitos⁵.

Dado que resulta complicada la medición de especies reactivas de oxígeno, se han buscado marcadores indirectos. Entre los que se incluyen la mieloperoxidasa y los isoprostanos, ambos se han correlacionado con la severidad de la IC y son factores predictores independientes de IC, incluso ajustando por variables basales⁵.

1.2.7. OTROS BIOMARCADORES

El descubrimiento de nuevos biomarcadores parece ser prometedor, aunque rara vez se encuentran moléculas que tengan una capacidad diagnóstica significativamente mejor y un mejor valor predictivo que los marcadores ya conocidos.

- **Cistatina C**, se trata de un inhibidor endógeno de la proteasa cisteína que se ha estudiado como un predictor alternativo de eventos cardiovasculares en IC aguda y crónica en pacientes con cualquier tipo de síndrome cardiorrenal. Además de su utilidad en la estimación del filtrado renal, sus niveles se correlacionan con disfunción diastólica del ventrículo derecho y con alteraciones en el metabolismo del colágeno. Se ha visto que en pacientes con IC aguda la cistatina C proporciona mayor valor pronóstico que el NT-proBNP y el ácido úrico^{5,7}.
- **Copeptina**. Se trata de un biomarcador de estrés biomecánico endógeno. Se han relacionado los niveles elevados con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular y de mortalidad por todas las causas en situaciones críticas⁷.
- **Partículas microscópicas derivadas de células endoteliales y células progenitoras endoteliales.** La disfunción endotelial juega un papel fundamental en el desarrollo de IC y en las complicaciones derivadas de la misma. Se han identificado partículas liberadas por las células endoteliales cuya secreción aumenta conforme avanza la IC⁷.

- **Adrenomedulina.** Se trata de un potente vasodilatador, con propiedades inotrópicas y natriuréticas cuya producción está estimulada tanto por la presión cardíaca como por la sobrecarga de volumen. Sus niveles están elevados en pacientes con IC, especialmente en pacientes con IC avanzada⁵.

En conclusión, se puede observar que existen numerosos marcadores a priori de utilidad desde el punto de vista fisiopatológico, pero pocos cumplen requisitos de utilidad clínica y accesibilidad. Por lo que parece razonable seguir investigando posibles nuevos biomarcadores que nos ayuden en el manejo de los pacientes con IC.

1.3. RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La DM es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de IC. La prevalencia general de la IC en los pacientes con DM es de un 25-35%, y por lo general, la IC en los pacientes diabéticos suele asociarse a un peor pronóstico. Entre los factores que contribuyen a que la IC en individuos diabéticos tenga peor pronóstico son la concomitancia de cardiopatía isquémica e hipertensión arterial, comorbilidades frecuentemente asociadas con la DM y que a su vez representan 2 de los principales factores de riesgo para el desarrollo de IC. No obstante, son varios los estudios que han demostrado que la DM en sí misma es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de IC. La miocardiopatía diabética es una condición clínica en la que la disfunción ventricular se produce en ausencia de enfermedad arterial coronaria o HTA. Una de las explicaciones a este fenómeno es el desarrollo de disfunción microvascular³⁻⁵.

El mecanismo fisiopatogénico que explique la razón por la que se incrementa el riesgo de desarrollo de IC en estados de resistencia a la insulina, es complejo, multifactorial y aún no completamente conocido. Se conoce que la resistencia a la insulina y la DM tipo 2 producen alteraciones en el medio interno y neuro-hormonal, que pueden inducir cambios en el metabolismo y en las vías de señalización cardíacas, que a su vez favorecen el desarrollo de IC^{12,13}. En la **figura 1** se resumen los principales mecanismos patogénicos implicados¹².

Sin embargo, a pesar de la relación directa de la DM con la coronariopatía, la disfunción cardíaca más precoz en los individuos diabéticos es la disfunción diastólica, siendo característico un aumento de rigidez y una mayor dificultad para la relajación ventricular. Se sabe, que la presencia de hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina son factores de riesgo para el desarrollo de IC, independientemente de la presencia o no de DM establecida^{12,13}.

La resistencia a la insulina se ha definido clásicamente como la incapacidad de la insulina para promover sus acciones metabólicas en los órganos diana (tejido adiposo, músculo esquelético e hígado). En situaciones de resistencia a la insulina existen alteraciones en varios niveles¹²:

- Disminuye la captación de glucosa a nivel de músculo y tejido adiposo.
- Supresión de la captación hepática de glucosa.
- Aumento de lipólisis.

FIGURA 1. Mecanismos que conduce a resistencia a la insulina en la IC o en el síndrome metabólico.

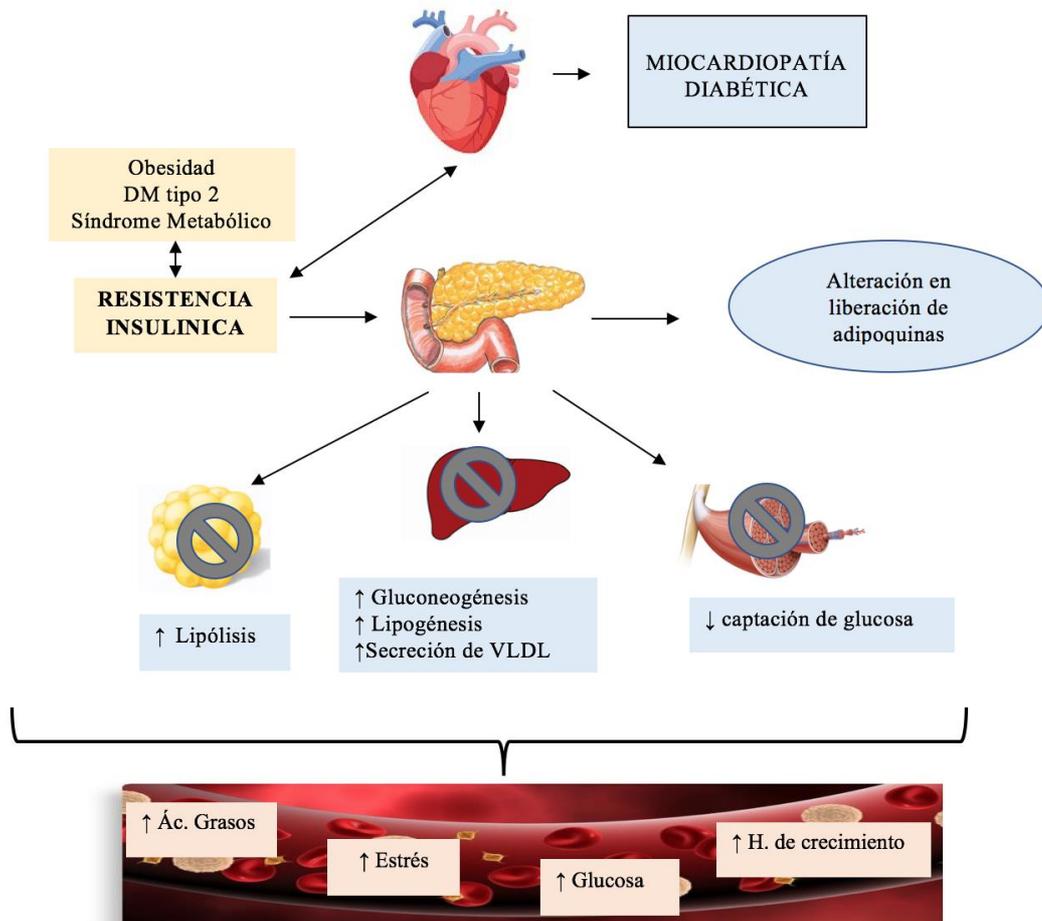


Figura adaptada de: Insulin signaling in Heart Failure. *Circulation research*. 2016; 118 (7)

1.3.1. MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

1.3.1.1. MÉTODOS DIRECTOS

Clamp euglucémico hiperinsulinémico

Se trata de un método directo de medición de resistencia a la insulina (RI). El método consiste en la infusión endovenosa de insulina para mantener una insulinemia permanentemente elevada, por encima de la correspondiente al período de ayuno. Simultáneamente se van realizando determinaciones de glucemia cada 2-5 minutos, para infundir glucosa a un ritmo tal que permita mantener una glucemia alrededor de 90 mg/dl de forma estable. El ritmo de infusión de glucosa necesario será proporcional a la sensibilidad a la insulina y, por tanto, inversamente proporcional a la RI. El resultado se expresa como mg/kg/min o bien en forma de coeficiente, siendo el valor 1 el resultado del clamp promedio en el grupo de menores de 35 años y con 90-110% del peso ideal. Se trata del método “gold standard” para diagnosticar RI, ya que proporciona la medida más fiable de sensibilidad tisular a la insulina (relación glucosa metabolizada/insulina plasmática), dado que toda la insulina suministrada al organismo por vía exógena es biológicamente activa. El problema es que resulta compleja su aplicación en la práctica clínica, por lo que han surgido varios marcadores sustitutos^{14, 15}.

1.3.1.2. MÉTODOS INDIRECTOS

Homeostasis Model Assessment de Insuline Resistance (HOMA-IR)

Es uno de los métodos más utilizados y ampliamente difundidos. El **HOMA-IR** se calcula en base a la medición en ayunas de la concentración de glucosa e insulina. La base metodológica viene dada por un modelo matemático desarrollado a partir de datos conocidos en humanos en cuanto a la relación de interdependencia entre la glucemia y la insulinemia. El modelo se calibra con una función celular β del 100% y una RI normal de 1 de acuerdo con la siguiente fórmula¹⁴:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina plasmática en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa plasmática en ayunas}]$$

Los resultados del HOMA guardan una buena correlación con los del clamp, tanto en pacientes normotolerantes, como en diabéticos tipo 2, independientemente de la edad y del grado de obesidad. Además, este índice ha demostrado en estudios prospectivos presentar capacidad predictiva en cuanto al desarrollo futuro de la intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El HOMA-RI en individuos

completamente sanos, con un IMC normal y sin antecedentes familiares de diabetes, se presume estaría próximo al 1. Los valores superiores a 1 representarían un nivel creciente de RI. Sin embargo, cada estudio debe establecer su propio valor de normalidad para el HOMA-RI en una población de sujetos normoglucémicos. Así, en la población española el valor medio del HOMA-RI es de $1,7 \pm 1,5$. Posteriormente, los mismos autores que propusieron el uso del HOMA desarrollaron una actualización, el HOMA-2, el cual establece una relación no lineal entre glucosa e insulina, que se ajusta mejor a la realidad fisiológica, ya que este modelo tiene en cuenta la resistencia hepática, la curva de secreción de insulina para concentraciones de glucosa por encima de 180 mg/dl, la contribución de la proinsulina circulante y las pérdidas renales de glucosa¹⁴.

Una de las limitaciones de este índice es que para su cálculo se precisan los niveles de insulina, los cuales plantean 2 cuestiones que se deben tener en cuenta. Por un lado, posee una elevada variabilidad biológica (intraindividual de 21,1%, e interindividual del 58,3%) y por otro, el hecho de que su medición todavía no se ha estandarizado¹⁵.

Ante estas limitaciones se han tratado de identificar otros parámetros que pudieran ser de utilidad para evaluar la RI. De hecho, los índices para determinar la acción de la insulina en base a lípidos pueden ayudar a la identificación de individuos con RI¹⁵.

1.3.1.3. NUEVOS BIOMARCADORES

El hecho de que los métodos descritos hasta el momento, no sean de fácil aplicación o tengan importante variabilidad, ha hecho que continúe la búsqueda de biomarcadores que permitan identificar de forma precoz a estos pacientes.

La hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia representan la dislipemia característica de los sujetos con RI y aunque aún no hay una explicación definitiva para la correlación entre la hipertrigliceridemia y la RI, diversos estudios han comprobado que el aumento de triglicéridos interfiere con el metabolismo muscular de la glucosa, un hallazgo congruente con la hipótesis de que la elevación plasmática y tisular de la glucemia está relacionada con una disminución en la sensibilidad a la insulina¹⁵.

Índice Triglicéridos-Glucosa

El índice Triglicéridos-Glucosa (TyG) es un índice novedoso que se ha propuesto como un sustituto para la medición de la RI en sujetos sanos. Esta estimación presenta una fuerte correlación con el HOMA-RI y moderada con el clamp euglicémico hiperinsulinémico, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,82 y 0,68 respectivamente. Además, esta correlación fue similar entre hombres y mujeres, obesos y no obesos, e individuos diabéticos y no diabéticos^{14,15,16}.

El índice TyG se puede calcular rápidamente y de forma sencilla con una analítica en ayunas que incluya glucosa y triglicéridos, a través de la siguiente fórmula¹⁵:

$$\text{Índice TyG} = \ln[\text{triglicéridos (mg/dL)} \times \text{glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)} / 2]$$

El índice TyG se considera que podría ser de gran utilidad en la evaluación poblacional de RI y, por tanto, del aumento del riesgo cardiovascular. La simplicidad del cálculo de este índice junto a su bajo coste justifica profundizar su estudio como estimador de RI, predictor del desarrollo de diabetes tipo 2, y detectar de forma precoz a aquellos individuos con mayor riesgo cardiometabólico. De este modo, podría ayudar a la prevención del desarrollo de las enfermedades crónicas asociadas a la RI y a la diabetes tipo 2^{14,15,17}.

Otras utilidades del índice TyG:

1. Detección de enfermedad cardiovascular. En el estudio llevado a cabo por Sánchez-Iñigo et al. se detectó que los niveles más elevados del índice TyG estuvieron significativamente asociados con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular¹³. Los valores del índice TyG que parecen aumentar el riesgo son de 8.45, siendo el riesgo un 40% superior en aquellos que se encontraban en el quinto quintil. La asociación se mantenía al ajustar por edad, sexo, IMC y otros factores de riesgo cardiovascular. Esto sugiere que la aplicabilidad de este test puede ser extendida a un amplio número de sujetos. Los datos obtenidos orientaban a la potencial utilidad del test en estadios precoces de la enfermedad. Sin embargo, la utilidad fue nula cuando se empleó en sujetos que ya presentaban HTA o DM al comienzo del estudio¹⁶.
2. Detección de ateromatosis carotídea En el estudio de Irace et al. evidenciaron la asociación del índice TyG con la aterosclerosis carotídea y las complicaciones macrovasculares de la diabetes. Estos resultados se verificaron en las 2 cohortes

analizadas, de 330 y 1432 individuos, respectivamente. Esta relación era independiente de la presencia o no de otras alteraciones del síndrome metabólico¹⁹.

3. Detección de HTA. Jian et al. llevaron a cabo un estudio en el que demostraron que el índice TyG se asociaba de forma significativa con el riesgo de desarrollo de HTA e hipertensión sistólica en individuos de mediana y avanzada edad. También detectaron la existencia de correlación entre el índice TyG, la obesidad abdominal y la presencia de antecedentes familiares de HTA para el desarrollo de HTA²⁰.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Como se ha expuesto previamente, el índice TyG es de utilidad en los pacientes con DM y a su vez, los pacientes con IC tienen una alta prevalencia de DM y de resistencia a la insulina, así como de patología cardiovascular. Planteamos la hipótesis de que el citado índice pueda ser de utilidad como marcador pronóstico en pacientes con IC.

Para ello los objetivos serán los siguientes:

Objetivos Principales:

- 1- Calcular los valores del índice TyG en una cohorte de pacientes con IC.
- 2- Analizar si dichos valores se relacionan con diferencias pronósticas en términos de mortalidad y reingresos.

Objetivos secundarios:

1. Analizar si los valores del índice TyG se relacionan con otros factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo. La muestra analizada estaba constituida por pacientes que habían sufrido un episodio de descompensación de insuficiencia cardíaca, el cual había motivado ingreso en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Lozano Blesa y que se encontraban en seguimiento en consulta monográfica de IC en dicho servicio.

Los criterios de inclusión se definen a continuación.

- Edad \geq 18 años.
- Episodio de Insuficiencia cardíaca que ha motivado ingreso en Servicio de Medicina interna de HCU Lozano Blesa.
- Firma del consentimiento informado.

3.2. ASPECTO ÉTICOS

Se proporcionó a los pacientes el documento de consentimiento, en el que se informaba sobre cuál era el objetivo del proyecto (elaborar registro con fines de investigación científica), y las razones por las que se le proponía participar. También se les informó de la voluntariedad para formar parte del registro, así como la posibilidad de poder retirar el consentimiento en cualquier momento, aunque hubieran accedido en el momento inicial.

Además, se informó de que se iba a actuar en consonancia con lo dispuesto en la *Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter Personal*, de tal modo que estaba asegurado el acceso restringido a los datos, siendo en todo momento el uso de los datos confidencial y únicamente con fines de investigación científica.

3.3. VARIABLES ANALIZADAS

Tras la obtención del consentimiento informado, se realizó la recogida de datos demográficos, clínicos y analíticos en 4 momentos: al alta y en el seguimiento en consulta al mes, a los 6 meses y a los 12 meses después de haber recibido el alta Hospitalaria. Las variables analizadas se definen a continuación:

- Variable principal: mortalidad.
- Variables secundarias: ingresos hospitalarios, causa principal de la IC, comorbilidades, fracción de eyección y tratamiento médico en el momento del alta hospitalaria.
- Otras variables analizadas:
 - **Epidemiológicas:** edad y sexo.
 - **Causa de la insuficiencia cardíaca:** HTA, cardiopatía isquémica, valvulopatía aórtica o mitral, EPOC, enfermedad pulmonar no EPOC, cardiopatía alcohólica u otras causas.
 - **Comorbilidades:** HTA, DM, EPOC, hábito tabáquico, isquemia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica o anemia. Se accedió a esta información por los datos facilitados por el paciente y/o con la información disponible en la historia clínica electrónica del paciente, la cual nos permite acceso a informes médicos y pruebas complementarias realizadas en el Sistema Público de Aragón.
 - Peso, talla, constantes vitales y datos obtenidos a partir de la exploración física.
 - **Tratamiento actual:** se valoró la presencia o no de medicación para insuficiencia cardíaca o de las comorbilidades analizadas.
 - **Analíticas:** Función Renal y electrolitos. Glucosa y perfil lipídico. Enzimas de citólisis hepática y colestasis. Biomarcadores de IC: NT-pro-BNP.

3.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO

Se realizó un seguimiento de los pacientes, siendo revalorados un mes y un año después haber recibido el alta hospitalaria, realizando en cada consulta un control clínico de los síntomas de IC, una exploración física y una analítica básica. Asimismo, se evaluaba la presencia o no descompensaciones que hubieran precisado de ingreso hospitalario y los cambios de medicación. En los pacientes que no acudían se comprobaba si la causa de no acudir era voluntaria o involuntaria (reingreso o exitus).

Con los datos obtenidos se calculó el índice TyG, mediante la fórmula previamente descrita. Se trató de evaluar la utilidad de este índice como marcador pronóstico en los pacientes con IC, evaluando si niveles más elevados se relacionan con una mayor mortalidad o con un mayor número de reingresos.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico en primer lugar se realizó un análisis descriptivo de todas las variables a estudio. Las variables cuantitativas se representan mediante media y desviación estándar. Mientras que para las variables cualitativas se emplearon frecuencia relativas y absolutas.

Posteriormente se realizó un contraste de hipótesis mediante empleo de test paramétricos. En el caso de variables cualitativas se aplicó el test Chi-Cuadrado, mientras que para relacionar variables cualitativas con cuantitativas se empleó el test *t de student*.

El nivel de significación estadística se estableció para un valor de p inferior a 0.05. El programa estadístico empleado en toda la fase de análisis de resultados fue SPSS v25.0.

4. RESULTADOS

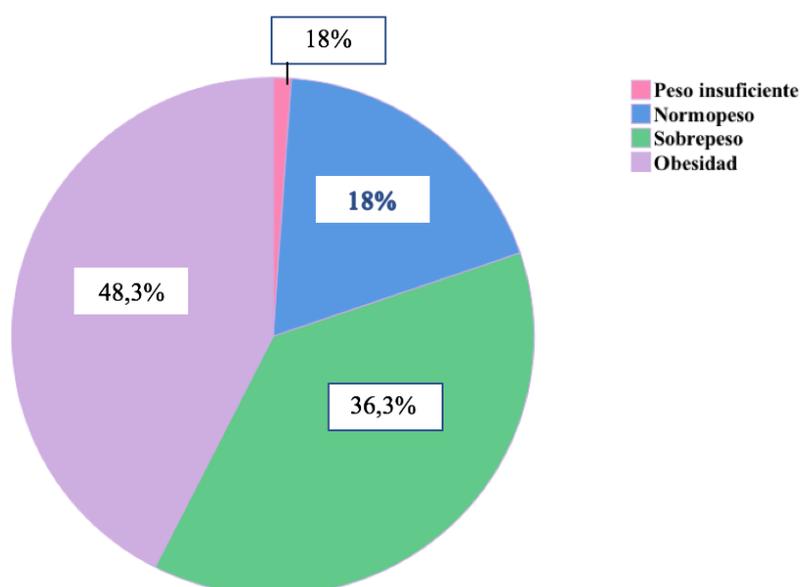
Se analizaron datos de un total 278 pacientes incluidos desde junio de 2010 hasta febrero de 2018.

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

4.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

El 57,2% de los pacientes fueron varones. La edad media fue de 79 ± 8 años, existiendo diferencias estadísticamente significativas en la edad según sexo ($p: 0,007$), siendo en varones la edad media de $78 \pm 8,6$ y en mujeres de $81 \pm 6,9$. Respecto a la distribución según el índice de masa corporal (IMC) el 41% fueron obesos, el 36,3% presentaban sobrepeso, el 18% normopeso y el 3% restante tenían un peso insuficiente. En la **figura 2** se representan los resultados descritos.

FIGURA 2. Distribución de pacientes según IMC



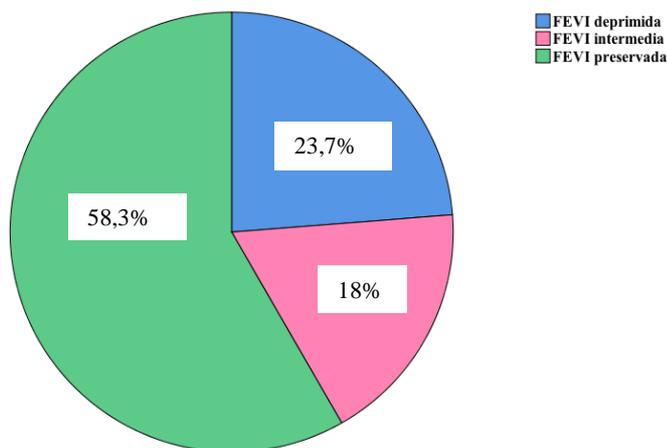
4.1.2. CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

Respecto a la clasificación funcional según la NYHA, 63,7% de los pacientes en el momento de valoración en planta presentaban una clase funcional II, el 23% una clase funcional III, un 0,4% una clase IV y el porcentaje restante lo conformaban los pacientes con clase funcional I.

En lo referente a la FEVI, la mayor parte de los pacientes (un total de 162 pacientes, lo que supone el 58,3%) presentaban una FEVI preservada, seguidos de aquellos con FEVI

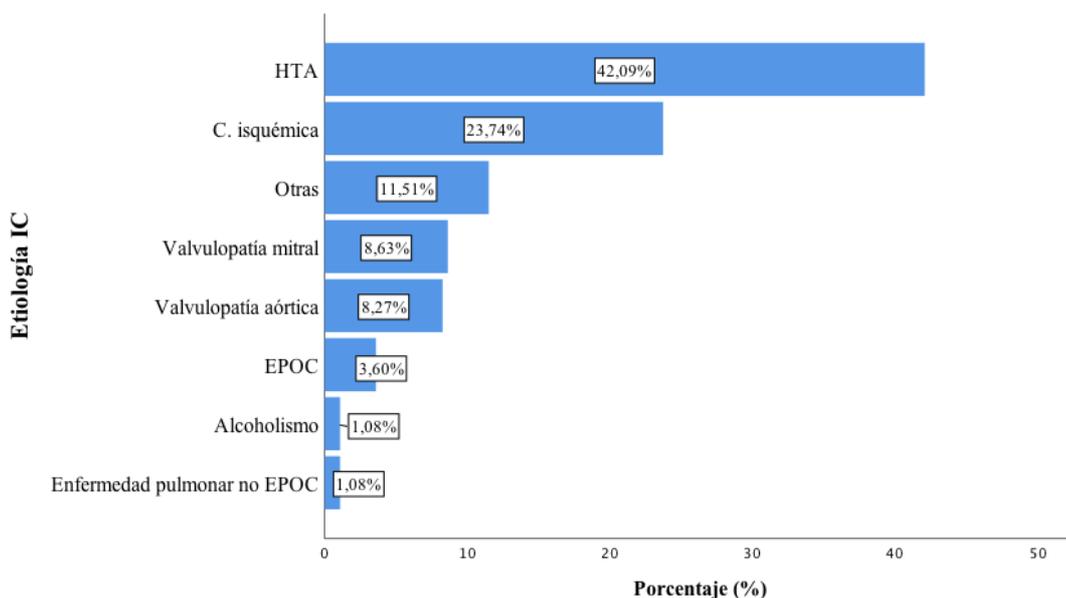
deprimida (23,7%) y en último lugar se encontraban los pacientes con FEVI en rango medio o intermedia (18%). Los datos quedan representados en la figura 3.

FIGURA 3. Distribución de pacientes según FEVI



Desde el punto de vista etiológico, las 2 causas más frecuentes de IC en nuestros pacientes fueron la HTA y la cardiopatía isquémica, representando un 42,1% y un 28,7% respectivamente. Les seguían en frecuencia las valvulopatías mitral y aórtica (8,6% y 8,3% respectivamente). Menos frecuentes fueron la cardiopatía alcohólica y las enfermedades pulmonares distintas a la EPOC. En la **figura 4** se representa la distribución de los pacientes según la etiología.

FIGURA 4. Etiología de la IC



4.1.3. DATOS ANALÍTICOS

En el momento del ingreso a cada uno de los pacientes se les realizó un análisis sanguíneo completo, con valoración de glucosa, función renal e iones, perfil lipídico, anemia y metabolismo del hierro. Se empleó el NT-proBNP como biomarcador de insuficiencia cardíaca. En las **tablas 5 y 6** aparecen las principales variables analíticas estudiadas, con sus correspondientes medidas resumen. El índice TyG tuvo el valor medio de $8,56 \pm 0,57$.

TABLA 5. Datos analíticos analizados (I)

	Urea (g/dL)	Creatinina (mg/dL)	Sodio (mEq/l)	Potasio (mEq/L)	Glucosa (mg/dL)	Hb1Ac (%)
Media	0,64	1,26	142	4,1	117	6,5
Desviación estándar	0,31	0,65	0,65	0,59	6,4	1,25
IC del 95%	0,64-0,60	1,18-1,33	141,51	142,42	111,7-122,7	6,42-6,85

IC: Intervalo de confianza del 95%.

TABLA 6. Datos analíticos analizados (II)

	Colesterol total (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	Hemoglobina (g/dL)	Hematocrito (%)	Péptido natriurético (pg/mL)
Media	147,5	42	84,8	102,3	12,25	37,2%	5322
Desviación estándar	38,2	18	30,26	43,6	2,03	6,41	5924
IC del 95%	141,5-142,4	41,5-46,1	80,5-88,5	97,43-108,02	12,02-12,50	36,38-37,93	4584-6105

4.1.4. COMORBILIDADES

El paciente con IC representa a un perfil de paciente con elevado riesgo cardiovascular. Al analizar las diferentes comorbilidades que presentaban los pacientes registrados, se observó que respecto al hábito tabáquico la mayoría (69,8%) no eran fumadores, mientras que el 11,2% eran fumadores, el porcentaje restante lo conformaban el grupo de exfumadores.

La comorbilidad más frecuente entre los pacientes con IC fue la HTA, presente en el 75,9% de los pacientes. Otras comorbilidades frecuentes fueron la fibrilación auricular (64,7%), la insuficiencia renal (37,1%), la diabetes mellitus (36%) y la anemia (33,5%). También presentaban una prevalencia destacable la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la cardiopatía isquémica presentes en el 28,1% y en el 28,4% respectivamente.

4.1.5. TRATAMIENTO AL ALTA HOSPITALARIA

Se analizó el tratamiento que llevaban los pacientes en el momento del alta hospitalaria. Este queda resumido en las **tablas 7 y 8**. Resulta destacable que casi la totalidad de los pacientes (90,3%) estaba en tratamiento con diuréticos de asa, especialmente furosemida (77%). También es considerable el porcentaje de pacientes con tratamiento anticoagulante y beta-bloqueante, un 62,6% y un 52,5% respectivamente. Por otro lado, el 79,9% de los pacientes se encontraba en tratamiento con fármacos antagonistas del eje renina-angiotensina-aldosterona (IECAs o ARA-II) en el momento del alta.

TABLA 7. TRATAMIENTO TRAS PRIMER INGRESO (I)

	Betabloqueantes		IECAs		ARA-II		Antialdosterónicos		Diuréticos tiazídicos		Diuréticos del Asa	
Sí	52,5%		46,8%		33,1%		27,7%		13,3%		90,3%	
No	45,7%		51,1%		65,5%		70,1%		83,8%		8,3%	
Tipo	Carvedilol	10,4%	Enalapril	39,6%	Candesartán	13,3%	Espiro lactona	23%	Hidroclorotiazida	14%	Furosemida	77%
	Bisoprolol	37,8%	Lisinopril	1,4%	Irbesartán	2,2%					Torasemida	12,2%
	Nebivolol	2,9%	Perindopril	0,7%	Valsartán	6,5%					Bumetanida	0,7%
	Atenolol	1,4%	Quinapril	0,4%	Losartán	6,1%	Eplerenona	5%	Otros	0,4%		
			Otros	3,6%	Telmisartán	2,2%						
					Olmesartán	2,9%						
				Otros	0,4%							

IECAs: inhibidores de enzima convertora de angiotensina. ARA-II: antagonista de la angiotensina II

TABLA 8. TRATAMIENTO TRAS PRIMER INGRESO (II)

	Digoxina	Anticoagulante	Antiagregante	Tratamiento Diabetes		Tratamiento anemia	
SI	25,2%	62,6%	27,7%	Insulina	13,7%	Hierro	16,5%
				ADO	16,2%	EPO	2,9%
				Insulina + ADO	4%	EPO + hierro	1,4%
NO	73%	35,6%	70,1%	64,4%		77,3%	

ADO: Antidiabéticos orales; EPO: Eritropoyetina

4.2. ANÁLISIS SEGÚN FEVI

La clasificación de IC más empleada es la basada en la FEVI, por lo que se analizó cada una de las variables previamente descritas según las 3 categorías actualmente reconocidas: FEVI deprimida, FEVI intermedia y FEVI en rango medio.

Existen diferencias estadísticamente significativas respecto a la distribución por sexo, siendo notablemente mayor la diferencia de proporción entre ambos sexos en el grupo de IC con FEVI deprimida (71,2% de hombres, frente al 28,8% de mujeres). Sin embargo, la distribución entre sexos está más equilibrada en el grupo con FEVI preservada (57,2% de hombres frente al 42,8% de mujeres).

Respecto al IMC no se observaron diferencias estadísticamente significativas. No obstante, resulta reseñable que en los grupos de IC con FEVI en rango medio y preservada el grupo mayoritario de pacientes lo conformaban los pacientes con obesidad, mientras

que en los pacientes con FEVI deprimida lo constituían el grupo de pacientes con sobrepeso.

Al analizar los datos según la edad se han observado diferencias estadísticamente significativas, siendo la edad media mayor en el grupo de IC-FEVI preservada (80,87 años), seguido del grupo de IC- FEVI intermedia (78,50 años). En último lugar se encontraron los pacientes con IC-FEVI deprimida, grupo en el que los pacientes de media son más jóvenes (78,03 años).

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la etiología. En los pacientes con FEVI deprimida la causa más frecuente fue la cardiopatía isquémica (47%) y en segundo lugar la HTA. En pacientes con FEVI preservada la causa mayoritaria la constituyó la HTA (49,4%), existiendo luego una distribución más equilibrada entre los pacientes en los que la causa fundamental era la cardiopatía isquémica, la valvulopatía aórtica, mitral u otras causas, suponiendo un 11,7%, un 10,5%, un 11,1% y un 9,3% respectivamente. En pacientes con FEVI intermedia la causa más frecuente fue la HTA y en segundo lugar la cardiopatía isquémica, siendo mucho menos frecuentes el resto de etiologías.

En lo que respecta a las comorbilidades se han encontrado diferencias estadísticamente significativas únicamente en las siguientes:

- Isquemia cardíaca. Al igual que sucedía al analizar la isquemia miocárdica como causa de IC, al analizarla como comorbilidad, se observó una frecuencia notable entre los individuos con FEVI deprimida e intermedia, 48,5% y 42% respectivamente. A diferencia de los individuos con FEVI preservada, en los que el porcentaje de pacientes con isquemia miocárdica fue del 16%.
- Diabetes mellitus. La padecían con más frecuencia los pacientes con FEVI deprimida (47%), frente al 27,2% de los pacientes con FEVI preservada.
- Fibrilación auricular, estaba presente en el 54,5% de los pacientes con IC-FEVI deprimida, en el 58% de los pacientes con IC-FEVI intermedia y el 71% de aquellos con FEVI preservada.

En la **Tabla 9** se resumen el análisis de cada una de las variables estudiadas en función de la fracción de eyección

TABLA 9. Resumen de análisis de variables según FEVI

	FE deprimida	FE intermedia	FE preservada	p
Mujer	28,8% (N:19)	42% (N:21)	42,8% (N: 79)	0,022
Hombre	71,2% (N:47)	58% (N:29)	51,2% (N:83)	
EDAD MEDIA	77,03	78,5	80,87	0,003
IMC				0,469
Peso insuficiente	3,1% (N:2)	0% (N:0)	0,6% (N:1)	
Normopeso	23,1% (N:15)	20,8% (N:10)	16,1% (N:25)	
Sobrepeso	38,5% (N:25)	37,5% (N:18)	37,4% (N:58)	
Obesidad	35,4% (N:23)	41,7% (N:20)	45,8% (N:71)	
NYHA				0,276
I	16,7% (N:11)	8% (N:4)	12,4% (N:20)	
II	59,1% (N:39)	62% (N:31)	66,5% (N:177)	
III	24,2% (N:16)	28% (N:14)	21,1% (N:64)	
IV	0% (N:0)	2% (N:1)	0% (N:0)	
ETIOLOGÍA				0,000
HTA	25,8% (N:17)	40% (N:20)	49,4% (N:80)	
C. Isquémica	47% (N:31)	32% (N:16)	11,7% (N:19)	
Valvulopatía aórtica	4,5% (N:3)	6% (N:3)	10,5% (N:17)	
Valvulopatía mitral	1,5% (N:1)	10% (N:5)	11,1% (N:18)	
EPOC	1,5% (N:1)	0% (N:0)	5,6% (N:9)	
Enfermedad Pulmonar no EPOC	0% (N:0)	0% (N:0)	1,9% (N:3)	
Alcoholismo	3 % (N:2)	0% (N:0)	0,6% (N:1)	
Otras	16,7% (N:66)	12% (N:6)	11,5 % (N:32)	
No fumador	57,6% (N:38)	68% (N:34)	75,3% (N:122)	0,217
Fumador	15,2% (N:10)	12% (N:6)	9,3% (N:15)	
Exfumador	27,3% (N:18)	20% (N:10)	14,8% (N:24)	
No datos	0% (N:0)	0% (N:0)	0,6 % (N:1)	
Isquemia cardíaca	48,5% (N:32)	42% (N:21)	16% (N:26)	0,000
EPOC	28,8% (N: 19)	28% (N:14)	28,1% (N:45)	0,988
HTA	68,2% (N:45)	74% (N:37)	79,6% (N:129)	0,176
Fibrilación auricular	54,5% (N:36)	58% (N:29)	71% (N:115)	0,097
DM	47% (N:31)	48% (N:24)	27,8% (N:45)	0,003
Insuficiencia renal	33,3% (N:22)	42% (N:21)	37% (N:60)	0,632
Anemia	25,8% (N:17)	38% (N:19)	35,2% (N:57)	0,295
Índice Triglicéridos/Glucosa	8,67	8,46	8,53	0,131

4.3. REINGRESOS Y EXITUS

Durante el primer año de seguimiento el porcentaje de reingresos ha alcanzado el 37,8%, siendo mayor en los pacientes que tenían una FEVI intermedia (44%), seguidos de aquellos con FEVI deprimida (37,9%) y por último en los pacientes con FEVI preservada, que han sido los que menos han reingresado durante el primer año. No obstante, las diferencias observadas no alcanzaron significación estadística.

Respecto al porcentaje de exitus producidos a lo largo del primer año, fue de un 17,3%, no encontrándose diferencias significativas ni al ajustar por sexo (16,4% en varones y 15,1% en mujeres), ni tampoco al hacerlo según FEVI (21,2% en pacientes con FEVI deprimida, 14% en aquellos con FEVI intermedia y 14,2% en los de FEVI preservada).

4.4. ÍNDICE TRIGLICÉRIDOS/GLUCOSA

El índice TyG fue calculado como ya se ha descrito de acuerdo al logaritmo natural del producto de la glucosa y TG plasmáticos, según la siguiente fórmula: $\text{Ln} (\text{TG} [\text{mg/dL}] \times \text{glucosa} [\text{mg/dL}]/2)$. El valor medio del índice T/G en el momento del ingreso fue de $8,56 \pm 1,8$.

En la muestra analizada no se han observado diferencias significativas de los valores según sexo (valor medio en varones $8,51 \pm 0,6$ y en mujeres $8,6 \pm 0,5$).

Cuando se analizó el índice TyG en función de la presencia o no de DM, se observó que los valores eran superior en los pacientes diabéticos ($8,81 \pm 0,47$ frente a $8,40 \pm 0,62$ en los no diabéticos), siendo las diferencias encontradas estadísticamente significativas ($p: 0,000$). En cambio, no se encontraron diferencias significativas en el índice TyG según el IMC, aunque los niveles mostraron una tendencia a ser superiores en los pacientes con obesidad en comparación con los pacientes con sobrepeso o normopeso.

Tal y como se representa en la **tabla 10**, tampoco se han identificado diferencias estadísticamente significativas en el valor del índice TyG según la FEVI. En la **tabla 11** vienen reflejados los valores del índice TyG en función de la presencia o no de reingresos al mes y al año, así como si tuvo o no el fallecimiento durante el período de seguimiento. Se observó que al valorar la mortalidad la tendencia era que los pacientes con valores del índice TyG inferiores fallecían más, aunque únicamente se encontraron diferencias significativas al valorar los exitus al mes.

TABLA 10. Valor medio del índice TyG según FEVI

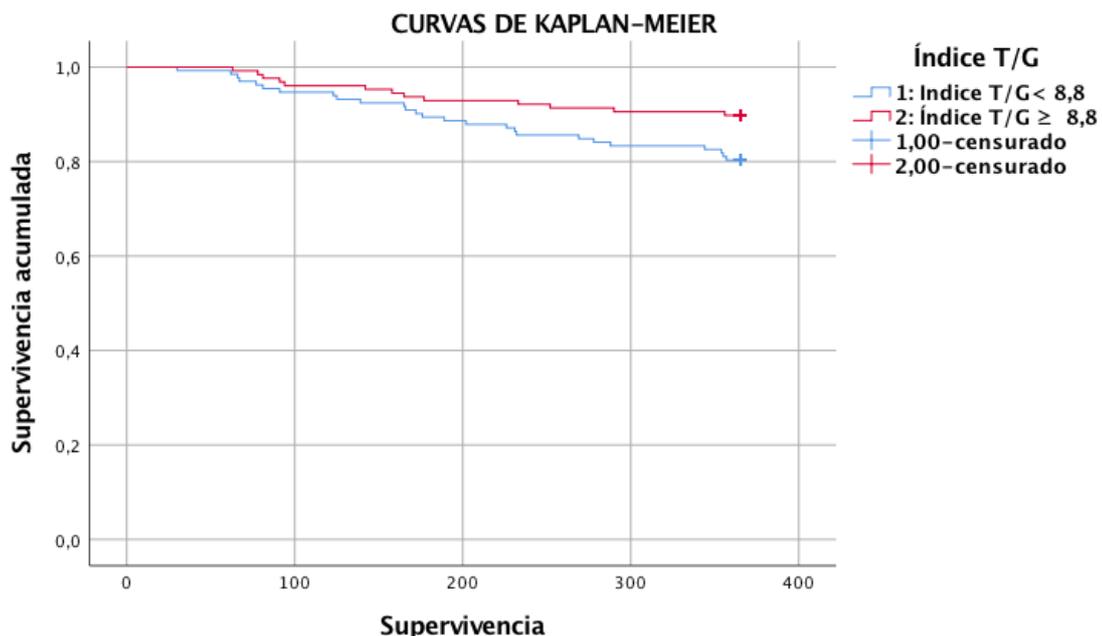
	FEVI deprimida	FEVI intermedia	FEVI preservada	p
ÍNDICE T/G	$8,6 \pm 0,62$	$8,46 \pm 0,52$	$8,53 \pm 0,55$	0,131

Tabla 11. Valor Medio Del TyG en función de reingresos durante el Período de seguimiento

	Índice T/G	p
Reingreso al mes		0,069
Sí	8,39 ± 0,51	
No	8,57 ± 0,56	
Exitus al mes		0,045
Sí	7,90 ± 0,38	
No	8,56 ± 0,56	
Reingreso al año		0,43
Sí	8,58 ± 0,63	
No	8,52 ± 0,52	
Exitus al año		0,056
Sí	8,39 ± 0,64	
No	8,58 ± 0,54	

Para realizar el análisis de supervivencia se empleó como punto de corte para el índice TyG 8,8, ya que este es el valor según los estudios publicados que presenta una mayor sensibilidad y especificidad para discriminar síndrome metabólico. En la **gráfica 3**, se representa la curva de supervivencia de *Kaplan-Meier* durante el primer año de seguimiento, según el índice TyG. En ella se observa que la supervivencia es mayor en el grupo de paciente con un índice $\geq 8,8$, siendo estadísticamente significativas las diferencias observadas (log-rank: 0,035).

GRÁFICO 3: Curvas de supervivencia KAPLAN-MEIER



La unidad de tiempo empleada en el análisis de supervivencia han sido días.

5. DISCUSIÓN

Las características epidemiológicas de nuestros pacientes se corresponden con la de la epidemiología general de los pacientes con IC. Siendo más frecuente el número de pacientes varones y de edad avanzada. Resulta llamativo que la mayor parte de los pacientes (77,3%) presentaron obesidad o sobrepeso. También es destacable que la mayor parte de los pacientes presentaron una clase funcional II (63,7%) en el momento del ingreso, lo cual podría explicarse por el hecho, de que la mayor parte de los pacientes previamente habían sido valorados en Urgencias desde donde ya se había iniciado el tratamiento correspondiente.

La etiología principal de la IC fue la HTA y la cardiopatía isquémica, lo que también coincide con lo descrito en la bibliografía sobre IC^{1,2,3,20,21}.

Como ya se ha mencionado, se observa que el paciente con IC es un paciente con elevado riesgo vascular, presentando la mayoría de ellos HTA (75,9%), además de otras comorbilidades como la fibrilación auricular, la DM y la enfermedad coronaria. Siendo la HTA la causa más frecuente de IC-FEVIp, mientras que la cardiopatía isquémica es la etiología principal de IC-FEVIr. Esto también coincide con lo recogido en la bibliografía sobre IC^{1,2,3,21}.

Al analizar los datos obtenidos respecto a los reingresos y exitus producidos a lo largo del primer año, se objetivó un 37,8% de reingresos, sin existir diferencias estadísticamente significativas según la FEVI. En los estudios que analizan la epidemiología de la IC, se observa que los reingresos son frecuentes en los pacientes con IC, presentando en general un promedio de al menos 1 ingreso al año tras el diagnóstico de IC. Además, también coincide con lo descrito en la bibliografía el hecho de que el riesgo de reingreso es similar en los individuos con FE preservada y aquellos con FE reducida, aunque en los individuos con FE preservada es más frecuente que la causa de la descompensación sea no cardiovascular³.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de exitus producidos durante primer año de seguimiento (17,3%) ni según la FEVI, ni el sexo. Como ya se ha comentado previamente, a pesar de que la mortalidad por IC está disminuyendo en las últimas décadas gracias a los avances terapéuticos, esta sigue siendo elevada, con una supervivencia estimada al año de un 72-75%³.

En lo que respecta al índice TyG no hubo diferencias estadísticamente significativas ni según el sexo ni según la FEVI. En cambio, se han obtenido diferencias al analizar el

índice en función de la presencia o no de DM, siendo el valor superior en los pacientes diabéticos. Tampoco hay diferencias significativas en el índice TyG en función del IMC, aunque como ya se ha comentado los niveles muestran una tendencia a ser superiores en los pacientes con obesidad en comparación con los pacientes con sobrepeso o normopeso. Estos datos apoyan que este índice pueda ser un marcador apropiado para la valoración de la existencia de resistencia a la insulina.

En el análisis de supervivencia realizado resulta sorprendente que aquellos pacientes con un índice TyG superior a 8,8, siendo en principio individuos con mayor riesgo de síndrome metabólico, tienen un menor riesgo de mortalidad al año.

Para interpretar estos datos hay que tener en cuenta por un lado la importancia de la DM en los pacientes con IC, siendo una comorbilidad presente hasta en el 50% de individuos con IC. Y por otro lado que el riesgo de IC en los individuos diabéticos es 2,5 veces mayor que en los individuos no diabéticos, asociándose en estos casos a un peor pronóstico^{21,22}.

Respecto al análisis de supervivencia, el hecho de que los individuos con mayor índice TyG sean los que mayor tasa de supervivencia al año presentan, podría explicarse con la paradoja de la obesidad. Como ya se ha comentado, la obesidad representa un factor de riesgo para desarrollar IC. Además, se ha observado que existe asociación entre el IMC y la supervivencia en aquellos pacientes con IC establecida. De modo que en pacientes con IC crónica el sobrepeso y la obesidad leve-moderada se han asociado a una mejoría sustancial en la supervivencia, en comparación con aquellos pacientes con normopeso. Esta asociación está bien establecida, y ha sido ampliamente estudiada. Entre las teorías planteadas para explicar este fenómeno destacan las siguientes^{23,24}.

- La IC es un estado catabólico, por lo que la presencia de sobrepeso y obesidad podría suponer una reserva metabólica, que proporcionaría un papel protector. Mientras que los pacientes con bajo IMC pueden sufrir una pérdida no intencional de peso que les condiciona el desarrollo de caquexia cardíaca, asociándose a un empeoramiento pronóstico.
- Los pacientes con obesidad suelen presentar una peor clase funcional y también una peor calidad de vida, en parte motivado por el peso elevado, lo que podría facilitar el diagnóstico de IC en estadios más precoces.
- También se piensa que los pacientes con mayor IMC tienden a presentar una respuesta más atenuada a la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. De modo, que al mantener por lo general cifras de TA más elevadas suelen tolerar mejor los

fármacos cardioprotectores, como los beta-bloqueantes y los antagonistas del eje renina-angiotensina-aldosterona.

- Los pacientes con obesidad también podrían beneficiarse del efecto anti-inflamatorio de las adipocinas anti-inflamatorias, lo que podría contrarrestar el efecto anti-inflamatorio de la enfermedad.
- Los niveles de BNP y pro-BNP son significativamente más bajos en los pacientes con sobrepeso y obesidad en comparación con aquellos que presentan un menor IMC. Esto sugiere la presencia de un perfil hemodinámico más favorable.
- La obesidad se asocia a niveles más bajos de adiponectina, lo que puede aumentar el gasto energético e inducir una pérdida de peso, favoreciendo el estado catabólico.

No obstante, hay que tener en cuenta la limitación del IMC como marcador de obesidad, ya que personas con un aumento de masa muscular pueden presentar un elevado IMC. Y también se debe recordar que la obesidad es una condición heterogénea, siendo el depósito de grasa a nivel visceral lo que aumenta realmente el riesgo de desarrollar trastornos metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina. Mientras que los pacientes con obesidad sin aumento de grasa visceral (depósito de grasa a nivel subcutáneo) no tienen un mayor perfil de riesgo vascular²³.

El otro dato significativo a analizar es el hecho de que se hayan obtenido diferencias significativas en el índice TyG al analizar los exitus producidos en el primer mes, en cambio cuando se analizan los exitus que habían tenido lugar durante el primer año las diferencias no fueron significativas. Esto podría explicarse por el hecho de que los pacientes con obesidad como ya hemos explicado presentan un mejor pronóstico, pero a medio plazo la mortalidad podría equipararse y podrían fallecer por otras de las múltiples comorbilidades que pueden acompañar a la obesidad. No obstante, la p obtenida en el contraste de hipótesis de los fallecimientos producidos durante el primer año, fue de 0,056, es decir, se encuentra muy próxima de alcanzar significación estadística.

También se nos plantea la pregunta de si las modificaciones en el índice TyG, entre el valor en fase de descompensación y el valor en fase estable (al mes), presentan alguna implicación pronóstica. Y si podría emplearse esta variación del índice TyG como un marcador pronóstico en los pacientes con IC.

Al tratarse el índice TyG de un marcador subrogado de RI cuyo valor se puede obtener de una forma sencilla parece adecuado seguir estudiando su papel como potencial biomarcador en IC.

6. CONCLUSIONES

Los resultados del estudio muestran que el índice TyG, utilizado inicialmente como marcador subrogado de resistencia a la insulina, es más elevado en aquellos individuos con diabetes y obesidad. Sin embargo, no se ha demostrado que los niveles más elevados se asocien con un peor pronóstico. De hecho, en los resultados obtenidos se ha objetivado que los valores inferiores se asocian a un peor pronóstico, ya que los pacientes con valores inferiores han sido los que han presentado de forma significativa una menor supervivencia. Esto podría explicarse en parte con la paradoja de la obesidad, ya que son los pacientes con obesidad y sobrepeso los que mayor supervivencia presentan en IC y a su vez, estos son quienes presentan un mayor índice TyG. No obstante, dada la sencillez para el cálculo de este índice sería interesante seguir estudiando su papel como potencial biomarcador en IC, así como analizar si son las variaciones de este índice lo que puede aportar una mayor información pronóstica.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27): 2129-2200.
2. Yancy CW et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):1810-52.
3. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the Epidemic of Heart Failure: Past, Present, and Future. *Curr Heart Fail Rep.* 2014; 11(4):404-15
4. Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure in Europe. *Heart Fail Clin.* 2015;11(4):625-35.
5. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2148-59.
6. Bettencourt P et al. Prognosis of decompensated heart failure patients with preserved systolic function is predicted by NT-proBNP variations during hospitalization. *Int J Cardiol.* 2007; 117(1): 75-9.
7. A. Mark. What We May Expect from Biomarkers in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2009;5(4):463-70.
8. S. Chow et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(22):e1054-e1091.
9. Cohn JN et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Eng J Med.* 1984;311(13):819-23.
10. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus JM, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. Consensus trial study group. *Circulation.* 1990;82(5):1730-6.
11. Velez M, Kohli S, Sabbah HN. Models of insulin resistance and heart failure. *Heart failure rev.* 2014 Jan. [Epub ahead of print].
12. Rhiele C., Abel E. Insulin Signaling and Heart Failure. *Circ Res.* 2016; 118(7):1151-1169.

13. Velez M, MD, Kohli S, MD, Sabbah HN. Models of insulin resistance and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2014; 19(1): 1883-1889.
14. Matsuda M. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(2):79-86.
15. Unger G, Benozzi S, Perruzza F, Pennacchiotti G. Índice triglicéridos y glucosa. Un indicador útil de insulinoresistencia. *Endocrinol Nutr.* 2014; 61(10):533-540,
16. Sánchez-Iñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest.* 2016; 46(2):189-97.
17. Lee SH et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PLoS One.* 2014; 28;9 (2):e9043.
18. Navarro-González D, Sánchez-Iñigo L, Pastrana-Delgado J, Fernández-Montero A, Martínez JA. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. *Prev Med.* 2016;86:99-105.
19. Irace et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglycerides glucose index. *Int J Clin Pract.* 2013;67(7):665-72.
20. Jian S, Su-Mei N, Xue C, Jie Z, Xue-Sen W. Association and interaction between triglyceride-glucose index and obesity on risk of hypertension in middle-aged and elderly adults. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(8):732-739.
21. Campbell RT, McMurray JJ. Comorbidities and differential diagnosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin.* 2014; 10(3): 481-501.
22. Bahtiyar G, Gutterman D, Lebovitz H. Heart Failure: a Major Cardiovascular complication of Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2016;16(11):116.
23. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog cardiovasc Dis.* 2014;56(4): 409-14.
24. Alagiakrishnan K, Banach M, Ahmed A, Aronow WS. Complex relationship of obesity and obesity paradox in heart failure-Higher risk of developing heart failure and better outcomes in established heart failure. *Ann Med.* 2016;48(8):603-613.