




Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma  
de Barcelona



Germans Trias i Pujol  
Hospital  
Institut Català de la Salut

# MÉTODOS DE VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL: UTILIDAD EN EL PRONÓSTICO CLÍNICO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

Tesis Doctoral presentada por  
**Clara Joaquín Ortiz**  
para optar al grado de Doctora en Medicina

## Directores de la Tesis

**Núria Alonso Pedrol, Josep Lupón Rosés y Manel Puig Domingo**

## Tutor de la Tesis

**Manel Puig Domingo**

Programa de Doctorat en Medicina  
Departament de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Barcelona, 2022



## AGRADECIMIENTOS/AGRAÏMENTS

Als meus directors de tesi, la **Dra. Núria Alonso** i el **Dr. Josep Lupón**, per tota l'ajuda i el temps dedicat a aquesta tesi i per ensenyar-me el camí de la investigació. Gràcies a tots dos, per confiar en mi i donar-me la oportunitat de treballar amb vosaltres. Espero poder compartir molts més projectes junts.

Al **Dr. Manel Puig**, director i tutor d'aquesta tesi per les excel·lents aportacions realitzades tant en els articles com en l'elaboració de la tesi i per promoure la investigació i la ciència.

A la **Dra. Anna Sanmartí**, cap del Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Germans Trias i Pujol durant els anys de la meva formació com a resident, per confiar en mi i fer-me un lloc en el seu equip.

A la **Dra Rosa Burgos**, per ser una gran amiga i professional. Gràcies per contagiar-me la passió per la Nutrició i per comptar amb mi en tants projectes. És un plaer treballar amb tu.

A la **Dra Núria Virgili**, per tot el que m'ha ensenyat, per fer-me gaudir de la Nutrició i veure-hi una professió. Gràcies per tots els bons moments i projectes que em compartit i que espero compartirem.

A la **Dra Analía Ramos**, per ser una gran companya en el dia a dia i per tota l'ajuda moral i tècnica que m'ha brindat per a la realització d'aquesta tesi. Espero poder seguir trabajando y disfrutando de buenos momentos muchos más años juntas.

A tot l'equip del **Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Germans Trias i Pujol** per donar-me la oportunitat d'aprendre cada dia d'ells i en especial a tots els **Dietistes-Nutricionistes** per ser uns grans professionals i per l'excel·lent feina que fan en el dia a dia i sense la qual aquesta tesi no hagués estat possible.

A la **Dra. Rocío Puig** per tots els anys que hem passat juntes compartint bons moments i lluitant per la nutrició. Ha estat un plaer treballar amb tu i espero poder compartir projectes, congressos i bones estones juntes en el futur.

A les meves “**Tronques**”, **la Cristina, l’Anna i l’Elena** per ser unes grans amigues i acompanyar-me des del primer any de carrera.

A les meves amigues i companyes de carrera a “Can Ruti”, **l’Anna Besa, la Roser, la Sílvia Navarro, la Sílvia Monserrat i la Montse Mestre** per totes les bones estones que hem passat aprenent i disfrutant de la Medicina i del temps lliure.

A les meves “**nenes**”, **l’Elena, la Núria, La Cris, la Maria i la Maira** per haver-me fet gaudir de la residència i per ser unes amigues incondicionals.

A la **Mariona**, per ser la millor “amiga-germana” del món, per recolzar-me y estar al meu costat en tots els bons i mals moments.

Als meus sogres **Toni i Santi**, per tota la ajuda que m’han brindat en el dia a dia i per estimar i cuidar tant als meus fills. Gracias de todo corazón.

Als meus **pares**, per donar-me una vida tan plena, per fer-me costat en els moments difícils, per tots els coneixements i l’educació que m’han transmès i sobretot perquè són els millors pares que mai hagués pogut imaginar. Dedico aquesta tesi a la meva mare, a la que sé que li faria molta il·lusió i a la que trobo molt i molt a faltar.

Al **meu marit Rodri i als meus fills Jan i Ariadna** per fer-me tant feliç en el dia a dia, per recolzar-me en tots els meus projectes i per ser tant meravellosos. Us estimo!

I per últim, gràcies als **pacients** que han participat en els estudis realitzats, ja que sense ells aquesta tesi no hagués estat possible.

# ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

CV: Cardiovascular

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

DRE: Desnutrición Relacionada con la Enfermedad

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

GEB: Gasto energético basal

GLIM: Global Leadership Initiative on Malnutrition

IC: Insuficiencia cardíaca

ICC: Insuficiencia cardíaca crónica

ICFEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

ICFEp: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

ICFErm: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango medio

iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

MNA: Mini Nutritional Assessment

MNA-SF: Mini Nutritional Assessment short form

MST: Malnutrition Screening Tool

MUST: Malnutrition Universal Screening Tool

NYHA: New York Heart Association

PCR: Proteína C reactiva

RAA: Renina-angiotensina-aldosterona

RTI: Razón de Tasas de Incidencia

VGS: Valoración Global Subjetiva



# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	4
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	5
1.1. Definición de insuficiencia cardíaca y categorías .....	7
1.2. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca .....	8
1.3. Pronóstico de la insuficiencia cardíaca .....	9
1.4. Desnutrición e Insuficiencia cardíaca crónica.....	11
1.4.1.Fisiopatología de la desnutrición en la insuficiencia cardíaca crónica .....	13
1.4.2.Prevalencia de Desnutrición en la insuficiencia cardíaca crónica .....	16
1.4.3.Consecuencias de la desnutrición en la insuficiencia cardíaca crónica .....	17
1.4.4.Desnutrición y fracción de eyección del ventrículo izquierdo .....	18
1.4.5.Diagnóstico y cribado de la desnutrición en la insuficiencia cardíaca crónica ....	18
1.5. Déficit de vitamina D e Insuficiencia cardíaca crónica.....	26
<b>2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS</b> .....	29
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	33
<b>4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES</b> .....	37
4.1. <b>Artículo 1</b> .....	39
4.2. <b>Artículo 2</b> .....	49
4.3. <b>Artículo 3</b> .....	59
<b>5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS</b> .....	73
<b>6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN</b> .....	83
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	99
<b>8. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	103
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	107





## **RESUMEN**



## Resumen

El objetivo de los trabajos incluidos en esta tesis es analizar cuál de los métodos de valoración nutricional utilizados en la práctica clínica diaria tiene mejor capacidad pronóstica en pacientes con ICC, e identificar cuál es el mejor método de cribado nutricional en estos pacientes. Así mismo, se evalúa la importancia del estado nutricional sobre la CVRS y sobre la capacidad funcional de los pacientes con ICC y también la prevalencia de hipovitaminosis D y su impacto en el pronóstico clínico. Los resultados obtenidos muestran que el estado nutricional evaluado por el MNA, pero no por la VGS ni por los criterios GLIM, es un predictor independiente de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones recurrentes por IC en pacientes con ICC. Los pacientes desnutridos o en riesgo nutricional según el MNA, presentaron menor fuerza muscular, mayor discapacidad física, y una peor calidad de vida que los pacientes normonutridos. Por otro lado, el método de cribado nutricional MNA-SF presentó mayor sensibilidad y especificidad que los métodos de cribado MUST o MST. El MNA-SF fue además un predictor independiente de supervivencia y de la variable compuesta de mortalidad por cualquier causa u hospitalización por IC en los pacientes con ICFErm y se relacionó significativamente con las hospitalizaciones recurrentes independientemente de la FEVI. Los pacientes con ICFEp presentaron una mayor prevalencia de riesgo nutricional o desnutrición que los pacientes con ICFEr o ICFErm. La hipovitaminosis D fue muy prevalente en los pacientes con ICC, aunque no se halló asociación de ésta con el pronóstico clínico.

En conclusión, el MNA parece ser el mejor método de valoración nutricional en los pacientes con ICC y el MNA-SF, el mejor método de cribado nutricional en este tipo de pacientes. Así mismo, se ha identificado que la prevalencia de alteraciones del estado nutricional difiere en función de la FEVI, siendo los pacientes con ICFEp los de mayor riesgo nutricional, y por tanto, en los que una valoración e intervención nutricional debe ser mandatoria.

## **Abstract**

The aim of the studies included in this thesis is to evaluate which of the nutritional assessment methods used in daily clinical practice has the best prognostic capacity in patients with chronic heart failure (CHF), and to identify which is the best nutritional screening method in these patients. Likewise, the influence of nutritional status on Health-Related Quality of Life (HRQoL) and on physical disability of patients with CHF is evaluated, as well as the prevalence of hypovitaminosis D and its impact on clinical prognosis. The results obtained show that nutritional status assessed by the MNA, but not by the Subjective Global Assessment (SGA) or the GLIM criteria, was an independent predictor of all-cause mortality, cardiovascular mortality, and recurrent heart failure (HF) hospitalizations in patients with CHF. Malnourished patients or those at nutritional risk according to the MNA presented lower muscle strength, greater physical disability, and a worse HRQoL than well-nourished patients. On the other hand, the nutritional screening method MNA-SF presented higher sensitivity and specificity than the screening methods MUST or MST. The MNA-SF was also an independent predictor of survival and of the composite endpoint of all-cause mortality or hospitalization for HF in patients with HF and mid-range Ejection Fraction (HFmrEF) and was significantly associated with recurrent hospitalizations regardless of Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF). Patients with HF and preserved Ejection Fraction (HFpEF) had a higher prevalence of nutritional risk or malnutrition than patients with HF and reduced Ejection Fraction HFrEF or HFmrEF. Hypovitaminosis D was highly prevalent in patients with CHF, although no association was found with clinical prognosis.

In conclusion, the MNA seems to be the best method of nutritional assessment in patients with CHF and the MNA-SF, the best method of nutritional screening in this type of patients. Likewise, prevalence of alterations in nutritional status differs depending on the LVEF, with patients with HFpEF being those with the highest nutritional risk, and therefore, in whom nutritional assessment and intervention must be mandatory.

# 1. INTRODUCCIÓN



## 1.1. Definición de insuficiencia cardíaca y categorías

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por síntomas (dísnea, fatiga, disminución de la capacidad de esfuerzo, etc...) y signos típicos (presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares, edemas periféricos, III ruido, etc...), originado por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional, que condiciona un gasto cardíaco reducido y/o presiones intracardíacas elevadas, en reposo o durante el estrés. La etiología suele ser una anomalía del miocardio que provoca una disfunción ventricular sistólica y /o diastólica. Sin embargo, patologías de las válvulas, el pericardio o el endocardio, y alteraciones del ritmo cardíaco y la conducción también pueden causar insuficiencia cardíaca. La identificación de la causa subyacente es crucial, ya que determinará el tratamiento específico utilizado (sustitución valvular, terapia farmacológica específica, etc...) (1).

La IC se ha dividido tradicionalmente en dos categorías amplias. La IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (ICFEr), clásicamente definida por una FEVI < 40%, es la que ha recibido la mayor parte de la atención y la mayoría de las terapias existentes están dirigidas a este grupo. En la ICFEr, también denominada IC sistólica, la alteración principal es un mal funcionamiento de la contracción del ventrículo. En términos generales, los pacientes con ICFEr suelen ser más jóvenes, y a menudo han desarrollado la IC tras un infarto agudo de miocardio o por una miocardiopatía dilatada. Por otro lado, la IC con FEVI preservada (ICFEp) ha recibido un interés creciente en la última década. En este caso, el trastorno primario parece consistir en una relajación ventricular alterada (denominada previamente IC diastólica), junto con rigidez arterial e inflamación, que se asocia a comorbilidades como la obesidad, la diabetes mellitus y la insuficiencia renal. La ICFEp generalmente afecta a pacientes de edad más avanzada, típicamente con hipertensión de larga duración y que con frecuencia tienen varias comorbilidades (2). La definición de ICFEp varía ampliamente en los registros y en los



ensayos controlados aleatorizados. Típicamente se considera ICFEp cuando la FEVI es  $\geq 50\%$ . Así, existe un área gris de pacientes con FEVI que va del 40 al 49% que apenas han sido estudiados. Por ello, la Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2016 para el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica incluyó este nuevo grupo de rango medio en la clasificación de la IC con el fin de estimular la investigación en esta subpoblación de pacientes (3). Algunos estudios han demostrado que los pacientes con IC y FEVI de rango medio (ICFErm) tienen un perfil entre los pacientes con ICFEr (etiología isquémica predominante) y aquellos con ICFEp (mayor prevalencia de mujeres y ancianos) (4,5), aunque más próximo en muchos aspectos a los pacientes con ICFEr. Por ello, en las últimas Guías de la ESC del año 2021, este grupo de pacientes se denomina IC con FEVI ligeramente reducida, utilizando el mismo acrónimo de ICFErm (1). La diferenciación de los pacientes con IC basada en la FEVI es importante debido a las diferentes etiologías subyacentes, características demográficas, comorbilidades y respuesta a las terapias.

## **1.2. Epidemiología de la IC**

En los países desarrollados, la incidencia de la IC ajustada por edad parece estar disminuyendo, reflejando probablemente un mejor manejo de la enfermedad cardiovascular. No obstante, debido a al envejecimiento de la población, la incidencia general está aumentando (6).

La prevalencia de la IC aumenta con la edad, siendo alrededor del 1-2% para los menores de 55 años y de  $>10\%$  en los mayores de 70 años (7,8).

En estudios realizados en pacientes hospitalizados se ha observado que entre los sujetos que padecen IC, aproximadamente el 50% presenta una ICFEr y el otro 50% ICFEp o ICFErm (1,7). A nivel ambulatorio, un estudio multicéntrico europeo de la European

Society of Cardiology realizado en más de 9.000 pacientes, informó que el 60% presentaban ICFEr, el 24% ICFErm y el 16% ICFEp (2).

### **1.3. Pronóstico de la IC**

Durante los últimos 25 años, los avances terapéuticos y su implementación han mejorado la supervivencia y reducido la hospitalización de los sujetos con IC, principalmente en aquellos con ICFEr. Estudios muy recientes han evidenciado también una mejoría en el pronóstico de los pacientes con HFpEF al tratarlos con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) (9,10). No obstante, la mortalidad continúa siendo elevada y además los pacientes siguen presentando una pobre calidad de vida. En una cohorte de pacientes del condado de Olmsted en los EUA, la mortalidad tras el diagnóstico para todos los tipos de pacientes con ICC, fue del 20% a 1 año y del 53% a 5 años entre el 2000 y el 2010 (11). En España, la IC representa la tercera causa de mortalidad cardiovascular, con 19.042 fallecidos en el año 2019, lo que representa un 4,5% de todas las defunciones según datos del Instituto Nacional de Estadística (12).

El pronóstico de los pacientes con ICC va a variar en función de la FEVI. Así, la mortalidad por todas las causas es generalmente más alta en la HFrEF que en la HFpEF (8) y en la HFmrEF (2).

En referencia a las causas de mortalidad en los pacientes con ICC, un estudio español que evaluó las causas de muerte entre 2002 y 2018 en este grupo de pacientes, objetivó un cambio en la tendencia en los últimos años, con menor mortalidad por muerte súbita y más por causas no cardiovasculares (13).

En relación a las hospitalizaciones tras el diagnóstico inicial, los pacientes con IC ingresan de promedio una vez al año (14). Las hospitalizaciones son a menudo debido a causas no cardiovasculares, particularmente en pacientes con HFpEF. Así, en la cohorte

del condado de Olmsted en EUA, mientras que la tasa de hospitalización por causas cardiovasculares no varió entre el año 2000 y el 2010, aumentó por causas no cardiovasculares (9). En España, como en la mayoría de países europeos, la IC es la primera causa de hospitalización en la población mayor de 65 años, sobre todo en las mujeres. Así, en el año 2019, se produjeron 106.535 hospitalizaciones por IC en nuestro país, con una mortalidad del 6,9% de los episodios hospitalarios (12).

La estimación del pronóstico a nivel de la morbi-mortalidad y de discapacidad permite decidir el tipo y el momento adecuado de las terapias (en particular, las decisiones sobre una transición rápida a terapias avanzadas) y ayuda en la planificación de los servicios y recursos sociales. Por ello, es indispensable la identificación de marcadores pronósticos fiables. En las últimas décadas se han identificado numerosos marcadores pronósticos de mortalidad y/o hospitalización en los pacientes con IC crónica (ICC), habiéndose desarrollado modelos con múltiples variables para diferentes poblaciones de pacientes con ICC. Sin embargo, su aplicabilidad clínica es limitada y la estratificación precisa del riesgo sigue siendo un desafío. Una revisión sistemática que examinó 64 modelos pronósticos junto con un metaanálisis de 117 modelos, reveló sólo un grado de precisión moderada de los modelos que predicen la mortalidad, mientras que los modelos diseñados para predecir la variable compuesta de muerte u hospitalización, o solo hospitalización, tenían una capacidad discriminativa aún más pobre (15,16). Los predictores más consistentes de mortalidad fueron la edad, la función renal, la presión arterial, el nivel de sodio en sangre, la FEVI, el sexo, el nivel de péptido natriurético cerebral (NT proBNP), la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), la diabetes, el peso, el índice de masa corporal y la capacidad de ejercicio. La incorporación de biomarcadores puede ayudar a mejorar la capacidad discriminativa de estos modelos predictivos (17-19).

#### **1.4. Desnutrición e Insuficiencia cardíaca crónica**

Desde los tiempos de la escuela hipocrática, en la Grecia Clásica, se conoce como la pérdida de peso y la consunción acompañan a la ICC grave. Siglos más tarde, Anker y cols., observaron que una pérdida de peso  $>7,5\%$  en ausencia de edemas, que definieron como caquexia cardíaca, era un predictor independiente de mortalidad. En este estudio, los pacientes con caquexia cardíaca presentaron una mortalidad a los 18 meses del 50%, respecto al 17% de los pacientes sin caquexia (20).

En la actualidad aún existe debate en la definición y diagnóstico de la caquexia cardíaca. En 2008, el grupo de trabajo sobre caquexia-anorexia en enfermedades crónicas de la Sociedad Europea de Nutrición y Metabolismo (ESPEN) propuso definir la caquexia como: “síndrome multifactorial caracterizado por una pérdida severa de peso, masa muscular y masa grasa y por un catabolismo proteico incrementado como consecuencia de una enfermedad subyacente y que no puede ser revertida únicamente con tratamiento nutricional” (21). Recientemente se han publicado las guías ESPEN sobre definiciones y terminología en Nutrición Clínica, donde se clasifica la desnutrición en 3 tipos: Desnutrición Relacionada con la Enfermedad (DRE) con inflamación, DRE sin inflamación y Desnutrición no relacionada con la enfermedad (22).

La DRE sin inflamación es una forma de desnutrición desencadenada por una enfermedad en la que la inflamación no se encuentra entre los mecanismos etiológicos. Estos mecanismos alternativos pueden incluir la disfagia (por obstrucción digestiva alta o por trastornos neurológicos como un accidente cerebrovascular o una demencia), patologías psiquiátricas como la anorexia nerviosa o una malabsorción debida a trastornos digestivos como el síndrome del intestino corto.

**Figura 1:** Diagnóstico de la desnutrición en base a la etiología.

(Adaptada de la referencia 22)



Por otro lado, dentro de la DRE con inflamación, el grado de respuesta inflamatoria inducida por la enfermedad nos permite subclasificarla en DRE con inflamación crónica o aguda. La DRE con inflamación aguda es típica de los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos y de aquellos que han sido sometidos a cirugía mayor. En estos casos, la acción combinada de una elevada actividad de las citoquinas proinflamatorias, el aumento de la producción de catecolaminas y cortisol, la resistencia a la insulina, el reposo en la cama y la ingesta de alimentos nula o reducida darán lugar a una disminución rápida de las reservas de energía y nutrientes que puede llevar rápidamente a una desnutrición si no se realiza un soporte nutricional adecuado y precoz. La DRE con inflamación crónica, en cambio, suele aparecer en pacientes con enfermedades crónicas en fase avanzada como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad renal crónica, el cáncer o la ICC. En estos casos, la inflamación sistémica

suele ser de carácter leve, con unas concentraciones séricas de proteína C reactiva (PCR) que raramente superan los 40 mg/L, aunque pueden producirse brotes inflamatorios durante las exacerbaciones de la enfermedad. Para definir una inflamación relevante en este escenario, se sugiere como límite inferior una PCR de 5 mg/L. La ESPEN considera en sus últimas guías que el concepto de DRE con inflamación crónica es sinónimo de caquexia. La importancia de diferenciar el tipo de DRE recae en la distinta fisiopatología y tratamiento de cada una de ellas. Así, mientras que la DRE sin inflamación puede resolverse habitualmente con una adecuada nutrición, la DRE con inflamación requiere un enfoque multidisciplinar que incluya un soporte nutricional intensivo, un mejor control de la enfermedad de base y tratamiento rehabilitador.

La mayoría de estudios clínicos en pacientes con ICC no discriminan adecuadamente entre los distintos estados de malnutrición, ya que fenotípicamente son muy similares y en muchas ocasiones coexisten. Esto explicaría las diferencias en la efectividad de las intervenciones dirigidas a mejorar el complejo malnutrición/caquexia.

#### **1.4.1. Fisiopatología de la desnutrición en la insuficiencia cardíaca crónica**

Los mecanismos que subyacen a la desnutrición en la ICC aún se están investigando. No obstante, se ha postulado que la desnutrición en estos pacientes va a aparecer como consecuencia de aspectos propios de la ICC, así como de mecanismos inflamatorios comunes a otras patologías crónicas como la EPOC o el cáncer. A continuación, se detallan las principales agentes causales de desnutrición en este grupo de pacientes:

##### **1.4.1.1. Síntesis excesiva de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ )**

Aunque todavía no se conoce cuál es el estímulo fundamental para la activación de la respuesta inmune en la ICC, se postulan 3 hipótesis. La primera aboga por ser la hipoperfusión periférica la causa de la activación de la respuesta inflamatoria. La segunda

por ser el miocardio enfermo la fuente de citoquinas proinflamatorias, mientras que la tercera postula que la hipoperfusión intestinal y el edema de pared van a alterar la permeabilidad de la mucosa, permitiendo el paso a la circulación del lipopolisacárido derivado de las bacterias Gram (-), que estimularía la producción de citoquinas (23).

La consecuencia del aumento de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), es la activación del sistema proteolítico mediado por la Ubiquitina, con la consiguiente degradación de proteínas de músculo esquelético y la disminución de la masa muscular. Los aminoácidos producidos serán a su vez utilizados para la síntesis hepática de proteínas de fase aguda. Por otro lado, las citoquinas proinflamatorias estimulan la secreción de catecolaminas y cortisol, generan resistencia a la insulina, favorecen la lipólisis y van a producir efectos negativos sobre el sistema nervioso central como la fatiga y la anorexia, con la consiguiente disminución de la ingesta (24).

#### 1.4.1.2. Alteraciones hormonales

Los pacientes con ICC presentan concentraciones séricas más elevadas de catecolaminas que los controles sanos, lo que podría contribuir al aumento del gasto energético basal (GEB) y a la pérdida de masa grasa por estimulación de la lipólisis. Así mismo, suelen presentar hipercortisolismo, que estimula la pérdida de masa muscular, e insulinoresistencia, con la consiguiente disminución de los efectos anabólicos de la insulina y el empeoramiento del metabolismo miocárdico (23,25). Estudios recientes han observado que los pacientes con ICC presentan concentraciones elevadas de miostatina respecto a controles. La miostatina es una hormona de la superfamilia del TGF- $\beta$  que suprime el crecimiento muscular inhibiendo la proliferación de los mioblastos, por lo que podría estar implicada en los cambios en la masa muscular que se observan en estos pacientes (26). En los pacientes que ya han desarrollado caquexia cardíaca se observa además una resistencia adquirida a la GH, con concentraciones disminuidas de IGF-1 en combinación con valores elevados de GH, lo que contribuiría al empeoramiento del

metabolismo muscular. Los pacientes con caquexia cardíaca también presentan niveles más elevados de adiponectina respecto a aquellos con ICC sin caquexia. La adiponectina es una hormona producida por el tejido adiposo, que aumenta el GEB, pudiendo inducir por esta vía la pérdida ponderal en ICC (27).

#### 1.4.1.3. Aumento del Gasto energético basal

El aumento del GEB que presentan los pacientes con ICC se debe, además de a los cambios hormonales, al aumento de la masa cardíaca, al mayor consumo de oxígeno por el miocardio, y fundamentalmente al aumento del trabajo respiratorio (24).

#### 1.4.1.4. Pérdida de nutrientes por aparato urinario o digestivo

Los pacientes con ICC evolucionada pueden presentar malabsorción intestinal por edema de pared intestinal e hipoxia tisular. En algunos pacientes se ha observado malabsorción de grasa y vitaminas liposolubles. También pueden ocurrir pérdidas de nitrógeno debido a una enteropatía pierde-proteínas. Por otro lado, el uso de diuréticos del asa estimula la pérdida de vitaminas del grupo B, magnesio y selenio por orina (23).

#### 1.4.1.5. Ingesta insuficiente de alimentos

Los motivos de una ingesta deficiente son múltiples. La deglución de los alimentos dificulta la respiración, por lo que los pacientes suelen reducir la ingesta para minimizar la disnea. Por otro lado, la alimentación también va a estar condicionada por la sensación de saciedad precoz que tienen muchos de estos pacientes en relación a la hepatomegalia, la ascitis o el edema de pared intestinal por congestión venosa. Muchos de ellos también van a presentar anorexia. Ésta puede ser el resultado de la acción de las citoquinas sobre el sistema nervioso central, pero también puede ser consecuencia de la polifarmacia y las restricciones alimentarias a las que se ven sometidos estos pacientes.



#### 1.4.2. Prevalencia de Desnutrición en la insuficiencia cardíaca crónica

En la actualidad, la prevalencia de desnutrición en pacientes con ICC varía ampliamente entre los diferentes estudios publicados (25-60%) dependiendo del método de evaluación nutricional utilizado, de si los pacientes estaban hospitalizados o de la clase funcional de la IC estudiada (28-31), como se puede apreciar en los estudios comentados a continuación.

**Tabla 1:** Prevalencia de desnutrición en pacientes con ICC según el método de valoración nutricional utilizado

Autor	Año	País	Tipo de pacientes	DN / RN	Método de valoración
<i>Bonilla-Palomas</i> <sup>28</sup> N = 204	2011	España	<b>Hospitalizados</b> (NYHA : II - III)	DN → 13% RN → 59%	MNA
<i>Yamauti</i> <sup>29</sup> N = 53	2005	Brasil	<b>Hospitalizados</b> (NYHA : IV)	DN → 60%	VGS
<i>Nakagomi</i> <sup>30</sup> N = 114	2016	Japón	<b>Ambulatorios</b> (NYHA : II - III)	DN → 54,3%	CONUT
<i>Gastelurrutia</i> <sup>31</sup> N = 214	2015	España	<b>Ambulatorios</b> (NYHA: I - IV)	DN → 20,6%	Antropometría + datos analíticos

En pacientes hospitalizados por IC, Bonilla-Palomas objetivó en 208 sujetos una prevalencia de desnutrición del 13% y de riesgo nutricional del 59,5% valorados mediante el test Mini Nutritional Assessment (MNA) (28). En un estudio realizado en Brasil con 106 pacientes hospitalizados, la prevalencia de desnutrición fue del 60,4% medida por el cuestionario Valoración Global Subjetiva (VGS) mientras que sólo se diagnosticó en el 32,1% de ellos mediante medidas antropométricas (29). En pacientes ambulatorios con ICC, Nakagomi y cols. objetivaron una prevalencia de riesgo nutricional del 54,3%

mediante el índice CONUT, el cual evalúa el estado nutricional exclusivamente mediante los niveles de linfocitos, albúmina y colesterol (30). En el estudio PLICA, realizado en nuestro centro, la prevalencia de desnutrición en pacientes ambulatorios con ICC medida por 2 métodos distintos que combinaban parámetros analíticos y antropométricos (método Gastelurrutia y método Gassull) fue del 12,2% y del 20,6% respectivamente (31).

#### **1.4.3. Consecuencias de la desnutrición en la insuficiencia cardíaca crónica**

La desnutrición va a empeorar el pronóstico, ya infausto, de la ICC. En este sentido, independientemente del método de evaluación nutricional utilizado, diversos estudios han demostrado que la desnutrición es un predictor independiente de mortalidad (28, 31, 32).

En referencia a la relación entre estado nutricional y calidad de vida, un metaanálisis de 30 estudios que incluía 3903 pacientes mayores de 65 años, observó que los pacientes desnutridos presentaban una peor calidad de vida que los normonutridos y que las intervenciones diseñadas para mejorar el estado nutricional podían conducir a una mejora significativa de ésta. No obstante, en ninguno de los estudios analizados se incluían pacientes con ICC (33). Hasta el momento, únicamente un estudio ha evaluado la relación entre la desnutrición y calidad de vida en pacientes con ICC. En este estudio se halló una correlación inversa entre la puntuación del cribaje nutricional MNA-SF y la del test de calidad de vida específico para pacientes con ICC Minnesota Living with Heart failure Questionnaire (MLHFQ), indicando una peor calidad de vida en aquellos sujetos más desnutridos (34).

La desnutrición también es un factor de riesgo importante para presentar sarcopenia y una peor capacidad funcional (35). Un estudio reciente en pacientes con enfermedad cardiovascular, objetivó que aquellos identificados como desnutridos presentaban una peor función física (36).

#### **1.4.4. Desnutrición y fracción de eyección del ventrículo izquierdo**

La mayoría de los datos sobre desnutrición y caquexia cardíaca se refieren a pacientes con HFrEF (28,31,32,34), y no hay estudios que comparen si el estado nutricional y su impacto difieren en función de la FEVI. La HFpEF generalmente afecta a pacientes de edad más avanzada, y que con frecuencia tienen varias comorbilidades, las cuales pueden afectar también a su estado nutricional (2), aunque hasta la actualidad no existen datos al respecto. Así mismo, no existen estudios en relación con la importancia pronóstica de la desnutrición en pacientes con HFmrEF.

#### **1.4.5. Diagnóstico y cribado de la desnutrición en la insuficiencia cardíaca crónica**

Actualmente, no hay consenso sobre el mejor método para evaluar el estado nutricional de los pacientes con ICC ni tampoco cuál de ellos estima mejor el pronóstico.

La valoración nutricional puede abordarse mediante distintos parámetros clínicos, antropométricos y bioquímicos. Algunos de ellos, como la pérdida de peso, un bajo índice de masa corporal (IMC), la hipoalbuminemia, la hipocolesterolemia o la linfopenia, han demostrado ser predictores independientes de mortalidad en el paciente con ICC (37). No obstante, ningún parámetro nutricional aislado permite una valoración precisa del estado nutricional. Estudios anteriores han demostrado que los métodos de evaluación nutricional que se basan casi exclusivamente en marcadores bioquímicos e inmunológicos no son los más adecuados para pacientes con ICC (38). Estos parámetros, como la albúmina o los linfocitos, pueden verse afectados por la congestión y la actividad inflamatoria propia de la ICC, así como por la toma de estatinas en el caso de la hipocolesterolemia. Por ello, en el paciente con ICC, hemos de recurrir a herramientas que permitan una valoración global del estado nutricional y nos aproximen al diagnóstico

de desnutrición, evitando el uso de parámetros aislados que nos lleven a interpretaciones equívocas.

Entre las herramientas más extendidas para el diagnóstico nutricional se hallan los test de evaluación nutricional estructurada, como el Mini Nutritional Assessment (MNA) o la Valoración Global Subjetiva (SGA), que han sido utilizados para el diagnóstico nutricional en diversos estudios de pacientes con ICC (28, 30, 37).

El MNA es una herramienta validada en personas ancianas que requiere entre 10 y 15 minutos para completarse. Consta de un cribado inicial con 6 preguntas discriminantes de riesgo nutricional y otras 12 preguntas adicionales que exclusivamente deberán realizarse a los individuos que han sido detectados como posibles casos de desnutrición por el cribaje. En función de la puntuación resultante, el paciente es clasificado en 3 categorías: estado nutricional normal, riesgo de malnutrición y malnutrición (39). Ver figura 2.

La Valoración Global Subjetiva (VGS) originalmente fue diseñada por Detsky y cols. en 1987 para evaluar a pacientes sometidos a cirugías gastrointestinales (40). No obstante, en la actualidad está validada en multitud de patologías y ámbitos y es ampliamente utilizada en la práctica clínica diaria. El diagnóstico final se basa en los datos obtenidos a partir de la historia clínica y la exploración física. Tras la valoración, el estado nutricional del paciente se clasifica en tres categorías (A: Bien nutrido, B: malnutrición moderada o riesgo de malnutrición y C: malnutrición grave). Ver figura 3.

Recientemente, la Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM), con el fin de estandarizar el diagnóstico nutricional, ha desarrollado unos nuevos criterios universales para diagnosticar la desnutrición (41). Estos se basan en un modelo de 2 pasos, con un cribaje inicial y una posterior evaluación diagnóstica, en aquellos pacientes en riesgo nutricional según el cribado. Para el diagnóstico de malnutrición se requiere que se cumplan al menos un criterio fenotípico (pérdida de peso involuntaria, bajo índice de masa corporal (IMC), disminución de la masa muscular) y un criterio etiológico (ingesta o asimilación de alimentos reducida y estado inflamatorio asociado a una enfermedad).

Además, los criterios GLIM también permiten clasificar la gravedad de la desnutrición en moderada o severa. Ver figura 4.

**Figura 2:** Cuestionario Mini Nutritional Assessment (MNA)

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

Ref: Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nut 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 : 456-487.  
© Société des Produits Nestlé SA, Trademark Owners.  
© Société des Produits Nestlé SA 1994, Revision 2009.  
Para más información: [www.mna-elderly.com](http://www.mna-elderly.com)

Disponible en: <https://www.mna-elderly.com/sites/default/files/2021-10/mna-mini-spanish.pdf>. [Citado 24 de Octubre de 2022].

**Figura 3: Cuestionario Valoración Global Subjetiva**

**A. Historia**

**1. Cambios en el peso corporal**  
Pérdida total de peso en los últimos 6 meses: \_\_\_\_\_ kg      Porcentaje de pérdida: \_\_\_\_\_ %  
Cambios en las últimas 2 semanas: Aumento \_\_\_\_ Ninguno \_\_\_\_ Disminución \_\_\_\_

**2. Cambios en la dieta, en relación con lo normal**  
Sin cambios: \_\_\_\_\_  
Cambio: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_ semanas  
Tipo: Ayuno \_\_\_\_\_ Dieta líquida hipocalórica \_\_\_\_\_  
Dieta líquida completa \_\_\_\_\_ Dieta sólida insuficiente \_\_\_\_\_

**3. Síntomas gastrointestinales (persistentes durante más de 2 semanas)**  
Ninguno \_\_\_\_ Náusea \_\_\_\_ Vómito \_\_\_\_ Diarrea \_\_\_\_ Anorexia \_\_\_\_

**4. Capacidad funcional**  
No hay disfunción \_\_\_\_\_  
Disfunción \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_ días  
Tipo: Trabajo reducido \_\_\_\_ Ambulatorio sin trabajo \_\_\_\_ Encamado \_\_\_\_

**5. Enfermedad y su relación con los requerimientos nutricionales**  
Diagnóstico primario (específico): \_\_\_\_\_  
Requerimientos metabólicos (estrés): Sin estrés \_\_\_\_ Bajo \_\_\_\_ Moderado \_\_\_\_ Alto \_\_\_\_

**B. Examen físico**

**(en cada aspecto calificar: 0 puntos normal, 1 punto déficit leve, 2 puntos déficit moderado, 3 puntos déficit severo)**

Pérdida de grasa subcutánea (tríceps, tórax) \_\_\_\_\_  
Atrofia muscular (cuádriceps, deltoides) \_\_\_\_\_  
Edema maleolar \_\_\_\_\_ Edema sacro \_\_\_\_\_ Ascitis \_\_\_\_\_

**C. Diagnóstico de la valoración global subjetiva**

(No se establece un método numérico para la valoración de este test. Se valora en A, B, o C según la predominancia de síntomas, con especial atención a las siguientes variables: pérdida de peso, cambios en la ingesta habitual, pérdida de tejido subcutáneo y pérdida de masa muscular)

A: bien nutrido  
B: 5-10% pérdida de peso en las últimas semanas, reducción de la ingesta en las últimas semanas, pérdida de tejido subcutáneo  
C: malnutrición severa, > 10% pérdida de peso, severa pérdida de masa muscular y tejido subcutáneo, edema

Disponible en:

[https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/2155/220221\\_015941\\_7128864835.pdf](https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/2155/220221_015941_7128864835.pdf). [Citado 24 de Octubre de 2022].

Un estudio reciente en pacientes hospitalizados con enfermedad cardiovascular, observó que la desnutrición definida según los criterios GLIM era un predictor de baja capacidad funcional y de mortalidad (42).

**Figura 4:** Criterios para el diagnóstico de la desnutrición global del Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) working group

1 criterio fenotípico + 1 criterio etiológico = DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN					
Criterio fenotípico			Criterio etiológico		
	Pérdida de peso (%)	Bajo BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Masa muscular reducida	Ingesta alimentaria (o absorción) reducida	Inflamación
Desnutrición moderada	5-10 % en los últimos 6 meses o 10-20 % más de 6 meses	< 20 en < 70 años o < 22 en ≥ 70 años	Déficit leve a moderado	≤ 50 % del requerimiento energético, o cualquier reducción por más de 2 semanas, o cualquier condición GI que afecte la asimilación/absorción de alimentos	Enfermedad/injuria aguda o relacionada a enfermedad crónica
Desnutrición severa	> 10 % en 6 meses o > 20 % en más de 6 meses	< 18,5 en < 70 años o < 20 en ≥ 70 años	Déficit severo		

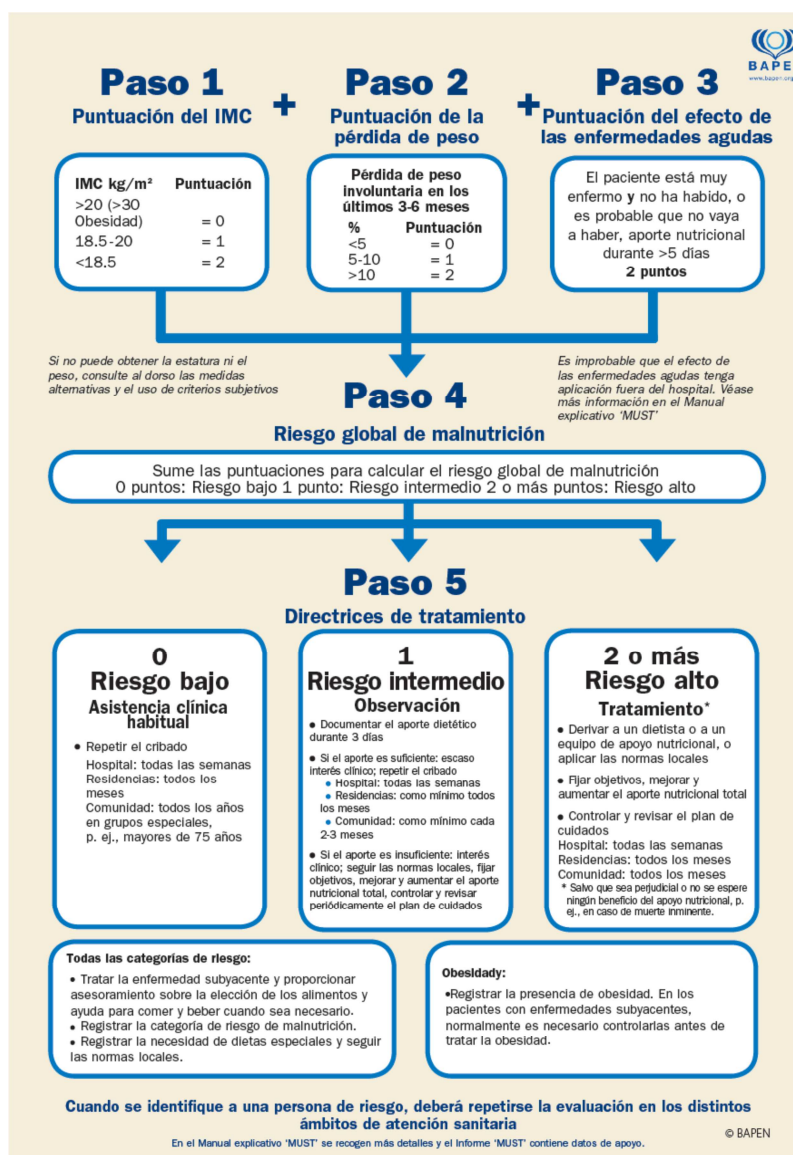
Adaptado de la referencia 43

La comparación de datos sobre la prevalencia de desnutrición y las implicaciones pronósticas de ésta entre los diferentes estudios realizados en pacientes con ICC, continuará siendo un reto hasta que no se defina un *Gold Standard* para la valoración nutricional estandarizada de esta población. Por el momento, no hay estudios que comparen el MNA con la VGS en relación con su capacidad pronóstica en pacientes ambulatorios con IC. Tampoco existen estudios que evalúen la capacidad diagnóstica y pronóstica de los criterios GLIM en pacientes ambulatorios con ICC.

Por otro lado, dada la elevada carga asistencial de las unidades que atienden a pacientes con ICC, es necesario establecer una prueba de cribado sencilla y rápida que no requiera formación previa, y que pueda ser utilizada en la práctica clínica diaria para detectar pacientes con riesgo nutricional que requieran una evaluación nutricional más exhaustiva. Sin embargo, hasta el momento actual no se dispone de un método de cribaje ampliamente aceptado y validado para la población con ICC. La European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) recomienda para la población general el uso

del Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) en pacientes ambulatorios y la versión corta del MNA (MNA short form: MNA-SF) en los pacientes mayores (44).

**Figura 5:** Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)



Disponible en :



<https://www.bapen.org.uk/images/pdfs/must/spanish/must-toolkit.pdf>

[Citado 24 de Octubre de 2022].



**Figura 5:** Mini Nutritional Assessment short form

## Mini Nutritional Assessment

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)<sup>2</sup>**   
 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

Disponible en:

<https://www.mna-elderly.com/sites/default/files/2021-10/mna-mini-spanish.pdf>

[Citado 24 de Octubre de 2022].

Por otro lado, la herramienta Malnutrition Scening Tool (MST) se ha validado en entornos hospitalarios, en clínicas de oncología para pacientes ambulatorios y en entornos residenciales de atención a pacientes de edad avanzada (45-47) y también es ampliamente utilizado.

**Figura 6:** Malnutrition Screening Tool (MST)

	Puntos
¿Ha perdido recientemente peso de manera involuntaria?	
• No	0
• No estoy seguro	2
• Sí he perdido peso:	1
• 1-5 Kg	2
• 5-10 Kg	3
• 11-15 Kg	4
• > 15 Kg	
¿Come mal por disminución del apetito?	
• No	0
• Sí	1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> puntos: RIESGO DE DESNUTRICIÓN → Solicitar valoración nutricional</li> <li>• <math>&lt; 2</math> puntos: NO RIESGO NUTRICIONAL</li> </ul>	

Adaptado a partir de:

<https://www.seen.es/nutricion-interactiva/mst.asp>. [Citado 24 de Octubre de 2022].

Hasta la presente tesis, no existen estudios en pacientes ambulatorios con ICC que evalúen cuál de los diferentes métodos de cribado nutricional identifica mejor a los pacientes desnutridos en comparación con un método de evaluación nutricional de referencia. Por otro lado, sólo un estudio previo ha evaluado si los resultados de MNA-SF están relacionados con el pronóstico en ICC, aunque solo incluyó pacientes de edad avanzada con HFrEF. Por ello, es necesario establecer y validar un método rápido y fiable para el despistaje de la desnutrición y que se pueda utilizar en la práctica clínica diaria.

### **1.5. Déficit de vitamina D e insuficiencia cardíaca crónica**

La vitamina D ejerce su acción mediante la unión al receptor de vitamina D (VDR), expresado en al menos 36 tejidos diferentes, incluidos el músculo cardíaco, los músculos lisos vasculares y el endotelio. En la última década ha habido una creciente evidencia sobre el papel fundamental que desempeña la vitamina D para una adecuada función cardíaca y vascular. Así, estudios experimentales han objetivado que en la pared vascular la forma activa de la vitamina D, la 1,25(OH)vitamina D, tiene varios efectos beneficiosos, que incluyen una reducción de la trombogenicidad, una inhibición del estrés oxidativo y de la aterogénesis, una mejora de la reparación endotelial y una reducción de la formación de células espumosas, entre otros. En los cardiomiocitos, la 1,25(OH)vitamina D puede inducir varios efectos genómicos y no genómicos que regulan el metabolismo del calcio intracelular. Por otro lado, se ha descrito que la vitamina D actúa como un regulador negativo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y varios estudios han objetivado una relación entre concentraciones disminuidas de vitamina D y un aumento de la actividad del eje RAA (48).

A nivel epidemiológico, estudios transversales han demostrado que la prevalencia de IC está aumentada en pacientes con deficiencia de vitamina D (49). Por otro lado, algunos autores han observado que los pacientes con ICC y deficiencia de vitamina D tienen una mayor mortalidad cardiovascular y por todas las causas que aquellos con concentraciones adecuadas (50-52). No obstante, los estudios de intervención realizados hasta la actualidad no han podido demostrar un beneficio de la administración de suplementos de vitamina D para mejorar el resultado clínico en pacientes con ICC (49). En relación a la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con ICC, diversos estudios han evidenciado que es elevada. Así, un estudio realizado en Italia en 90 pacientes ancianos con ICC, observó hipovitaminosis D (concentraciones 25-hidroxivitamina D < 30 ng/mL) en el 97,8% de los pacientes siendo grave (<10 ng/mL) en

el 66,7% de ellos (53). Otro estudio realizado entre 2001 y 2004 en más de 8000 sujetos de la encuesta NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), representativa a nivel nacional de la población no institucionalizada en los Estados Unidos, objetivó que el 74% de los sujetos presentaba hipovitaminosis D ( $< 30$  ng/mL), siendo la prevalencia de ésta superior en aquellos pacientes con ICC (83%) (54). No obstante, en ningún estudio se ha valorado la influencia de la desnutrición, de considerable prevalencia en la ICC, sobre los niveles de vitamina D.



## **2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**

La ICC es una enfermedad con una elevada prevalencia que se asocia a una considerable morbi-mortalidad. Los avances terapéuticos de los últimos años han mejorado la supervivencia y reducido las hospitalizaciones por IC. Sin embargo, el margen de potencial mejora en resultados de salud es considerable y los pacientes siguen presentando una pobre calidad de vida. Por otro lado, la desnutrición es frecuente en los pacientes con ICC y empeora aún más el pronóstico y también la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Por ello, es necesaria una detección y tratamiento precoz de la desnutrición en estos pacientes. Hasta la actualidad no hay consenso sobre el mejor método para evaluar el estado nutricional de los pacientes con ICC ni tampoco cuál de ellos estima mejor el pronóstico. Debido a que los criterios GLIM se han propuesto recientemente, es importante validarlos en diversas poblaciones incluidos los pacientes con IC, así como determinar su capacidad para predecir el pronóstico en esta enfermedad.

Por otro lado, debido a la elevada carga asistencial de las unidades de ICC, es necesario identificar y validar un método rápido y fiable para el cribado de la desnutrición y que se pueda utilizar en la práctica clínica diaria, con el fin de detectar aquellos pacientes que requerirán una valoración nutricional más exhaustiva. Hasta el momento, no existen estudios en pacientes ambulatorios con ICC que evalúen cuál de los diferentes métodos de cribado nutricional identifica mejor a los pacientes desnutridos en relación a un método de valoración nutricional de referencia. Tampoco se ha investigado si la prevalencia de desnutrición y el impacto de ésta varía según la FEVI de los sujetos con ICC.

En referencia a la vitamina D, es necesario clarificar la influencia de la desnutrición sobre sus concentraciones en pacientes con ICC, ya que no existen estudios al respecto, y valorar si el estado nutricional actúa como factor de confusión al evaluar el impacto clínico de la hipovitaminosis D.

La hipótesis de la presente tesis es que existe un método de cribado y otro de valoración nutricional que van a permitir una mejor estimación del pronóstico en los pacientes con ICC en comparación con otros métodos utilizados en la práctica clínica habitual. Así mismo, se postula que deben existir diferencias en la prevalencia de la desnutrición y las consecuencias de ésta en función de la FEVI y que el estado nutricional va a influenciar las concentraciones de vitamina D en los pacientes con ICC

La clarificación de estas cuestiones facilitará el diagnóstico precoz de la desnutrición y la identificación de aquellos sujetos con peor pronóstico, lo que podría permitir una más adecuada y precoz elección de las terapias y del manejo global de estos pacientes, y así contribuir a mejorar la calidad asistencial de los pacientes ambulatorios con ICC.





### **3. OBJETIVOS**



## **Objetivo principal**

Identificar cuál de los métodos de valoración nutricional utilizados en la práctica clínica diaria tiene mejor capacidad pronóstica en los pacientes ambulatorios con ICC.

## **Objetivos secundarios**

1. Identificar cuál es el mejor método de cribado nutricional en los pacientes con ICC
2. Evaluar la prevalencia de desnutrición en pacientes ambulatorios con ICC mediante diferentes métodos de valoración y cribado nutricional y analizar las diferencias en función de la FEVI
3. Evaluar la importancia del estado nutricional sobre la CVRS y sobre la capacidad funcional de los pacientes con ICC
4. Evaluar la prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes con ICC, así como su asociación con la desnutrición y con el pronóstico clínico



## **4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES**



#### **4.1. Artículo 1**

**Título:** Mini nutritional assessment is a better predictor of mortality than subjective global assessment in heart failure out-patients

**Autores:** Clara Joaquín, Rocío Puig, Paloma Gastelurrutia, Josep Lupón, Marta de Antonio, Mar Domingo, Pedro Moliner, Elisabet Zamora, Mariona Martin, Núria Alonso, Manel Puig-Domingo, Antoni Bayes-Genís.

**Revista:** Clin Nutr. 2019 Dec;38(6):2740-2746. Doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.001.







## Original article

# Mini nutritional assessment is a better predictor of mortality than subjective global assessment in heart failure out-patients



Clara Joaquín <sup>a, b, c, \*</sup>, Rocío Puig <sup>a, b, c</sup>, Paloma Gastelurrutia <sup>c, d</sup>, Josep Lupón <sup>d, e, f</sup>,  
 Marta de Antonio <sup>d, e, f</sup>, Mar Domingo <sup>e</sup>, Pedro Moliner <sup>e</sup>, Elisabet Zamora <sup>d, e, f</sup>,  
 Mariona Martín <sup>a, b, c</sup>, Núria Alonso <sup>a, b, c</sup>, Manel Puig-Domingo <sup>a, b, c, f</sup>,  
 Antoni Bayes-Genis <sup>c, d, e, f</sup>

<sup>a</sup> Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>b</sup> CIBERER, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>c</sup> ICREC Research Program, Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Spain

<sup>d</sup> CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>e</sup> Heart Failure Unit and Cardiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>f</sup> Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 6 June 2018

Accepted 3 December 2018

## Keywords:

MNA

Heart failure

Nutritional screening

Vitamin D

## SUMMARY

**Background & aims:** There is no consensus on the best method for nutritional screening and assessment in patients with heart failure (HF). This study aimed to determine which nutritional assessment method had the highest prognostic significance for patients with HF treated in outpatient clinics. We also aimed to identify a fast, reliable screening method for detecting malnutrition in these patients.

**Methods:** This prospective study included 151 subjects that attended an outpatient HF clinic at a university hospital. All patients completed three nutritional screening tools: the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), the MNA-short form (MNA-SF), and the Malnutrition Screening Tool (MST), and then, two nutritional assessment questionnaires: the Subjective Global Assessment (SGA) and the Mini Nutritional Assessment<sup>®</sup> (MNA). Patients were followed-up for 2 years. The primary endpoint was all-cause mortality.

**Results:** Malnutrition or nutritional risk was identified in 15.9% of patients with the SGA and in 25.1% of patients with the MNA. Age, New York Heart Association (NYHA) functional class, and MNA were the only independent all-cause death predictors after adjusting for age, gender, NYHA functional class, body mass index, Barthel index, 25-hydroxyvitamin D concentrations, treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers, and treatment with beta-blockers. The SGA could not independently predict all-cause mortality in a multivariate analysis that included the same covariates. The MNA-SF had the best sensitivity, specificity, and kappa coefficient for screening malnutrition, based on the MNA and the SGA as references, compared to the other screening methods.

**Conclusions:** In our cohort, malnutrition assessed by MNA, but not by SGA, was an independent predictor of mortality. MNA-SF showed remarkable sensitivity and specificity; thus, it might be a valuable tool for rapidly identifying malnutrition risk in outpatients with HF.

© 2018 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

## 1. Introduction

The reported prevalence of malnutrition in patients with HF varies widely among different studies (25–60%) depending on the

method of nutritional assessment used, whether the patients were hospitalized, and the functional class of HF studied [1–3]. Regardless of the method of nutritional assessment used, many studies showed that malnutrition was an independent predictor of mortality [1,4,5]. Currently, there is no consensus on the best method for assessing nutritional status in these patients, based on its ability to determine the prognostic significance of malnutrition. Structured nutritional assessment tests such as Subjective Global Assessment (SGA) or Mini Nutritional Assessment, as well as the

\* Corresponding author. Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain.

E-mail address: [clara.joaquim@gmail.com](mailto:clara.joaquim@gmail.com) (C. Joaquín).

combination of analytical and anthropometric parameters have been used for the diagnosis of malnutrition in patients with HF. However, previous studies have shown that nutritional assessment methods that are almost exclusively based on biochemical and immunological markers are not the most suitable for patients with HF [6]. To our knowledge there are no studies that compare MNA vs. SGA in relation to prognostic significance in HF out-patients. In the other hand, in order to detect patients at nutritional risk that would require a more thorough nutritional assessment a systematic nutritional screening is essential in all subjects. However, we lack a widely accepted screening method for the HF population. The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) recommends the use of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) for outpatient clinics and the MNA-Short Form (MNA-SF) for testing older patients [7]. On the other hand, the Malnutrition Screening Tool (MST) has been validated in acute hospital settings, in oncology outpatient clinics, and in residential aged patient care settings [8–10].

The purpose of the current study was to determine which nutritional assessment method showed the best prognostic power in patients with HF treated in outpatient clinics. In addition, we aimed to identify a rapid, reliable method of screening for malnutrition in patients with HF. As secondary aims we wanted to evaluate the influence of nutritional status on physical disability and QoL, among other clinical and analytical parameters, in a real-life cohort of ambulatory patients with HF.

## 2. Methods

### 2.1. Study design

This observational prospective study included all subjects that attended an outpatient HF clinic at a university hospital from June to December 2013. All patients had an established diagnosis of HF, according to European Society of Cardiology guidelines [11]. The criteria for a referral from clinical practice to the HF unit have been described previously [12,13]. We excluded patients with cancer, acquired immune deficiency syndrome (AIDS), liver cirrhosis, and chronic renal failure that required hemodialysis. Demographic and clinical data were prospectively collected at enrollment. Patients were followed-up for 2 years. The primary endpoint was all-cause mortality at 2 years. The study was approved by the local Ethics Committee, and informed consent was obtained from each patient. The investigation conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

### 2.2. Nutritional screening and assessment

All subjects were evaluated at baseline by 3 nutritional screening methods: MNA-SF [14], MUST [15], and MST [8]. Regardless of the result of the screening, the same day, patients underwent 2 nutritional assessments with the Spanish versions of the MNA [16] and SGA [17] questionnaires. The data to complete the tests were obtained by a physical exam and a personal interview conducted by a trained nutritionist. To compare the different screening methods, we used MNA and SGA as gold standards.

Cachexia was evaluated by two different methods. In the one hand, according to Anker definition, we identified patients with cardiac cachexia as those with a non-intentional and non-edematous weight loss >7.5% of the pre-morbid normal weight, which occurred over a time period of <6 months [18]. In the other hand, we also evaluated cachexia using the new definition and terminology provided by the European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) guidelines, that considers the term cachexia as a synonym of chronic Disease Related Malnutrition

(DRM) with inflammation. The diagnostic criteria are: malnutrition combined with simultaneous presence of an underlying disease and elevated serum CRP concentrations (>5 mg/L) and/or reduced serum concentrations of albumin (<35 g/L) [19]. To identify malnutrition for this definition we used MNA results.

No specific actions were designed for this study regarding nutritional management. When a malnourished patient was identified, action was taken by the nutritionist that was assessing nutritional status, and tailored recommendations were given.

### 2.3. Physical disability and quality of life

To assess physical disability, we used a standardized geriatric scale known as the Barthel Index [20], which evaluates the degree of dependence on assistance for performing the basic activities of daily living (range 0–100).

QoL was assessed with a HF-specific QoL questionnaire, known as the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ) [21,22]. We used the Spanish version, which has been widely used and was prospectively validated [23–26]. Consisting of 21 questions, the MLWHFQ evaluates the impact of HF on the physical, psychological, and social aspects of patients' lives. Responses range from 0 (no limitation) to 5 (maximal limitation). Thus, global scores range from 0 to 105, and higher scores reflect worse QoLs. When necessary, depending on the patient's reading and writing capabilities, a HF clinic nurse assisted the patient in completing the questionnaire [23], without altering the patient's response or interfering with the patient's independence.

### 2.4. Other clinical and analytical parameters

Patient HF clinical status was based on the New York Heart Association (NYHA) functional class and the duration of HF.

Patient physical status was evaluated with the Hand Grip Strength test, performed three times bilaterally with the Jamar<sup>®</sup> dynamometer (in the second handle position). For this test, the individual was positioned with the shoulder adducted to zero degrees of rotation, the elbow flexed to 90°, and the wrist in the neutral position. The average of the 3 measurements was used for the analyses [27].

For a comprehensive assessment of nutritional status we included blood measurements of 25-hydroxyvitamin D levels, cholesterol, albumin, and the total lymphocyte count. Blood samples were collected by venipuncture, between 8:00 and 08:30 AM, after an overnight fast. Total cholesterol and albumin were extracted and measured immediately, with routine clinical chemistry. The plasma 25-hydroxyvitamin D concentration was measured with the Liaison 25-hydroxyvitamin D total assay (Diasorin Inc, Still-water, MN, USA), a competitive chemiluminescent immunoassay, on the Liaison Diasorin automated analyzer. The intra-assay and inter-assay coefficient variations were <6.3 and 9.1%, respectively; the assay sensitivity was 4 ng/mL. Vitamin D status was considered a categorical variable, and categories were defined with thresholds within the total concentration range of 25-Hydroxyvitamin D. We classified deficiency as a concentration below 20 ng/mL (50 nmol/L); insufficiency as a concentration of 20–29 ng/mL (50–72 nmol/L), and sufficiency as a concentration ≥30 ng/mL (72 nmol/L), according to recommendations from the Endocrine Society Guidelines [28].

### 2.5. Statistical analysis

Categorical variables are expressed as frequencies and percentages. Continuous variables are expressed as the mean ± standard deviation or the median and 25th–75th percentiles. The normality

**Table 1**  
Demographic and clinical characteristics of patients with HF that died or survived during the follow-up period.

Characteristics	Total, N = 151	Dead, N = 21	Alive, N = 130	p Value
Age (y)	68.6 ± 10.9	79.24 ± 6.8	66.9 ± 10.5	<0.001
Male (%)	72.2	61.9	73.8	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.8 ± 5	25.9 ± 5.5	28.1 ± 4.9	0.015
NT-pro BNP (pg/mL)	706.5 (245.2–1832.5)	2680 (1350–5680)	556 (205–1400)	<0.005
NYHA classification (%)				
I	4	0	4.6	
II	83.4	66.7	86.2	0.014
III <sup>a</sup>	12.6	33.3	9.2	
Duration of disease (years)	6.4 (3.4–11)	7 (3.8–13.7)	6.4 (3.4–6.4)	ns
Medication (%)				
ACEI or ARB	84.8	66.7	87.7	0.013
Beta blocker	88.7	90.4	88.4	ns
Statin	68.2	71.4	67.6	ns
MNA (%)				
Normal	74.8	47.6	79.2	
At risk of MN or MN	25.2	52.4	20.5	0.004
SGA (%)				
Normal	84.1	66.7	86.9	
At risk of MN or MN	15.9	33.3	13.1	0.047
Cachexia				
Anker definition (%)	5.6	5.9	5.6	ns
Chronic DRM-I (%)	0.7	0	0.8	ns
Hand grip strength, SD	−0.4 (−1.07 to 0.07)	−0.3 (−1.5 to 0.0)	−0.4 (−0.95 to 0.09)	ns
Serum albumin (g/dL)	42.5 ± 3.0	41.9 ± 2.4	42.6 ± 3.0	ns
Total cholesterol (mg/dL)	169.4 ± 40.9	153.71 ± 41.01	171.9 ± 40.53	ns
Lymphocyte (count/mL)	1600 (1300–2100)	1300 (950–1550)	1700 (1300–2190)	0.001
Hemoglobin (g/dL)	13.1 ± 1.6	12.49 ± 2.0	13.22 ± 1.5	ns
Vitamin D (ng/mL)	17.1 ± 8.6	13.21 ± 6.3	17.7 ± 8.7	0.026
Vitamin D category (%)				
Normal (%) (≥30 ng/mL)	9.3	0	10.7	ns
Insufficiency (20–29 ng/mL)	22.1	10.5	23.9	ns
Deficiency (<20 ng/mL)	68.6	89.4	65.2	ns
Barthel index	94 ± 14.2	87.6 ± 22.3	95.4 ± 12.2	0.005

Categorical values are expressed as the percentage (%) of patients; continuous values are expressed as the mean ± SD or the median (25th–75th percentiles), as indicated. BMI = body mass index; NT-pro BNP = N-terminal pro B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II receptor blockers; MNA = Mini Nutritional Assessment; SGA = Subjective Global Assessment; ns: not statistically significant.

<sup>a</sup> No patient was in NYHA functional class IV. MN = malnutrition. DRM-I = disease related malnutrition with inflammation.

of a distribution was assessed with the normal Q-Q plot. Statistical differences between groups were assessed with the chi-square and Fischer exact tests, for categorical variables, and with student *t* tests, for continuous variables. To assess the prognostic significance of the nutritional assessment tools, we created two separate multivariable Cox regression models (backward stepwise), with all-cause death as the dependent variable and the MNA or SGA score as the independent variable. Variables that showed statistical significance in the univariate analyses were taken as independent covariates; we also

included several clinically relevant variables as covariates (age, gender, NYHA functional class, BMI, 25-hydroxyvitamin D concentration, Barthel index, treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers, and treatment with beta-blockers). Cox survival curves were plotted to ascertain the relationship between the baseline presence of malnutrition and mortality.

To compare the different screening methods, we used MNA and SGA as gold standards. We compared them in terms of sensitivity,

**Table 2**  
Cox regression analysis results for factors potentially related to the 2-year, all-cause mortality.

Factor	2-year all-cause death						
	Univariate			Multivariate			
	HR	95%CI	p-Value	HR	95%CI	p-Value	p-Value
Age	<b>1.13</b>	<b>1.07–1.20</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.16</b>	<b>1.08–1.25</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Sex	1.64	0.68–3.96	0.27	–	–	–	–
BMI	0.90	0.81–1.00	0.05	–	–	–	–
NYHA class	<b>3.94</b>	<b>1.64–9.47</b>	<b>0.02</b>	<b>7.64</b>	<b>2.16–27</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>
MNA (MN or risk of MN)	<b>3.60</b>	<b>1.53–8.48</b>	<b>0.003</b>	<b>4.56</b>	<b>1.55–13.4</b>	<b>0.006</b>	<b>0.006</b>
SGA	<b>2.66</b>	<b>1.08–6.60</b>	<b>0.034</b>	–	–	–	–
Barthel index <sup>a</sup>	<b>0.41</b>	<b>1.19–0.93</b>	<b>0.03</b>	<b>4.35</b>	<b>1.06–17.9</b>	<b>0.04</b>	<b>0.04</b>
25(OH)Vitamin D	<b>0.92</b>	<b>0.86–0.99</b>	<b>0.03</b>	–	–	–	–
ACEI or ARB	<b>0.29</b>	<b>0.12–0.69</b>	<b>0.006</b>	–	–	–	–
Beta blockers	0.82	0.19–3.53	0.79	–	–	–	–

Bold values indicate factors significantly related to mortality.

BMI = body mass index; NYHA = New York Heart Association; MNA = Mini Nutritional Assessment; MN = malnutrition; ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II receptor blockers. *p*-Values were based on Cox regression analysis.

<sup>a</sup> Log(*n*)-transformed.

specificity, predictive values, reasons of verisimilitude, kappa correlation index, and the area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve. Positive predictive values were calculated by dividing true positives by all positive values; negative predictive values were calculated by dividing true negatives by all negative values; precision was calculated by dividing true positives and true negatives by all results; sensitivity was calculated by dividing true positives by true positives and false negatives; and specificity was calculated by dividing true negatives by true negatives and false positives. Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL). A two-sided  $p$ -value  $<0.05$  was considered significant.

### 3. Results

#### 3.1. Nutritional assessment and survival

We prospectively enrolled 151 consecutive ambulatory patients with HF. Table 1 shows baseline demographic, clinical, and analytical data for the total studied population, and for patients that had died ( $N = 21$ ; 13.9%) or survived at the end of the 2-year follow-up. Malnutrition or nutritional risk was identified in 15.9% of patients with the SGA and 25.1% of patients with the MNA, administered at baseline. Cardiac cachexia was present in 5.6% of subjects by Anker and cols definition. When we analyzed chronic DRM with inflammation/cachexia by ESPEN definition, this was present in only 0.7% of our patients. Mortality did not differ between patients with and without cachexia identified by Anker or ESPEN definitions. Low circulating 25-hydroxyvitamin D levels were observed in 90.7% of patients; 68.6% had vitamin D deficiency and 22.1% had vitamin D insufficiency. Subjects that died during follow-up had a lower mean 25-hydroxyvitamin D concentration at baseline compared to those that survived ( $13.21 \pm 6.3$  ng/mL vs.  $17.7 \pm 8.7$  ng/mL;  $p = 0.026$ ). None of the patients that died had vitamin D sufficiency.

The multivariate analysis (Table 2) included age, sex, NYHA functional class, BMI, Barthel index, 25-hydroxyvitamin D concentrations, treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers, and treatment with beta-blockers. The only independent all-cause death predictors were age (HR 1.16, 95%CI: 1.08–1.25;  $p < 0.001$ ), NYHA functional class (HR 7.63, 95%CI: 2.16–26.96;  $p = 0.002$ ), Barthel index (HR 4.34, 95%CI: 1.05–17.88;  $p = 0.042$ ), and MNA (HR 4.55, 95%CI: 1.55–13.37;  $p = 0.006$ ). Figure 1A shows survival curves for patients with HF, grouped according to the MNA categories. Even after adjusting for other risk factors (age, sex, NYHA functional class, and Barthel index), malnutrition, and the risk of malnutrition were independently associated with lower survival compared to sufficient nutrition (Fig. 1B). Although malnutrition and the risk of malnutrition identified with the SGA were also significantly associated with all-cause mortality in the univariate analysis (HR 2.66, 95%CI: 1.08–6.60;  $p = 0.034$ ), they did not remain significant independent variables in the multivariate analysis, which included the same covariates (Table 2).

#### 3.2. Screening for malnutrition in patients with heart failure

MNA-SF had the best sensibility, specificity and kappa coefficient related to MNA and SGA when compared with the other screening methods (MUST and MST) (see Fig. 2). Tables 3 and 4 show the predictive values, along with precision, sensitivity, and specificity of the different nutritional screenings for being malnourished or at risk of malnutrition assessed by the MNA and SGA.

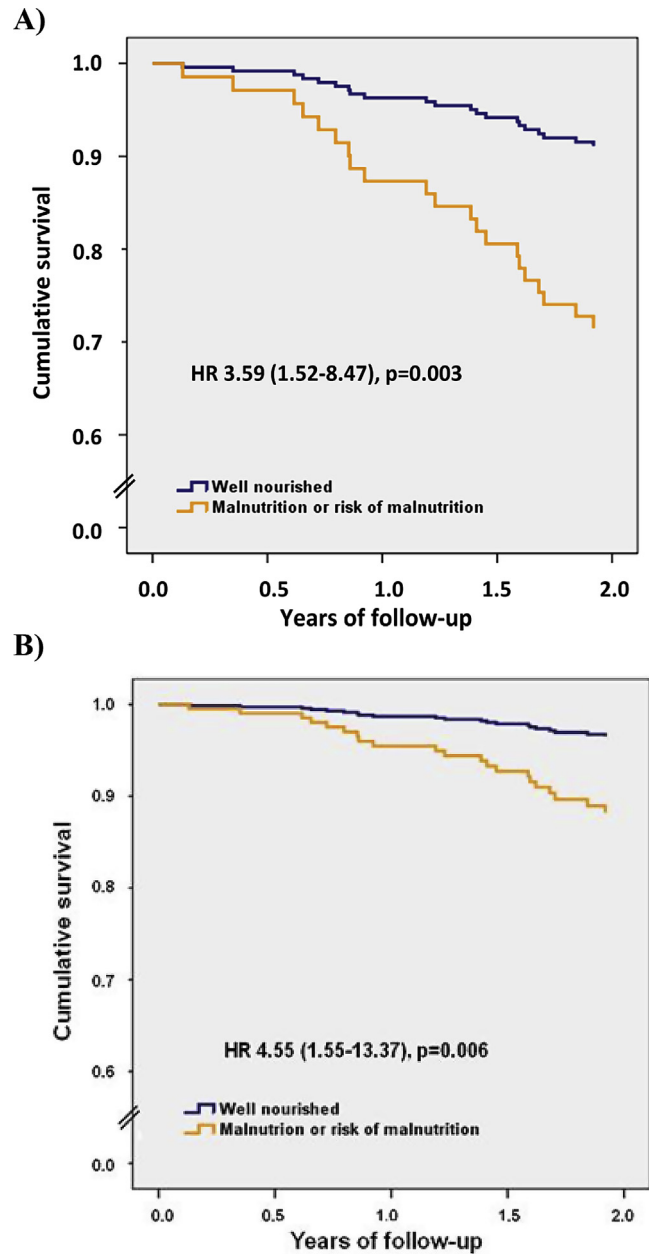
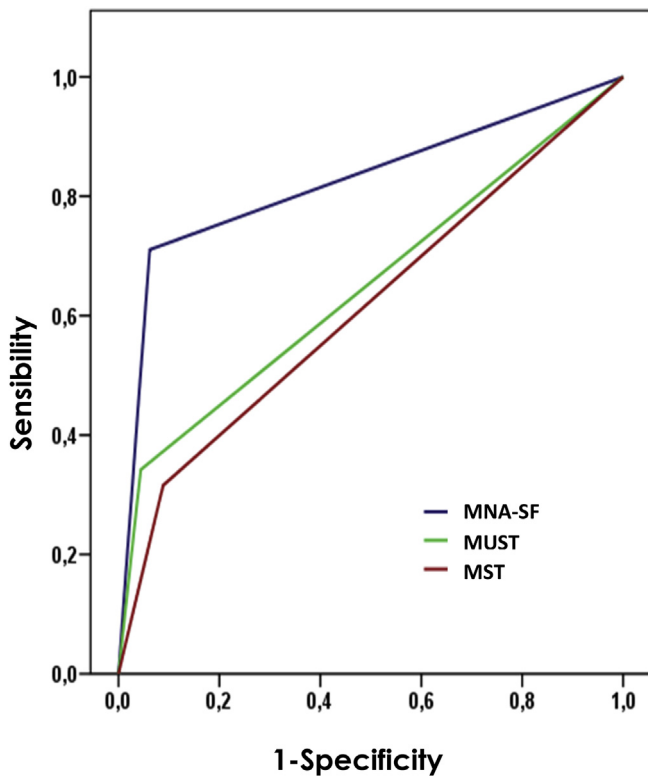


Fig. 1. Cox survival curves for patients with heart failure, grouped according to Mini Nutritional Assessment categories. Curves represent models that were (A) not adjusted and (B) adjusted for the following covariates: age, sex, New York Heart Association functional class, and the Barthel index. HR = Hazard ratio (95% confidence interval).

#### 3.3. Influence of nutritional status on QoL, physical disability, and other clinical and analytical parameters

Table 5 shows that patients diagnosed as malnourished or at risk of malnutrition (based on the MNA) were more frequently physically disabled and had a worse QoL than those considered well nourished. Malnourishment and risk of malnutrition were also associated with lower BMI, hand grip strength, lymphocyte count, and lower hemoglobin levels. Vitamin D concentrations did not differ between malnourished and well-nourished groups. Nevertheless, no patients in the malnourished/at risk of malnutrition group had sufficient vitamin D levels.





**Fig. 2.** Receiver operating characteristic curve analysis for comparing different screening methods with MNA as reference. Areas under the curves of sensitivity and specificity were compared. MNA-SF = Mini Nutritional Assessment short form; MUST = malnutrition universal screening tool; MST = malnutrition screening tool.

#### 4. Discussion

In the present study we found that nutritional status, assessed by MNA, but not by SGA, was an independent predictor of survival in patients with HF that attended our outpatient clinic. To our knowledge this is the first study that compares MNA with SGA in relation to prognostic significance in heart failure out-patients. Bonilla-Palomas et al. also observed that malnutrition assessed by MNA is a good predictor of all-cause mortality among patients that were hospitalized and, more recently, in patients that attended an outpatient clinic [1,29]. Moreover, the patients we identified as malnourished or at risk of malnutrition, based on the MNA, were more often physically disabled and had a worse quality of life than well-nourished patients. To our knowledge, only one previous study has evaluated the relationship between malnutrition and QoL in patients with HF. That study found an inverse correlation between the MNA-SF and the MLHFQ score [30]. Some studies in

**Table 3**

Diagnostic evaluation of three different screening methods for detecting malnourishment or the risk of malnutrition, with the MNA as reference.

Diagnostic parameter	MNA-SF (%)	MUST (%)	MST (%)
Positive predictive value	79.4	72.2	54.5
Negative predictive value	90.5	81.2	79.8
Sensitivity	71	34.2	31.5
Specificity	93.8	95.5	91.1
Kappa-value	0.67	0.36	0.26
p-Value	<0.001	<0.001	0.001

MNA = Mini Nutritional Assessment; MNA-SF = Mini Nutritional Assessment short form; MUST = malnutrition universal screening tool; MST = malnutrition screening tool.

**Table 4**

Diagnostic evaluation of three different screening methods for detecting malnourishment or the risk of malnutrition, with the SGA as reference.

Diagnostic parameter	MNA-SF (%)	MUST (%)	MST (%)
Positive predictive value	55.8	83.3	36.3
Negative predictive value	95.7	93.2	87.5
Sensitivity	79.1	62.5	33.3
Specificity	88.1	97.6	88.9
Kappa-value	0.66	0.65	0.23
p-Value	<0.001	<0.001	0.004

SGA = Subjective Global Assessment; MNA-SF = Mini Nutritional Assessment short form; MUST = malnutrition universal screening tool; MST = malnutrition screening tool.

other diseases have shown that interventions designed to improve nutritional status could lead to significant improvement in QoL [31]. Considering this, an accurate nutritional assessment and intervention might also be very useful for patients with HF. Nonetheless, future research should be used to confirm the links between different nutritional interventions and QoL.

In HF out-patients, other authors have reported different malnutrition rates than those found in this study, probably due to differences in the evaluation methods employed [32]. Comparing results from different malnutrition studies in these patients will continue to be difficult, until a gold standard for nutritional assessment is standardized for this population. As previously commented, nutritional assessment methods that are almost exclusively based on biochemical and immunological markers are not the most suitable for patients with HF. Indeed, alterations in albumin, lymphocytes, and cholesterol concentrations may be caused by changes in hydration and inflammation states, or they may occur secondary to treatment, such as statins [6].

For all the reasons mentioned above, the MNA might be a good method for assessing nutritional status in patients with HF, since its result has implications in the prognosis, QoL and physical disability of these patients. Moreover, the MNA questionnaire provides valuable information about the patient's dietary habits and data that can guide the nutritional treatment approach. Therefore, in our opinion, the MNA should be considered the gold standard for identifying malnutrition in this population.

However, due to the burden of care that currently exists in ambulatory patient HF units, it is necessary to establish a rapid, simple screening test that does not require prior training, which could be used in daily clinical practice. This screening test should identify patients at nutritional risk that might benefit from a more detailed nutritional evaluation. To the best of our knowledge, this was the first study to evaluate different methods for screening nutritional status in ambulatory patients with HF, compared to a reference nutritional assessment method that has shown to have a prognostic significance in HF patients. Based on the sensitivity and specificity of the screening tests, with the MNA and SGA as references, we found that the MNA-SF was a better screening method than the MUST or MST. Therefore, we consider that the evaluation of patients with HF should systematically include the MNA-SF. Patients identified as malnourished or at risk of malnutrition should then be referred to a specialized consultation to receive a more accurate assessment of nutritional status and to determine adequate nutritional support.

Cardiac cachexia defined by Anker and cols was identified as an independent risk factor for mortality in patients with HF [18]. However, this could not be demonstrated in our study, nor with cachexia defined by ESPEN as chronic DRM with inflammation. Since most of the subjects in our study were in NYHA class II, we observed a limited number of patients with cachexia, which could justify these findings. Furthermore, the difficulty of assessing non-

**Table 5**

Comparison of clinical and laboratory characteristics according to nutritional status, based on the MNA as reference.

Characteristic	Malnutrition or at risk of malnutrition, N = 32	Well nourished, N = 108	p
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.4 ± 4.5	28.6 ± 4.9	<0.0001
Lymphocyte count	1350 (1000–2000)	1600 (1300–2100)	0.031
Hemoglobin (g/L)	12.5 ± 1.3	14.0 ± 5.9	0.011
Vitamin D (ng/mL)	14.69 ± 6.39	17.88 ± 9.07	0.10
Vitamin D category (%)			
Normal (%) (≥30 ng/mL)	0	12.03	
Insufficiency (20–29 ng/mL)	21.87	22.22	0.09
Deficiency (<20 ng/mL)	78.12	65.74	
Hand grip strength, SD	−1.0 ± 0.7	−0.4 ± 0.8	0.001
Functionally dependent (%) (BI < 100)	47.4	15.9	<0.0001
QoL (MLHFQ score)	37 (19–60)	22 (11–38)	0.002

Categorical values are expressed as the percentage (%) of patients; continuous values are expressed as the mean ± SD or the median (25th–75th percentiles), as indicated. MNA = Mini Nutritional Assessment; BMI = body mass index; BI = Barthel index; QoL = quality of life; MLHFQ = Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

edematous weight loss in patients with HF, could have played a role in our results when using Anker's definition.

We also found lower levels of 25-hydroxyvitamin D at baseline among patients that died during the follow-up compared to those that survived. Nevertheless, 25-hydroxyvitamin D concentrations were not associated with a poor prognosis, after adjusting for other clinical variables. This finding suggests that 25-hydroxyvitamin D levels in non-survivors were influenced by nutritional status. Although the 25-hydroxyvitamin D concentrations were not significantly different between malnourished and well-nourished subjects, sufficient 25-hydroxyvitamin D levels were found in none of the patients in the malnourished group and in 12.03% of the patients in the well nourished group. Other authors have reported similar prevalence of hypovitaminosis D in HF patients, even in sunny climates [33,34]. Moreover, some studies have shown that patients with both HF and a vitamin D deficiency had an exceedingly high risk of morbidity and mortality, including the occurrence of sudden cardiac death [35–37]. In our study population, the low number of patients with vitamin D sufficiency (9.3%) might have obscured the statistical significance of some of our findings. Nevertheless, given the increasing evidence of the negative effects of a vitamin D deficiency on cardiovascular risk, bone health, and muscle function, a systematic determination of 25-hydroxyvitamin D levels should be considered in patients with HF treated in outpatient clinics [38].

There were several limitations in our study. First, nutritional evaluations were performed only once, at the time of admission; therefore, we had no data on the changes in nutritional status during the study period. Second, the follow-up periods were only moderately long; therefore, further study is required for long-term observations. Third, in evaluating vitamin D status, we did not have data on parathormone values or bone mineral densitometry; thus, we could not draw more conclusions about the consequences of vitamin D deficiency. Patients that died during the follow up were less frequently treated with ACE inhibitors/ARBs. We double-checked our data, and all the patients that were not treated with these drugs had a contraindication for it and were treated instead with hydralazine and nitrates. Nevertheless, when we included ACE inhibitors/ARBs in the multivariate analysis, they were no longer independent survival predictors.

## 5. Conclusions

This study showed that malnutrition assessed by MNA, but not by SGA, was an independent predictor of mortality in HF outpatients, and also had implications in QoL and physical disability, thus, a nutritional assessment with MNA would be essential for

evaluating ambulatory patients with HF. However, due to the burden of care that currently exists in ambulatory HF units, it is necessary to establish a rapid, simple nutritional screening test. This study showed that nutritional screening with the MNA-SF has remarkable sensitivity and specificity and therefore represents a valuable tool for rapid, reliable identification of the risk of malnutrition in HF outpatients. In conclusion, this study allows positioning the MNA and screening with the MNA-SF as preferred methods for daily use in patients with HF that receive outpatient treatments. Future research is needed to demonstrate the links between nutritional interventions and improvements in prognosis, QoL, and disability in HF patients.

## Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

## Funding sources

This work was supported by grants from Generalitat de Catalunya (SGR 2014, CERCA Programme and PERIS Programme, Departament de Salut SLT002/16/00209), Red de Terapia Celular – TerCel (RD16/0011/0006), and CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403), as part of the Plan Nacional de I + D + I, and it was cofunded by ISCIII-Sudirección General de Evaluación, the Fondo Europeo de Desarrollo Regional, and the “La Caixa” Banking Foundation. This work was developed within the AdvanceCat project, with the support of ACCIÓ (Catalonia Trade & Investment; Generalitat de Catalunya), under the Catalanian European Regional Development Fund (ERDF) operational program, 2014–2020.

## References

- [1] Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Anguita-Sánchez MP, Castillo-Domínguez JC, García-Fuertes D, Crespin-Crespin M, et al. Impact of malnutrition on long-term mortality in hospitalized patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(9):752–8.
- [2] Kohashi K, Morisawa T, Kosugi M, Endoh I, Kusama Y, Atarashi H, et al. Nutritional status is associated with inflammation and predicts a poor outcome in patients with chronic heart failure. *J Atheroscler Thromb* 2016;23(6):713–27.
- [3] Yamauti AK, Ochiai ME, Bifulco PS, de Araújo MA, Alonso RR, Ribeiro RH, et al. Subjective global assessment of nutritional status in cardiac patients. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(6):772–7.
- [4] Gastelurrutia P, Lupón J, de Antonio M, Zamora E, Domingo M, Urrutia A, et al. Body mass index, body fat, and nutritional status of patients with heart failure: the PLICA study. *Clin Nutr* 2015;34(6):1233–8.
- [5] Gastelurrutia P, Lupón J, Domingo M, Ribas N, Noguero M, Martínez C, et al. Usefulness of body mass index to characterize nutritional status in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2011;108:1166–70.
- [6] Guerra-Sánchez L, Martínez-Rincon C, Fresno-Flores M. Nutritional screening in heart failure patients: 5 methods review. *Nutr Hosp* 2015;31(6):2783–5.

- [7] Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22(4):415–21.
- [8] Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition* 1999 Jun;15(6):458–64.
- [9] Isenring E, Cross G, Daniels L, Kellett E, Koczwara B. Validity of the malnutrition screening tool as an effective predictor of nutritional risk in oncology outpatients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2006 Nov;14(11):1152–6. Epub 2006 Apr 19.
- [10] Isenring EA, Bauer JD, Banks M, Gaskill D. The malnutrition screening tool is a useful tool for identifying malnutrition risk in residential aged care. *J Hum Nutr Diet* 2009 Dec;22(6):545–50.
- [11] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al., ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;10:933–89.
- [12] Zamora E, Lupón J, Vila J, Urrutia A, de Antonio M, Sanz H, et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the modification of diet in renal disease study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and Cockcroft-Gault formulas. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(19):1709–15.
- [13] Gastelurrutia P, Lupón J, de Antonio M, Urrutia A, Díez C, Coll R, et al. Statins in heart failure: the paradox between large randomized clinical trials and real life. *Mayo Clin Proc* 2012;87(6):555–60.
- [14] Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A: Biol Sci Med Sci* 2001;56(6):M366–72.
- [15] **Malnutrition universal screening tool**. 2015. Available from: [http://www.bapen.org.uk/pdfs/must/must\\_full.pdf](http://www.bapen.org.uk/pdfs/must/must_full.pdf) [accessed 24.03.15].
- [16] Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: the mini nutritional assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996;54(1):S59.
- [17] Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8–13.
- [18] Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999 Mar;115(3):836–47.
- [19] Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017 Feb;36(1):49–64.
- [20] Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel index. *Maryland State Med J* 1965;14:56–61.
- [21] Morcillo C, Aguadoa O, Delás J, Rosella F. Utility of the Minnesota living with heart failure questionnaire for assessing quality of life in heart failure patients. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1093–6.
- [22] Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Validity of the Minnesota living with heart failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol* 1994;71:1106–7.
- [23] Lupón J, Gastelurrutia P, de Antonio M, González B, Cano L, Cabanes R, et al. Quality of life monitoring in ambulatory heart failure patients: temporal changes and prognostic value. *Eur J Heart Fail* 2013 Jan;15(1):103–9.
- [24] Garin O, Soriano N, Ribera A, Ferrer M, Pont A, Alonso J, et al., Grupo IC-QoL. Validation of the Spanish version of the Minnesota living with heart failure questionnaire. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:251–9.
- [25] Naveiro-Rilo JC, Díez-Juárez DM, Romero Blanco A, Rebollo-Gutiérrez F, Rodríguez-Martínez A, Rodríguez-García MA. Validation of the Minnesota living with heart failure questionnaire in primary care. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1419–27.
- [26] Parajón T, Lupón J, González B, Urrutia A, Altimir S, Coll R, et al. Use of the Minnesota living with heart failure quality of life questionnaire in Spain. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:155–60.
- [27] Fess EE. Grip strength. In: Casanova JS, editor. *Clinical assessment recommendations*. 2. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992. p. 41–5.
- [28] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911–30.
- [29] Bonilla Palomas JL, Gámez López AL, Moreno Conde M, López Ibáñez MC, Castellano García P, Ráez Ruiz CJ, et al. Impact of malnutrition on long-term mortality in outpatients with chronic heart failure. *Nutr Hosp* 2017 Nov 14;34(5):1382–9.
- [30] Sargento L, Satendra M, Almeida I, Sousa C, Gomes S, Salazar F, et al. Nutritional status of geriatric outpatients with systolic heart failure and its prognostic value regarding death or hospitalization, biomarkers and quality of life. *J Nutr Health Aging* 2013 Apr;17(4):300–4.
- [31] Rasheed S, Woods RT. Malnutrition and quality of life in older people: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2013 Mar;12(2):561–6.
- [32] Nakagomi A, Kohashi K, Morisawa T, Kosugi M, Endoh I, Kusama Y, et al. Nutritional status is associated with inflammation and predicts a poor outcome in patients with chronic heart failure. *J Atherosclerosis Thromb* 2016;23(6):713–27.
- [33] Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular disease (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004). *Am J Cardiol* 2008;102:1540–4.
- [34] Ameri P, Ronco D, Casu M. High prevalence of vitamin D deficiency and its association with left ventricular dilation: an echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:633–40.
- [35] Schierbeck LL, Jensen TS, Bang U, Jensen G, Kober L, Jensen JE. Parathyroid hormone and vitamin D—markers for cardiovascular and all-cause mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:626–32.
- [36] Pilz S, März W, Wellnitz B. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927–35.
- [37] Liu L, Chen M, Hankins SR. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and mortality from heart failure and cardiovascular disease, and premature mortality from all-cause in United States adults. *Am J Cardiol* 2012;110:834–9.
- [38] Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018 Jan;175:60–81.





## 4.2. Artículo 2

**Título:** Mini Nutritional Assessment Short Form is a morbi-mortality predictor in outpatients with heart failure and mid-range left ventricular ejection fraction

**Autores:** Clara Joaquín, Núria Alonso, Josep Lupón, Marta de Antonio, Mar Domingo, Pedro Moliner, Elisabet Zamora, Pau Codina, Analía Ramos, Beatriz González, Carmen Rivas, Montserrat Cachero, Manel Puig-Domingo, Antoni Bayes-Genís

**Revista:** Clin Nutr. 2020 Nov;39(11):3395-3401. Doi: 10.1016/j.clnu.2020.02.031.





Contents lists available at ScienceDirect

## Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

## Original article

## Mini Nutritional Assessment Short Form is a morbi-mortality predictor in outpatients with heart failure and mid-range left ventricular ejection fraction

Clara Joaquín <sup>a, b, e, \*, 1</sup>, Núria Alonso <sup>a, b, e, c, 1</sup>, Josep Lupón <sup>d, e, f</sup>, Marta de Antonio <sup>d, e, f</sup>,  
 Mar Domingo <sup>d</sup>, Pedro Moliner <sup>d</sup>, Elisabet Zamora <sup>d, e, f</sup>, Pau Codina <sup>d</sup>, Analía Ramos <sup>a</sup>,  
 Beatriz González <sup>d</sup>, Carmen Rivas <sup>d</sup>, Montserrat Cachero <sup>a, b</sup>, Manel Puig-Domingo <sup>a, b, e</sup>,  
 Antoni Bayes-Genis <sup>c, d, e, f</sup>

<sup>a</sup> Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>b</sup> CIBERER and CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>c</sup> ICREC Research Program, Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Spain

<sup>d</sup> Heart Failure Unit and Cardiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>e</sup> Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>f</sup> CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 28 November 2019

Accepted 21 February 2020

## Keywords:

MNA short form

Heart failure

Mid-range LVEF

## SUMMARY

**Background & aims:** Nutritional status is an important prognostic factor in patients with heart failure (HF). In a pilot study we previously observed that the Mini Nutritional Assessment Short Form tool (MNA-SF) was the best approach for the screening of nutritional status in HF outpatients over other screening tools. The current study aimed to determine whether the MNA-SF has prognostic value in outpatients with HF and whether the impact of malnutrition differs depending on left ventricular ejection fraction (LVEF).

**Methods:** Prospective study performed in outpatients attending a HF clinic at a university hospital. All subjects completed the MNA-SF at study entry. The primary endpoint was all-cause mortality. Secondary end-points were the number of recurrent HF-related hospitalizations and the composite end-point of all-cause death or HF-related hospitalizations. Patients with malnutrition and at risk of malnutrition were merged and considered as having abnormal nutritional status for statistical analysis.

**Results:** From October 2016 to November 2017, 555 patients were included (age  $69 \pm 11.5$  years, 71% male, LVEF  $44.6 \pm 13.2$ ). Abnormal nutritional status was identified in 103 (18.6%) subjects. HF patients with preserved LVEF had a higher proportion of abnormal nutritional status (23%) than patients with HF and mid-range LVEF (HFmrEF) (16.4%) or those with HF with reduced LVEF (HFrEF) (15.9%). During a mean follow-up of  $23.8 \pm 6.6$  months, 99 patients died (17.8%), 74 were hospitalized due to HF (13.3%) and the composite end-point was observed in 181 (32.6%). In the univariate analysis, abnormal nutritional status was significantly associated with all-cause mortality ( $p = 0.02$ ) and the composite end-point ( $p = 0.02$ ) in the total cohort. However, in the multivariate analysis including age, sex, NYHA functional class, BMI, ischemic aetiology, diabetes, hypertension and HF duration, abnormal nutritional status remained significantly associated with all-cause mortality (HR 3.32 [95%CI 1.47–7.52],  $p = 0.004$ ), and the composite end-point (HR 2.53 [95%CI 1.30–4.94],  $p = 0.006$ ) only in HFmrEF patients. Patients with abnormal nutritional status suffered double the crude number of recurrent HF-related hospitalizations (16.4 vs. 8.4 per 100 patients-years,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** The implementation of MNA-SF as a routine screening tool allowed the detection of abnormal nutritional status in almost one out of five ambulatory HF patients. Nutritional status assessed

\* Corresponding author. Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain.

E-mail address: [clara.joaquim@gmail.com](mailto:clara.joaquim@gmail.com) (C. Joaquín).

<sup>1</sup> Both authors contributed equally to this work.

by the MNA-SF was an independent predictor of all-cause death and the composite end-point of all-cause death or HF-related hospitalization in outpatients with HFmrEF. Furthermore, abnormal nutritional status was significantly related to recurrent hospitalizations across the HF spectrum.

© 2020 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

## Introduction

Heart failure (HF) has been traditionally divided into 2 broad categories. HF with reduced ejection fraction (HFrEF) has received most of the attention, and most therapies are targeted at this group. In this circumstance, the primary disturbance is the impairment in the ventricle's contractile performance or so-called systolic HF. Most of the data about cardiac cachexia relate to this population. In general terms, patients with HFrEF have traditionally been younger in age, often having developed HF following myocardial infarction or due to dilated cardiomyopathy. On the other hand, HF with preserved ejection fraction (HFpEF) has been receiving a growing interest in the last decade. Here the primary disorder seems to share impaired ventricular relaxation –previously called diastolic HF–, arterial stiffness and inflammation, together with comorbidities such as obesity and renal failure. HFpEF generally affects an older population of patients, typically with longstanding hypertension, who frequently have several comorbidities that may also affect their nutritional status. The definition of HF with preserved ejection fraction (HFpEF) varies widely in registries and in randomized controlled trials and hence there is a grey area of patients with LVEF ranging from 40% to 49% who have hardly been studied [1]. For this reason, the last 2016 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic HF included this new mid-range group in the classification of HF in order to stimulate research in this subpopulation of patients [2]. Some studies have shown that patients with HF and mid-range LVEF (HFmrEF) have a baseline profile in-between those of HFrEF and HFpEF, with some characteristics closer to HFrEF (predominant ischemic aetiology) and others closer to HFpEF (higher prevalence of women and elderly patients). Moreover, differences in outcomes have also been described between these groups.

Nutritional status is an important prognostic factor in patients with heart failure (HF). Malnutrition, independently of the definition used, has been shown to carry a poorer prognosis above and beyond body mass index in such patients, although its prognostic value in patients with mid-range left ventricular ejection fraction (HFmrEF) is not elucidated [3–6]. Moreover, there is little distinction made in studies assessing nutritional status between HFrEF and HFpEF, and there are no studies that compare the impact of nutritional status on prognosis depending on LVEF. On the other hand, in order to be able to detect patients at nutritional risk who require a more thorough nutritional assessment, systematic nutritional screening would be essential for all HF patients. In a pilot study we observed that the Mini Nutritional Assessment Short Form tool (MNA-SF) was the best approach for the screening of nutritional status in HF outpatients compared with other tools such as the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) or the Malnutrition Screening Tool (MST) [6]. Only one previous study has evaluated whether MNA-SF results are related to prognosis in HF patients, although it only included elderly patients with HFrEF [7].

The purpose of the current study was to determine if malnutrition screened by the MNA-SF has a prognostic significance for patients with HF treated in an outpatient clinic and also if the impact of malnutrition differs depending on the left ventricular ejection fraction.

## Methods

### Study design

This was a prospective study that included all subjects who attended an outpatient HF clinic at a university hospital from October 2016 to November 2017. All patients had an established diagnosis of HF, according to European Society of Cardiology guidelines [2]. The criteria for a referral to the HF unit have been described previously [8,9]. Demographic and clinical data were prospectively collected at enrollment. Patients were followed-up until November 2018. The primary endpoint was all-cause mortality. Secondary end-points were the number of recurrent HF-related hospitalizations and the composite end-point of all-cause death or HF-related hospitalization. The study was approved by the local Ethics Committee, and informed consent was obtained from each patient. The investigation conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

### Nutritional screening

The MNA-SF screening tool was introduced in our institution in October 2016 in the global nurse evaluation of HF patients [10]. All subjects were evaluated at baseline. The data to complete the test were obtained from a physical exam and a personal interview conducted by a trained nurse. When a patient was identified by the MNA-SF as malnourished (score 0–7) or at risk of malnutrition (score 8–11), dietary advice was given by the nurse.

Those patients with malnutrition and at risk of malnutrition were merged and considered as having abnormal nutritional status for statistical analysis.

### Statistical analysis

Categorical variables are expressed as frequencies and percentages. Continuous variables are expressed as the mean  $\pm$  standard deviation or the median and 25th–75th percentiles. The normality of a distribution was assessed by normal Q–Q plots. Statistical differences between groups were assessed with the chi-square test and Fischer exact tests for categorical variables, and with student t tests or Kruskal–Wallis test for continuous variables. To assess the prognostic significance of the nutritional screening tool, we created two separate multivariable Cox regression models (backward stepwise), with all-cause death and the composite end-point as the dependent variables and the nutritional status (normal vs. abnormal as previously defined) as the independent variable of interest. Variables that showed statistical significance in the univariate analyses were also included in the model as covariates, together with some clinically relevant variables (gender, LVEF, BMI, diabetes). Survival and event-free survival curves were plotted based on the three MNA-SF categories. Recurrent HF-related hospitalizations were analyzed as crude incidence rates (expressed as number of hospitalizations per 100 patients-years) and also by binomial negative regression (univariable and multivariable) expressed as incidence rate ratios (IRR);

**Table 1**  
Demographic and clinical characteristics of patients.

Characteristics	Total N = 555	Dead N = 99	Alive N = 456	P value
Age (y)	69 ± 11.5	76.2 ± 9.7	67.9 ± 11.4	<0.001
Male (%)	70.5	66.2	71.1	0.51
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.2 ± 4.7	27.5 ± 4.5	28.3 ± 4.7	0.08
NYHA Classification (%)				<0.001
I	6.1	0	7	
II	82.5	64.8	85.1	
III	11.4	35.2	7.9	
LVEF (%)	44.6 ± 13.2	45.0 ± 14.3	44.6 ± 13	0.79
LVEF category (%)				0.80
HFREF	35.3	36.6	37.4	
HFmrEF	27.4	28.2	27.3	
HFpEF	37.3	35.2	35.3	
Duration of disease (years)	4.8 (1.8–9.3)	6.5 (2.8–11.9)	4.2 (1.5–8.3)	0.001
Aetiology (%)				0.11
Ischemic	42.7	54.1	42.6	
Dilated CM	18.6	11.2	21.3	
Valvular disease	9.4	13.3	9	
Hypertensive CM	9	12.2	8.8	
Other	19.4	9.2	18.3	
Hypertension (%)	66.3	75.8	64.3	0.03
Diabetes mellitus (%)	43.3	49.5	42.3	0.19
MNA-SF (%)				0.006
Normal	81.4	72.7	83.3	
At risk of MN	15.9	20.2	14.9	
MN	2.7	7.1	1.8	
Treatments follow-up (%)				
ACEI or ARB	83.2	65.7	87.1	<0.0001
Betablockers	94.4	86.9	96.1	<0.0001
MRA	72.6	67.7	73.7	0.22
Sacubitril-Valsartan	19.3	7.1	21.9	0.001
Loop diuretics	90.3	93.9	89.5	0.17
Digoxin	27.9	31.3	27.2	0.41
Ivabradine	29.2	28.3	29.4	0.83
CRT	19	19.2	17.8	0.74
ICD	23.8	14.1	25.9	0.01

Categorical values are expressed as the percentage (%) of patients; continuous values are expressed as the mean ± SD or the median (25th–75th percentiles), as indicated. ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin II receptor blocker; BMI = body mass index; CM: cardiomyopathy; CRT: cardiac resynchronization therapy; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFREF = heart failure with reduced ejection fraction; ICD: implantable cardiac defibrillator; LVEF: left ventricular ejection fraction; MRA: mineralocorticoid receptor antagonist; MNA-SF = Mini Nutritional Assessment short form; MN = Malnutrition.

for the later analyses out-of-hospital death due to HF was considered as an additional event.

Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics 24.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL). A two-sided p-value <0.05 was considered significant.

**Table 2**

Cox regression analysis results for all-cause mortality and the composite end-point of all-cause death or heart failure related hospitalization.

	All-cause death						Composite end-point all-cause death or HF hospitalization					
	Univariable			Multivariable			Univariable			Multivariable		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
Age	1.08	1.06–1.10	<0.001	1.07	1.05–1.09	<0.001	1.05	1.04–1.07	<0.001	1.04	1.02–1.06	<0.001
Sex	1.13	0.74–1.72	0.57	–	–	–	0.99	0.76–1.36	0.96	–	–	–
BMI	0.96	0.92–1.01	0.09	–	–	–	0.99	0.96–1.02	0.59	–	–	–
NYHA class	3.89	2.55–5.92	<0.001	3.05	1.97–4.71	<0.001	3.11	2.24–4.31	<0.001	2.34	1.65–3.32	<0.001
LVEF	1.00	0.99–1.02	0.87	–	–	–	1.00	0.99–1.01	0.50	–	–	–
Ischemic aetiology	1.56	1.05–2.31	0.03	–	–	–	1.52	1.14–2.04	0.005	1.36	1.01–1.83	0.04
Diabetes	1.31	0.89–1.95	0.18	–	–	–	1.56	1.16–2.08	0.003	1.37	1.02–1.84	0.04
Hypertension	1.61	1.02–2.56	0.04	–	–	–	1.60	1.14–2.24	0.007	–	–	–
Duration of disease <sup>a</sup>	1.35	1.11–1.63	0.002	–	–	–	1.49	1.28–1.72	<0.001	1.28	1.10–1.49	0.001
MNA-SF (MN or risk of MN)	1.73	1.11–2.69	0.02	–	–	–	1.52	1.17–1.98	0.002	–	–	–

BMI = body mass index; HF = heart failure; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; MNA-SF = Mini Nutritional Assessment short form; MN = Malnutrition.

<sup>a</sup> Log-transformed.

## Results

### Nutritional screening and outcomes in the whole cohort

We prospectively enrolled 555 consecutive ambulatory patients with HF. Table 1 shows baseline demographic and clinical data for the total population studied. Briefly, patients had a mean age of 69 ± 11.5 years and were predominantly male in New York Heart Association (NYHA) functional class II, the main HF aetiology was ischemic, and they were treated according to the contemporary guidelines. During a mean follow-up of 23.8 ± 6.6 months, 99 patients died (17.8%) and 74 were hospitalized due to HF (13.3%), with a total of 108 hospitalizations. The secondary composite end-point of all-cause death or HF-related hospitalization occurred in 181 patients (32.6%).

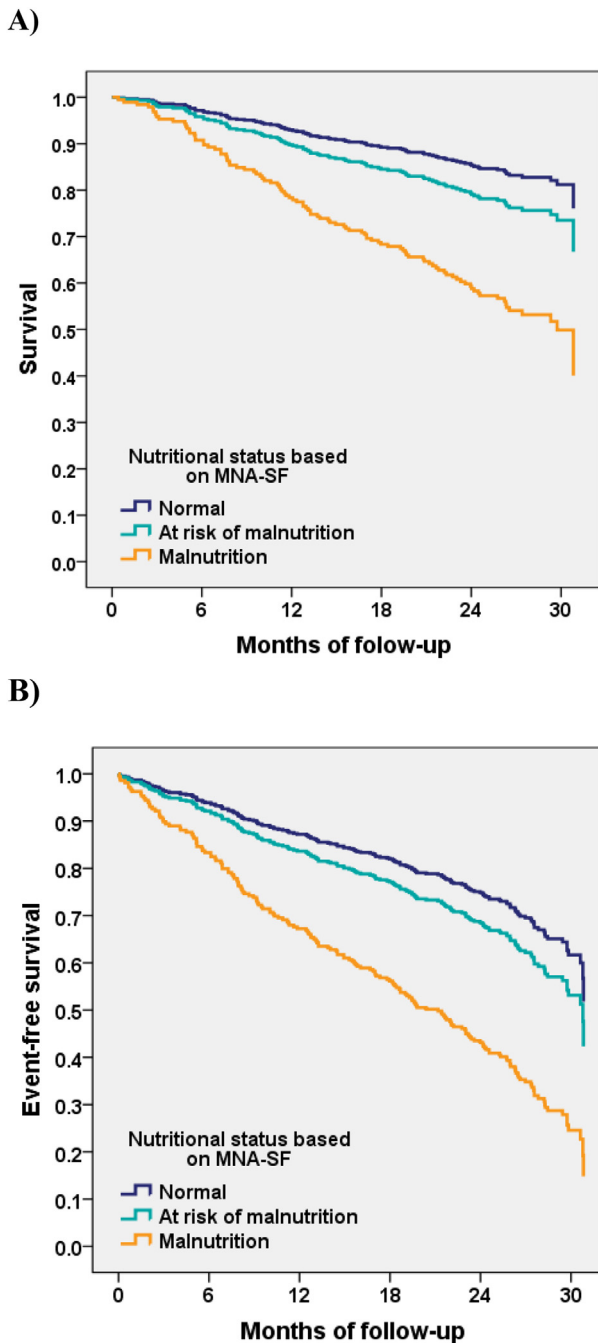
Abnormal nutritional status (malnutrition or nutritional risk) was identified in 103 patients (18.6%) with the MNA-SF, administered at study entry. When we analyzed the whole cohort, abnormal nutrition status identified by the MNA-SF was related to a poorer prognosis in the univariate analysis, both for all-cause death (HR 1.76 [95% CI 1.11–2.69], p = 0.02) and the composite end-point of all-cause death or HF-related hospitalization (HR 1.51 [95% CI 1.08–2.13], p = 0.02) (Table 2). Figure 1 shows survival curves (A) and event-free survival curves for the composite end-point (B), according to the three MNA-SF categories.

Nevertheless, in the multivariate analyses, which included age, sex, NYHA functional class, BMI, ischemic aetiology, diabetes, hypertension, HF duration and LVEF, abnormal nutritional status did not remain in the model for the primary endpoint, nor for the secondary composite end-point of all-cause death or HF-related hospitalization (Table 2).

Patients with abnormal nutritional status suffered double the crude number of recurrent HF-related hospitalizations (16.4 vs. 8.4 per 100 patients-years; p < 0.001) (Fig. 2). The binomial negative regression analysis showed an IRR of 1.76 (95%CI 1.13–2.73), p = 0.01. However, the statistical significance was not maintained in the multivariable analysis.

### Nutritional screening and outcomes in patients according to left ventricle ejection fraction category

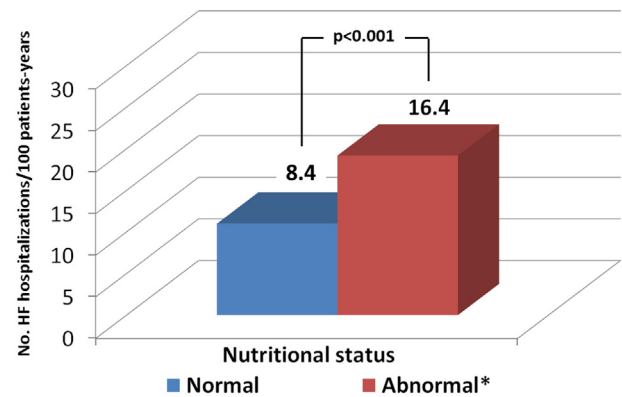
Table 3 shows baseline demographic and clinical data of patients according to left ventricle ejection fraction category. Apart from LVEF, the only significant differences between groups were in gender, BMI and the several treatments applied. Patients with HFpEF had a significantly higher BMI than patients with HFREF



**Fig. 1.** Survival and event-free survival curves in the whole cohort based on the score obtained in the MNA-SF questionnaire. MNA-SF score  $\geq 12$ : normal nutrition; 8–11 at risk of malnutrition;  $\leq 7$  malnutrition. A) Survival curves for all-cause death; B) Event-free survival for the composite end-point of all-cause death or heart failure related hospitalization.

( $28.8 \pm 5$  vs.  $27.5 \pm 4.6$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0.023$ ). However, no differences in BMI were found between subjects with HFmrEF and those with HFpEF or HFrfEF. A higher proportion of patients with HFpEF had abnormal nutritional status (23%) than patients with HFmrEF (16.4%) or HFrfEF (15.9%), showing a trend towards significance ( $p = 0.07$ ). Among HFmrEF subjects, a lower proportion of patients in NYHA functional class III was observed compared with the other two groups, although differences were not significant.

Regarding prognosis, in the univariate analysis, abnormal nutritional status was only significantly associated with all-cause



**Fig. 2.** Crude incidence (per 100 person-years) of recurrent heart failure related hospitalizations relative to the nutritional status. \*Abnormal nutritional status means malnutrition or at risk of malnutrition.

**Table 3**

Demographic and clinical characteristics of patients according to left ventricle ejection fraction category.

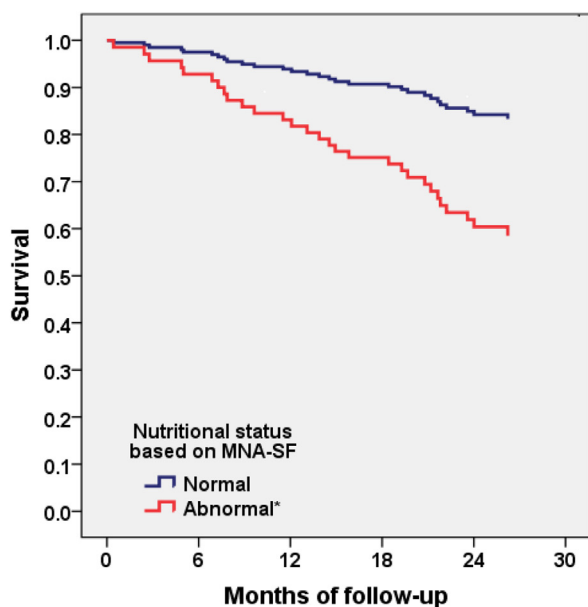
Characteristics	HFrfEF N = 207	HFmrEF N = 152	HFpEF N = 196	P value
Age (y)	68.6 $\pm$ 10.7	68.8 $\pm$ 11.7	69.4 $\pm$ 12.2	0.80
Male (%)	84	72.3	54.5	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.5 $\pm$ 4.6	28.3 $\pm$ 4.4	28.8 $\pm$ 5	0.03
NYHA Classification (%)				0.91
I	4.3	5.9	8.1	
II	84.5	86.1	77.5	
III	11.1	7.8	14.2	
LVEF (%)	31.2 $\pm$ 5.2	44.2 $\pm$ 2.8	59.7 $\pm$ 7.2	<0.001
Duration of disease (years)	4.8 (1.9–9.3)	4.2 (1.7–9.8)	4.2 (2.1–7.7)	0.65
Ischemic aetiology (%)	56.5	49.3	23	<0.001
Diabetes mellitus (%)	41.1	46.7	43.9	0.56
Hypertension (%)	64.7	69.7	65.3	0.57
MNA-SF (%)				0.07
Normal	84.1	83.6	77	
At risk of MN	14	13.8	19.3	
MN	1.9	2.6	3.5	
Treatments follow-up (%)				
ACEI/ARB	87.4	87.5	75.5	0.002
Beta-blockers	98.6	96.1	88.8	<0.001
Sacubitril-Valsartan	43.5	10.5	0.5	<0.001
Loop diuretics	94.2	90.8	85.7	0.004
Digoxin	35.7	25	21.9	0.002
MRA	88.4	69.7	58.2	<0.001
Ivabradine	36.7	30.3	20.4	<0.001
CRT	24.2	17.8	11.7	0.001
ICD	38.2	19.7	11.7	<0.001
Mean follow-up (months)	23.7 $\pm$ 6.5	23.5 $\pm$ 6.8	24.1 $\pm$ 6.5	0.61
Death (%)	16.9	19.1	17.9	0.80

Categorical values are expressed as the percentage (%) of patients; continuous values are expressed as the mean  $\pm$  SD or the median (25th–75th percentiles), as indicated. ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin II receptor blocker; BMI = body mass index; LVEF: left ventricular ejection fraction; CRT: cardiac resynchronization therapy; HFrfEF = heart failure with reduced ejection fraction; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; ICD: implantable cardiac defibrillator; MNA-SF = Mini Nutritional Assessment short form; MN = Malnutrition; MRA: mineralcorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

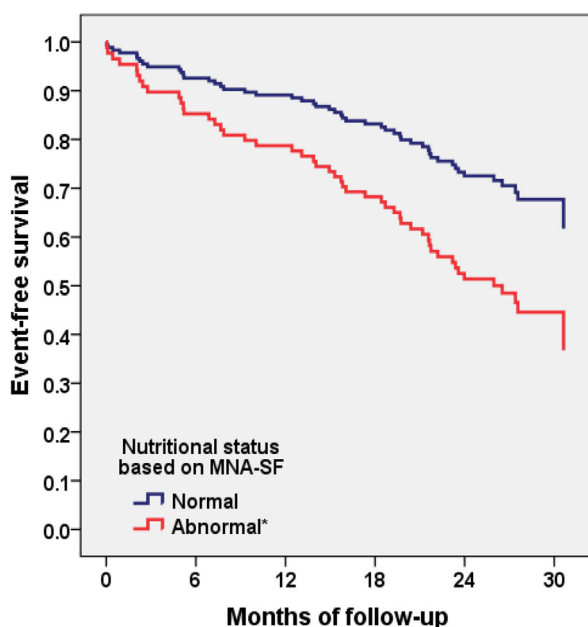
death and the composite end-point in HFmrEF patients: all-cause death HR 2.94 (95%CI: 1.36–6.31),  $p = 0.006$ ; composite end-point HR 2.07 (95%CI: 1.10–3.93),  $p = 0.03$ . Figure 3 shows survival curves (A) and event-free survival curves for the composite end-point (B) in HFmrEF patients based on normal vs. abnormal nutritional status. Indeed, nutritional status remained statistically



A)



B)



**Fig. 3.** Survival and event-free survival curves in HFmrEF patients based on the score obtained in the MNA-SF questionnaire. MNA-SF score  $\geq 12$ : normal nutrition;  $\leq 7$ : abnormal nutritional status. A) Survival curves for all-cause death; B) Event-free survival for the composite end-point of all-cause death or heart failure related hospitalization.

significant for both end-points in the multivariable analyses: all-cause death HR 3.32 (95%CI 1.47–7.52),  $p = 0.004$ ; composite end-point HR 2.53 (95%CI 1.30–4.94),  $p = 0.006$  (Table 4).

Focusing on this category of HFmrEF patients, abnormal nutritional status was also associated with more than double the crude number of recurrent HF-related hospitalizations (17.8 vs. 7.9 per 100 patients-years, Fig. 4). The binomial negative regression analysis confirmed a doubled risk with a trend to statistical significance (IRR of 2.12 [95%CI 0.90–4.97],  $p = 0.09$ ), probably due to the limited size sample and number of events.

## Discussion

In the present study we found that nutritional status screened by the MNA-SF was an independent predictor of survival and of the composite end-point of all-cause death or HF-related hospitalization in patients with HFmrEF that attended our outpatient clinic. Furthermore, abnormal nutritional status identified by MNA-SF was significantly related to recurrent hospitalizations across the HF spectrum.

To the best of our knowledge this is the first study that compares whether nutritional status and its impact differs depending on LVEF and also the first that explores nutritional status in relation to prognostic significance in HFmrEF patients. Several studies have demonstrated that nutritional status is an important prognostic factor in patients with HF, although most of the data relate to HFpEF [3–7]. Only one study focused on patients with HFpEF, which showed that nutritional screening using the Geriatric nutritional risk index (GNRI) at discharge was helpful to predict the long-term prognosis of elderly HFpEF patients [11]. Our group previously described that malnutrition assessed by MNA [6] and using other definitions [4] is a good predictor of outcomes among patients that attended the HF outpatient clinic. Similar results were found by Bonilla-Palomas [12]. Nevertheless, due to the burden of care that currently exists in ambulatory patient HF units, it is pertinent in our view to establish a rapid, simple and reliable screening test, such as the MNA-SF, which could be used in daily clinical practice by HF nurses in order to detect patients at nutritional risk who require a more thorough nutritional assessment. In a previous study we demonstrated that the MNA-SF was the best screening tool in ambulatory HF patients over other screening tests [6]. Next, the implementation of the MNA-SF as a routine screening tool in our multidisciplinary HF unit allowed us to detect malnutrition and risk of malnutrition in almost one out of every five ambulatory patients.

In the present study, abnormal nutritional status screened by the MNA-SF was a good predictor of mortality in HFmrEF, although these findings could not be demonstrated in patients with HFpEF or with HFpEF in the multivariable analysis. These results suggest that nutritional status may exert a more powerful effect on prognosis in the HFmrEF group, despite HFpEF patients were the ones with the highest rate of abnormal nutritional status. One explanation could be that comorbidities and frailty, which have been described as more frequent in HFpEF [13], could introduce bias into the effect of malnutrition on hospitalization and mortality in this group. On the other hand, a lower proportion of patients in NYHA functional class III was observed among our HFmrEF subjects in relation to HFpEF (7.8% vs. 14.2%), as has been described in other studies [1]. In this sense, NYHA functional class could also have exerted a potent effect on mortality in the HFpEF subjects so that it could have minimized the effect of malnutrition on this subgroup of patients. Besides, patients with HFmrEF have a less severe cardiac involvement than those with HFpEF, so conditions such as malnutrition may play a more important prognostic role in the HFmrEF patients. Differences between our results and those found in other studies regarding prognostic significance of malnutrition in HFpEF and HFmrEF could

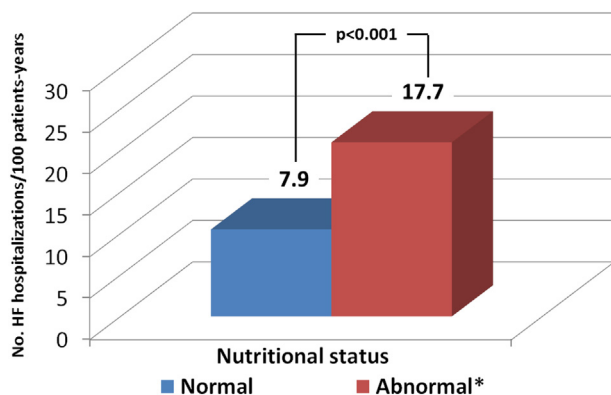


**Table 4**  
Cox regression analysis results for all-cause mortality and the composite end-point of all-cause death or heart failure related hospitalization in the subgroup of HFmrEF patients.

	All-cause mortality						Composite end-point all-cause death or HF hospitalization					
	Univariable			Multivariable			Univariable			Multivariable		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
Age	1.07	1.03–1.12	0.001	1.07	1.03–1.12	0.002	1.06	1.03–1.09	<0.001	1.06	1.03–1.10	<0.001
Sex	0.84	0.36–1.97	0.69	–	–	–	1.05	0.56–1.96	0.88	–	–	–
BMI	0.94	0.86–1.03	0.17	–	–	–	0.99	0.93–1.06	0.79	–	–	–
NYHA class	4.03	1.67–9.73	0.002	6.35	2.34–17.3	<0.001	4.71	2.40–9.25	<0.001	6.68	3.17–14.1	<0.001
Ischemic aetiology	1.51	0.72–3.17	0.27	–	–	–	1.69	0.95–3.00	0.08	–	–	–
Diabetes	0.94	0.45–1.95	0.87	–	–	–	1.65	0.94–2.91	0.08	–	–	–
Hypertension	1.66	0.68–4.08	0.27	–	–	–	2.30	1.08–4.92	0.03	–	–	–
Duration of disease <sup>a</sup>	1.62	1.12–2.36	0.01	–	–	–	1.64	1.23–2.20	0.001	–	–	–
MNA-SF (MN or risk of MN)	2.94	1.36–6.31	0.006	3.32	1.47–7.52	0.004	2.07	1.10–3.93	0.03	2.53	1.30–4.94	0.006

BMI = body mass index; HF = heart failure; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; MNA-SF = Mini Nutritional Assessment short form; MN = Malnutrition.

<sup>a</sup> Log-transformed.



**Fig. 4.** Crude incidence (per 100 person-years) of recurrent heart failure related hospitalizations in HFmrEF patients relative to the nutritional status. \*Abnormal nutritional status means malnutrition or at risk of malnutrition.

be explained by other reasons. The only previous study that evaluated results of the MNA-SF in relation to prognosis in HF found that the MNA-SF results were associated with 12-month survival and hospitalization [7]. However, this study only included elderly patients with HFmrEF and the results were non-adjusted for other clinically relevant confounding variables as is the case for our population. Therefore, the results are not comparable to those in our study. On the other hand, in our study, dietary advice was given by HF-unit nurses at baseline for all patients identified by the MNA-SF as malnourished or at risk of malnutrition, whereas in most of the previous published studies that analyzed the impact of malnutrition on HF-patients regarding mortality, no nutritional intervention was performed [3–5,7]. Therefore, dietary advice could have played a role in modifying prognosis in our population. Nevertheless, this nutritional intervention was not intense enough to improve survival, especially in patients with HFmrEF, and also because apart from mortality, patients with abnormal nutritional status suffered double the crude number of recurrent HF-related hospitalizations. Other authors have also observed that malnutrition is associated with higher risk of hospitalization in HF patients [14]. This fact must be taken into account, since recurrent hospitalizations can worsen patients' quality of life and increase healthcare costs. None of our patients received oral nutritional supplements, as in Spain outpatients with HF-related malnutrition, often cannot receive enteral nutrition because they do not meet the current funding requirements of the National Health System. In this

sense, one recent multi-centre, randomized, controlled trial in hospitalized HF patients demonstrated that intensive nutritional intervention in malnourished subjects, which included dietary optimization and treatment with oral nutritional supplements if deemed necessary, reduced the risk of all-cause mortality and the readmission rate due to HF worsening when compared to patients receiving conventional management [15]. Moreover, in another multi-centre, randomized study conducted in elderly malnourished hospitalized patients, which included 25% of HF subjects, a high-protein oral nutritional supplement compared with placebo decreased mortality and improved indices of nutritional status during the 90-day observation period [16]. These results, together with those of our study, highlight the need to identify and act on malnutrition in HF patients, and that nutritional support should be much more proactive and early in the disease process in HF patients with malnutrition or at risk of malnutrition, especially in those with HFmrEF, since malnutrition seems to have a more potent effect on mortality in this group.

Mortality has remained unacceptably high among HF patients who receive evidence-based medical therapy for HF. Additional therapeutic alternatives that are safe and practical, such as medical nutrition therapy in ambulatory patients, could play an important role in improving prognosis in these patients. Nonetheless, future research should be performed to confirm the links between different nutritional interventions and prognosis in HF according to ejection fraction status.

Finally, as far as we know, there are no studies comparing the prevalence of nutritional status depending on LVEF category. Our patients with HFpEF, despite presenting a higher BMI than those with HFmrEF, showed a higher rate of abnormal nutritional status. This finding supports the fact that BMI is not a good parameter to assess nutritional status in HF subjects. It has been suggested that HFpEF is the result of several comorbidities, which induce a systemic proinflammatory state, and generally affects an older patient population, two conditions that are classically linked to malnutrition [13,17]. Therefore, patients with HFpEF are probably at higher nutritional risk than those with HFmrEF or HFpEF. On the other hand, our HFpEF patients were treated less frequently with ACEI or  $\beta$ -blockers, as happens in other studies [18]. Anker et al., observed that the use of enalapril prevented weight loss in patients with HF [19]. Furthermore, the use of  $\beta$ -blockers has been associated with a weight and lean mass increase and a decrease in hypermetabolism of HF patients [20,21]. It is possible that differences in treatment between LVEF groups could have influenced nutritional status.

There were several limitations in our study. Firstly, nutritional evaluations for prognostic purposes were used only at study entry; therefore, data on eventual changes in nutritional status that could have happened during the study period were not taken into account. Secondly, dietary advice given by the nurse in patients with malnutrition or at risk of malnutrition could have minimized the effect of abnormal nutritional status on outcomes. Thirdly, the follow-up periods were only moderately long; therefore, further study is required for long-term observations.

## Conclusions

The implementation of the MNA-SF as a routine screening tool in our multidisciplinary HF unit allowed the detection of malnutrition and risk of malnutrition in almost one out of five ambulatory patients, with the group with HFpEF presenting the highest rate of abnormal nutritional status. Furthermore, nutritional status assessed with the MNA-SF was an independent predictor of all-cause mortality and the composite end-point of all-cause death or HF-related hospitalization in outpatients with HFmrEF. Abnormal nutritional status was also significantly related to recurrent hospitalizations. These results underline the importance of a multidisciplinary approach to HF outpatients, which should include systematic nutritional screening. Future research is needed to demonstrate the links between nutritional interventions and improvements in prognosis and HF hospitalizations in HF outpatients.

## Funding sources

This work was supported by grants from the Generalitat de Catalunya (SGR 2014, CERCA Programme and PERIS Programme, Departament de Salut SLT002/16/00209), Red de Terapia Celular - TerCel (RD16/0011/0006), and CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403), as part of the Plan Nacional de I + D + I, and it was cofunded by ISCIII-Sudirección General de Evaluación, the Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), and the "La Caixa" Banking Foundation. This work was developed within the Advance-Cat project, with the support of ACCIÓ (Catalonia Trade & Investment; Generalitat de Catalunya), under the Catalanian European Regional Development Fund (ERDF) operational program, 2014–2020.

## References

- [1] Farré N, Lupon J, Roig E, Gonzalez-Costello J, Vila J, Perez S, et al. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open* 2017;7(12): e018719.
- [2] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al., ESC Scientific Document Group. 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;37:2129–200.
- [3] Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Anguita-Sánchez MP, Castillo-Domínguez JC, García-Fuertes D, Crespin-Crespin M, et al. Impact of malnutrition on long-term mortality in hospitalized patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(9):752–8.
- [4] Gastelurrutia P, Lupón J, de Antonio M, Zamora E, Domingo M, Urrutia A, et al. Body mass index, body fat, and nutritional status of patients with heart failure: the PLICA study. *Clin Nutr* 2015;34(6):1233–8.
- [5] Gastelurrutia P, Lupón J, Domingo M, Ribas N, Noguero M, Martínez C, et al. Usefulness of body mass index to characterize nutritional status in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2011;108:1166–70.
- [6] 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* 2019;38(6): 2740–6.
- [7] Sargento L, Satendra M, Almeida I, Sousa C, Gomes S, Salazar F, et al. Nutritional status of geriatric outpatients with systolic heart failure and its prognostic value regarding death or hospitalization, biomarkers and quality of life. *J Nutr Health Aging* 2013;4(4):300–4.
- [8] Zamora E, Lupón J, Vila J, Urrutia A, de Antonio M, Sanz H, et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the modification of diet in renal disease study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and cockcroft-gault formulas. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(19): 1709–15.
- [9] Gastelurrutia P, Lupón J, de Antonio M, Urrutia A, Díez C, Coll R, et al. Statins in heart failure: the paradox between large randomized clinical trials and real life. *Mayo Clin Proc* 2012;87(6):555–60.
- [10] Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol: Biol Sci Med Sci* 2001;56(6): M366–72.
- [11] Nishi I, Seo Y, Hamada-Harimura Y, Yamamoto M, Ishizu T, Sugano A, et al. Ibaraki Cardiovascular Assessment Study-Heart Failure Investigators. Geriatric nutritional risk index predicts all-cause deaths in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2019;6(2):396–405.
- [12] Bonilla Palomas JL, Gámez López AL, Moreno Conde M, López Ibáñez MC, Castellano García P, Ráez Ruiz CJ, et al. Impact of malnutrition on long-term mortality in outpatients with chronic heart failure. *Nutr Hosp* 2017; Nov 14;34(5):1382–9.
- [13] Gastelurrutia P, Lupón J, Moliner P, Yang X, Cediel G, de Antonio M, et al. Comorbidities, fragility, and quality of life in heart failure patients with midrange ejection fraction. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018;2(2): 176–85.
- [14] Narumi T, Arimoto T, Funayama A, Kadowaki S, Otaki Y, Nishiyama S, et al. The prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 2013;62(5):307–13.
- [15] Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Castillo-Domínguez JC, Moreno-Conde M4, López Ibáñez MC, Alhambra Expósito R, et al. Nutritional intervention in malnourished hospitalized patients with heart failure. *Arch Med Res* 2016 Oct;47(7):535–40.
- [16] Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, Luo M, Baggs GE, Nelson JL, et al., 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.
- [17] Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Pérez S, García-Lorda P, et al., PREDyCES researchers. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES Study. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1049–59.
- [18] Moliner P, Lupón J, Barallat J, de Antonio M, Domingo M, Núñez J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol* 2018;257:188–92.
- [19] Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361(9363):1077–83.
- [20] Anker S, Lechat P, Dargie H. Prevention and reversal of cachexia in patients with chronic heart failure by bisoprolol: results from the CIBIS-II study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):156–7.
- [21] Clark AL, Coats AJS, Krum H, Katus HA, Mohacs P, Salekin D, et al. Effect of beta-adrenergic blockade with carvedilol on cachexia in severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017 Aug;8(4):549–56.



### 4.3. Artículo 3

**Título:** Nutritional Status According to the GLIM Criteria in Patients with Chronic Heart Failure: Association with Prognosis

**Autores:** Clara Joaquín, Nuria Alonso, Josep Lupón, Paloma Gastelurrutia, Alejandra Pérez-Monstesdeoca, Mar Domingo, Elisabet Zamora, Guillem Socias, Analía Ramos, Antoni Bayes-Genís, Manel Puig-Domingo.

**Revista:** Nutrients. 2022 May 27;14(11):2244. Doi: 10.3390/nu14112244.



## Article

# Nutritional Status According to the GLIM Criteria in Patients with Chronic Heart Failure: Association with Prognosis

Clara Joaquín <sup>1,2,\*</sup>, Nuria Alonso <sup>1,2,†</sup>, Josep Lupón <sup>2,3,4,5</sup>, Paloma Gastelurrutia <sup>3,4</sup>,  
Alejandra Pérez-Monstesdeoca <sup>1</sup>, Mar Domingo <sup>5</sup>, Elisabet Zamora <sup>2,4,5</sup>, Guillem Socias <sup>1</sup>, Analía Ramos <sup>1,2</sup>,  
Antoni Bayes-Genis <sup>2,3,4,5,‡</sup> and Manel Puig-Domingo <sup>1,2,‡</sup>

<sup>1</sup> Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, 08916 Badalona, Spain; nalonso32416@yahoo.es (N.A.); alec148@gmail.com (A.P.-M.); guillemsociesr@gmail.com (G.S.); a Ramos.germanstrias@gencat.cat (A.R.); mpuigd@igtp.cat (M.P.-D.)

<sup>2</sup> Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, 08023 Barcelona, Spain; jlupon.germanstrias@gencat.cat (J.L.); ezamora.germanstrias@gencat.cat (E.Z.); abayesgenis@gmail.com (A.B.-G.)

<sup>3</sup> ICREC Research Program, Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, 08916 Barcelona, Spain; pgastelurrutia@gmail.com

<sup>4</sup> CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain

<sup>5</sup> Heart Failure Unit, Cardiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, 08916 Badalona, Spain; mdomingo.germanstrias@gencat.cat

\* Correspondence: clara.joaquim@gmail.com

† These authors contributed equally to this work.

‡ These authors contributed equally to this work.



**Citation:** Joaquín, C.; Alonso, N.; Lupón, J.; Gastelurrutia, P.; Pérez-Monstesdeoca, A.; Domingo, M.; Zamora, E.; Socias, G.; Ramos, A.; Bayes-Genis, A.; et al. Nutritional Status According to the GLIM Criteria in Patients with Chronic Heart Failure: Association with Prognosis. *Nutrients* **2022**, *14*, 2244. <https://doi.org/10.3390/nu14112244>

Academic Editors: Cristina Sanchez-Quesada and José J. Gaforio

Received: 12 April 2022

Accepted: 25 May 2022

Published: 27 May 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Background: The Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria were recently proposed to build a global consensus on the diagnostic criteria for malnutrition. This study aimed to evaluate the GLIM criteria for its prognostic significance in outpatients with heart failure (HF), and to compare them to a previous validated method, such as the Mini Nutritional Assessment (MNA). Methods: This was a post hoc observational analysis of a prospectively recruited cohort, which included 151 subjects that attended an outpatient HF clinic. At baseline, all patients completed the nutritional screening MNA short form and the nutritional assessment MNA. In a post hoc analysis, we evaluated the GLIM criteria at baseline. The outcomes were based on data from a five-year follow-up. The primary endpoint was all-cause mortality. Secondary endpoints were cardiovascular (CV) mortality and recurrent HF-related hospitalizations. We also investigated whether the GLIM criteria had better prognostic power than the MNA. Results: Abnormal nutritional status was identified in 19.8% of the patients with the GLIM criteria and in 25.1% with the MNA. In the multivariate analyses (age, sex, NYHA functional class, diabetes, and Barthel index), nutritional status assessed by the MNA, but not by the GLIM criteria, was an independent predictor of all-cause mortality, CV mortality, and recurrent HF-related hospitalizations during the five-year follow-up. Conclusions: Malnutrition assessed by MNA, but not by the GLIM criteria, was an independent predictor of all-cause mortality, CV mortality, and recurrent HF-related hospitalization in our cohort of outpatients with HF.

**Keywords:** MNA; GLIM criteria; heart failure; prognosis; CV mortality

## 1. Introduction

The reported prevalence of malnutrition in patients with heart failure (HF) varies widely among different studies (25–60%) depending on the method of nutritional assessment used, whether the patients were hospitalized, and the functional class of HF studied [1–3]. Regardless of the method of nutritional assessment applied, many studies showed that malnutrition was an independent predictor of mortality [4–6]. In order to standardize the diagnosis of malnutrition, the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) recently developed and reported new universal criteria to diagnose malnutrition

in adults based on a two-step model for risk screening and diagnostic assessment [7]. For patients considered to be at risk of malnutrition according to nutritional screening, the GLIM criteria recommend performing a nutritional assessment that includes phenotypic information (unintentional weight loss, low body mass index (BMI), and reduced muscle mass) as well as etiologic criteria (reduced food intake or assimilation, and disease burden). To diagnose malnutrition, at least one phenotypic criterion and one etiologic criterion should be present. In addition, the GLIM criteria also grade the severity of malnutrition as stage 1 (moderate malnutrition) or stage 2 (severe malnutrition). Because the GLIM criteria consensus has recently been proposed, it is important to validate them in various populations, including patients with HF, and to determine their capacity to predict adverse clinical outcomes. Recently, malnutrition defined according to the GLIM criteria was reported to be a predictor of both low physical function and mortality in hospitalized patients with cardiovascular disease [8]. To our knowledge, there are no studies that evaluate the GLIM criteria in relation to prognostic significance in HF outpatients.

In a previous pilot study, we compared two established and validated nutritional assessment tools (Mini Nutritional Assessment [MNA] vs. Subjective Global Assessment [SGA]) in terms of prognostic significance in ambulatory subjects with HF. In that study, we observed that malnutrition assessed with the MNA, but not the SGA, was an independent predictor of mortality at two years in outpatients with HF, and also had implications in QoL and physical disability [9].

The purpose of the current study was to assess the prognostic significance and predictive capacity of malnutrition identified with the GLIM criteria for overall mortality, cardiovascular mortality, and recurrent HF-related hospitalizations in outpatients with HF. We also evaluated whether the GLIM criteria had better prognostic power than the MNA.

## 2. Methods

### 2.1. Study Design

This is a post hoc analysis from an observational prospective cohort study comprising a sample of 151 subjects that attended an outpatient HF clinic at a university hospital from June to December 2013. In a previous study, a sample size of 149 subjects was calculated to detect a statistical difference over 13% in the prevalence of malnutrition or risk of malnutrition between MNA and SGA in a cohort of HF patients, estimating a proportion of 20%. Furthermore, an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in two-sided tests were accepted.

All patients had an established diagnosis of HF, according to the European Society of Cardiology guidelines [10]. The criteria for a referral from clinical practice to the HF unit have been described previously [11,12]. We excluded patients with cancer, acquired immune deficiency syndrome (AIDS), liver cirrhosis, and chronic renal failure that required hemodialysis (see study flowchart in Supplementary Figure S1). Demographic and clinical data were prospectively collected at enrollment. Patients were followed for 5 years.

The primary endpoint was all-cause mortality at 5 years. Secondary endpoints were the number of recurrent HF-related hospitalizations and cardiovascular-related mortality. Death was considered to be cardiovascular-related when it was caused by any of the following: HF (decompensated HF or treatment-resistant HF, in the absence of another cause); sudden death (unexpected death, witnessed or not, of a previously stable patient with no evidence of worsening HF or any other cause of death); acute myocardial infarction (death directly related to acute myocardial infarction, whether due to mechanic, hemodynamic, or arrhythmic complications); stroke (associated with recent acute neurologic deficit); procedure (post-diagnostic or post-therapeutic death); or other cardiovascular causes (e.g., rupture of an aneurysm, peripheral ischemia, or aortic dissection). Fatal events among patients with HF were identified from records maintained by the clinic, hospital wards, the emergency room, general practitioners, or by contacting the patient's relatives. Furthermore, data were verified by comparing them to information in the Catalan and Spanish Health Systems' databases. Adjudication of events was performed, individually, by



two of the authors. This study was approved by the local Ethics Committee, and informed consent was obtained from each patient at enrolment for future general research regarding HF. The investigation conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

## 2.2. Nutritional Screening and Assessment

Nutritional status was screened at baseline with the Spanish version of the MNA short form (MNA-SF) [13], and also evaluated in all subjects by MNA questionnaire [14]. The MNA form was provided by Société des Produits Nestlé SA 1994, Revision 2009, Vevey, Switzerland, Trademark Owners, which holds the copyright (<http://www.mna-elderly.com/>, accessed on 18 November 2021). The data used to complete the tests were obtained by a physical exam and a personal interview conducted by a trained nutritionist. In this post hoc analysis, we evaluated the GLIM criteria on data collected at baseline. For the first stage of these criteria, which involve nutritional screening, we used the MNA-SF. The second step involved diagnosis of malnutrition based on three phenotypic and two etiologic components. The phenotypic components are: (i) non-volitional weight loss >5% within the past 6 months or >10% beyond 6 months; (ii) BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup> for age <70 years or <20 kg/m<sup>2</sup> for age ≥70 years; and (iii) reduced muscle mass. The GLIM criteria suggest that a reduced muscle mass should be diagnosed based on a body composition assessment (e.g., bioelectrical impedance analysis, computed tomography, or dual-energy X-ray absorptiometry). However, standard anthropometric measurements, such as arm muscle circumference (AMC), are also acceptable in the clinical setting. To assess reduced muscle mass, we used arm muscle circumference (AMC) and hand grip strength as a supportive measure. AMC was calculated by the following formula: AMC (cm) = arm circumference (cm) – [0.314 × triceps skinfold (mm)]. Measurement of triceps skinfold was performed in triplicate by the same investigator using a Holtain constant pressure caliper (Holtain Limited, Crymch, UK) on the dominant arm. The mean of the three measures was calculated for the analyses. We considered that a patient had a reduced muscle mass when the AMC value was lower than the fifth percentile (p5) for each age and sex group of the reference population [15]. Hand grip strength was measured three times bilaterally with the Jamar<sup>®</sup> dynamometer (in the second handle position). For this test, the individual was positioned with the shoulder adducted to zero degrees of rotation, the elbow flexed to 90 degrees, and the wrist in the neutral position. The average of the three measurements was used for the analyses [16]. Values under the fifth percentile of the Spanish normative reference data were considered as reduced muscle strength [17]. The etiologic components of the GLIM criteria are: (iv) reduced food intake (<50% of energy requirements during >1 week or any reduction for >2 weeks) or assimilation and (v) inflammatory status. Reduced food intake was evaluated at baseline using quartiles by a dietitian and food assimilation per clinical record. Chronic disease-related inflammation was identified as a C Reactive Protein (CRP) concentration >5 mg/L.

Malnutrition was diagnosed based on the presence of at least one phenotypic criterion combined with at least one etiologic criterion.

Based on previous experience [9], we used MNA as the gold standard against which to compare the GLIM criteria. Those patients with moderate or severe malnutrition by GLIM criteria or those with malnutrition or risk of malnutrition by MNA were merged and considered as having abnormal nutritional status for statistical analysis.

When a malnourished patient was identified, the dietitian assessing nutritional status took action, and tailored recommendations were given to the patient based on the standard-of-care criteria.

## 2.3. Other Clinical and Analytical Parameters

Patient HF clinical status was based on the New York Heart Association (NYHA) functional class and the duration of HF.



To assess physical disability, we used the Barthel index [18], a standardized scale that evaluates the degree of dependence on assistance for performing the basic activities of daily living (range 0–100).

For a comprehensive assessment of nutritional status, biological biomarkers (CRP, cholesterol, albumin, and total lymphocyte count) collected at inclusion were included in the study. Blood samples were collected by venepuncture, between 8:00 and 08:30 AM, after an overnight fast.

#### 2.4. Statistical Analysis

Categorical variables are expressed as frequencies and percentages. Continuous variables are expressed as the mean  $\pm$  standard deviation or the median and 25th–75th percentiles. The normality of a distribution was assessed with the normal Q–Q plot. Statistical differences between groups were assessed with the chi-square and Fischer’s exact tests, for categorical variables, and with Student’s *t* tests, for continuous variables. To assess the prognostic significance of the nutritional assessment tools, we created two separate multivariable Cox regression models (enter method), with all-cause mortality as the dependent variable and the MNA or GLIM criteria score as the independent variable. Variables that showed statistical significance in the univariate analyses were taken as independent covariates. We also included several clinically relevant variables as covariates (age, gender, NYHA functional class, Barthel index, and Diabetes Mellitus). Cox survival curves were plotted to ascertain the relationship between the baseline presence of malnutrition and mortality. In all analyses involving cardiovascular-related death, competing risk strategy using the Gray method was adopted, and non-cardiovascular events were considered the competing events for cardiovascular-related death.

Recurrent HF-related hospitalizations are expressed as crude incidence rates (i.e., the number of hospitalizations per 100 patient-years). A binomial negative regression (univariable and multivariable) was performed, and results are expressed as the incidence rate ratios (IRR) and 95% confidence interval (95%CI). For the later analyses, out-of-hospital death due to HF was considered as an additional event.

To evaluate GLIM criteria, we used the MNA as the gold standard following our previous research [9]. We compared both nutritional assessments tools by evaluating their agreement and Cohen’s kappa correlation index.

Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics 24.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA) containing the R package ‘cmprsk’ by Bob Gray. A two-sided *p*-value  $< 0.05$  was considered significant.

### 3. Results

#### 3.1. Patient’s Characteristics and Nutritional Assessment

Table 1 shows baseline demographic, clinical, and analytical data for the total studied population, and for patients that had died ( $n = 48$ ; 31.7%) or survived at the end of the five-year follow-up. Patients had a mean age of  $69 \pm 11$  years and were predominantly males, in New York Heart Association (NYHA) functional class II. All patients were treated according to the contemporary guidelines. Abnormal nutritional status was identified in 30 patients (19.8%) with the GLIM criteria in the post hoc analysis, and in 38 patients (25.1%) with the MNA administered at study entry. Accordance between the two methods in the diagnosis of abnormal nutritional status occurred in 11.2% of patients, with an agreement of 77.4% and a kappa index of 0.357 ( $p < 0.001$ ) (Figure 1).

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of patients with HF that died or survived during the five-year follow-up period.

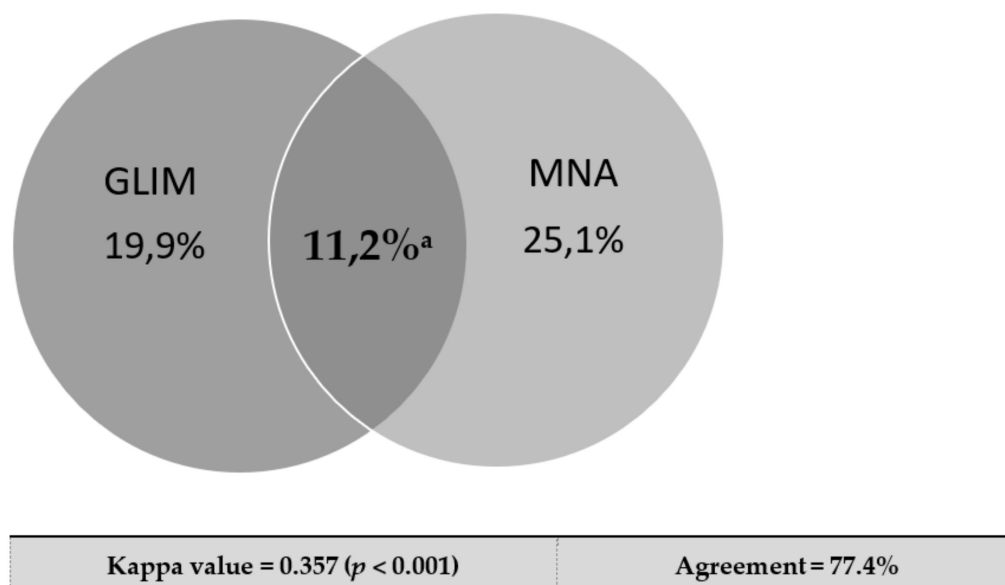
Characteristics	Total N = 151	Dead N = 48	Survivors N = 103	p-Value
Age (y)	68.6 ± 10.9	75.6 ± 8.7	65.4 ± 10.4	<0.001
Male (%)	72.2	70.8	72.8	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.8 ± 5	27.1 ± 4.7	28.2 ± 5.2	ns
NT-pro BNP (pg/mL)	706.5 (245.2–1832.5)	1830 (823–3500)	448.5 (150.7–1097.5)	<0.001
Ejection Fraction (%)	43.9 ± 12.9	46.1	42.9	ns
NYHA (%)				
I	4	2.1	4.9	ns
II	83.4	77.1	86.4	
III <sup>a</sup>	12.6	20.8	8.7	
Duration of disease (years)	7.0 ± 2.5	9.8 ± 0.4	5.8 ± 2.1	ns
Medication (%)				
ACEI or ARB	84.8	68.8	92.2	<0.001
Beta blocker	88.7	87.5	89.3	ns
Statin	68.2	79.2	63.1	0.048
MNA (%)				
Normal	74.8	62.5	80.5	0.017
At risk of MN	23.8	35.4	18.4	
MN	1.3	2	0.9	
GLIM criteria (%)				
Normal	80.1	70.8	84.5	ns
Moderate MN	14.6	20.8	11.7	
Severe MN	5.3	8.3	3.9	
Hand grip strength	28.6 ± 10.5	23.7 ± 9.1	31.0 ± 10.3	
Kg	−0.4	−0.6	−0.38	<0.001
SD	(−1.07–0.07)	(−1.5–0.05)	(−0.93–0.11)	ns
Barthel index	94 ± 14.2	90.3 ± 17.3	96.2 ± 12.2	0.036
Physical disability <sup>b</sup> (%)	23.8	41.7	15.6	0.003
Total cholesterol (mg/dL)	169.4 ± 40.9	154.1 ± 37.7	176.4 ± 40.6	0.002
Lymphocyte (count/mL)	1600 (1300–2100)	1400 (1020–1700)	1800 (1375–2225)	ns
Serum albumin (g/dL)	42.5 ± 3.0	42.2 ± 2.5	42.6 ± 3.2	ns

Categorical values are expressed as the percentage (%) of patients; continuous values are expressed as the mean ± SD or the median (25th–75th percentiles), as indicated. BMI = body mass index; NT-pro BNP = N-terminal pro B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II receptor blockers; MNA = Mini Nutritional Assessment; SGA = Subjective Global Assessment; ns = not statistically significant; MN = Malnutrition. <sup>a</sup> No patient was in NYHA functional class IV. <sup>b</sup> Physical disability = Barthel index < 100.

### 3.2. Nutritional Assessment and Prognosis

During the five-year follow-up, 48 patients died (31.7%) and 83 patients were hospitalized, including 39 (25.8%) that were admitted due to HF. The secondary endpoint of cardiovascular mortality occurred in 27 patients (17.8%). In the univariate analysis, we found that abnormal nutrition status identified either by the GLIM criteria or by the MNA was associated with all-cause mortality (GLIM: HR 1.93 (95%CI 1.03–3.60),  $p = 0.038$ ; MNA: HR 2.31 (95%CI 1.28–4.15),  $p = 0.005$ ) (Table 2).

Figure 2 shows survival curves, according to the three categories based on the GLIM criteria (Figure 2A) and MNA merged categories (Figure 2B) of nutritional status. However, in the multivariate analyses, which included age, sex, NYHA functional class, diabetes, and Barthel index, only malnutrition assessed with the MNA remained significant in the model for the primary endpoint of all-cause mortality (Table 2). Moreover, cardiovascular mortality was only related to nutritional status assessed with the MNA but not with the GLIM criteria, both in the univariate and multivariate analyses (Supplementary Table S1).



**Figure 1.** Prevalence of malnutrition in HF outpatients in accordance with GLIM criteria and MNA, and concordance between them. <sup>a</sup> Percentage of patients that were identified as malnourished or at nutritional risk by the 2 methods.

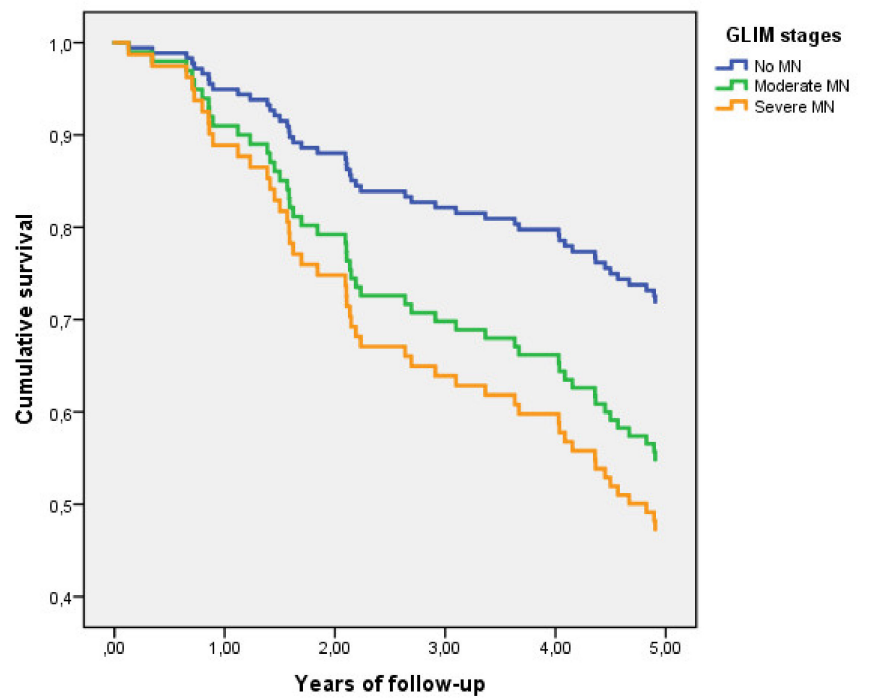
**Table 2.** Cox regression analysis results for factors potentially related to the 5-year all-cause mortality in 151 subjects that attended an outpatient HF clinic.

Factor	5-Year All-Cause Mortality					
	Univariate		Multivariate GLIM		Multivariate MNA	
	HR (95%CI)	<i>p</i> -Value	HR 95%CI	<i>p</i> -Value	HR 95%CI	<i>p</i> -Value
Age	<b>1.09</b> (1.05–1.12)	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.09</b> (1.05–1.12)	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.09</b> (1.06–1.13)	<b>&lt;0.001</b>
Sex	1.12 (0.59–2.07)	0.73	-	-	-	-
NYHA class	<b>2.27</b> (1.18–4.36)	<b>0.013</b>	-	-	-	-
MNA <sup>a</sup>	<b>2.3</b> (1.28–4.15)	<b>0.005</b>	NE	NE	<b>2.3</b> <b>1.23–4.43</b>	<b>0.009</b>
GLIM criteria	<b>1.93</b> (1.03–3.6)	<b>0.038</b>	-	-	NE	NE
Barthel index	<b>0.98</b> (0.96–0.99)	<b>0.014</b>	-	-	-	-
Diabetes Mellitus	1.73 (0.98–3.05)	0.056	-	-	-	-

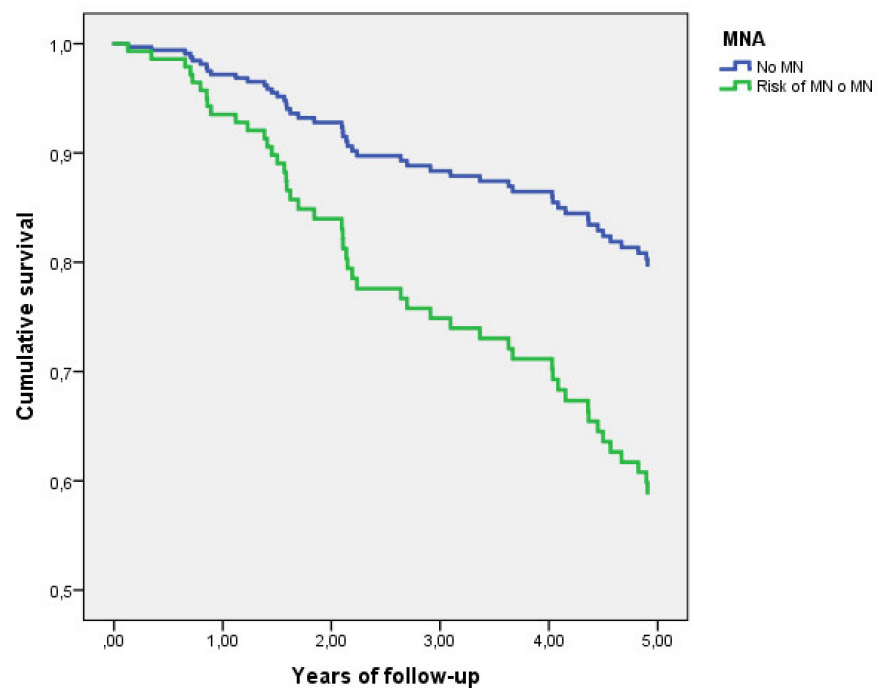
Bold values indicate factors significantly related to mortality. <sup>a</sup> For analyses, MNA categories were merged into normal nutritional status and abnormal nutritional status (MN or risk of MN). NYHA = New York Heart Association; MNA = Mini Nutritional Assessment; MN = Malnutrition; *p*-values are based on Cox regression analysis. NE = non-evaluated.

Patients with abnormal nutritional status based on the MNA suffered a twofold higher crude number of recurrent HF-related hospitalizations (17.4 vs. 8.8 per 100 patient-years;  $p = 0.002$ ). In contrast, although patients identified as malnourished with the GLIM criteria had more HF-related hospitalizations than patients with normal nutritional status, the difference did not reach statistical significance (Figure 3). The binomial negative regression analysis showed an IRR of 14.8 (95%CI 6.6–33.1;  $p < 0.001$ ) for MNA and an IRR

of 2.16 (95%CI 0.97–4.83;  $p = 0.06$ ) for GLIM. Statistical significance was maintained in the multivariate analysis only for MNA, with an IRR of 10.1 (95%CI 4.5–22.8;  $p < 0.001$ ).

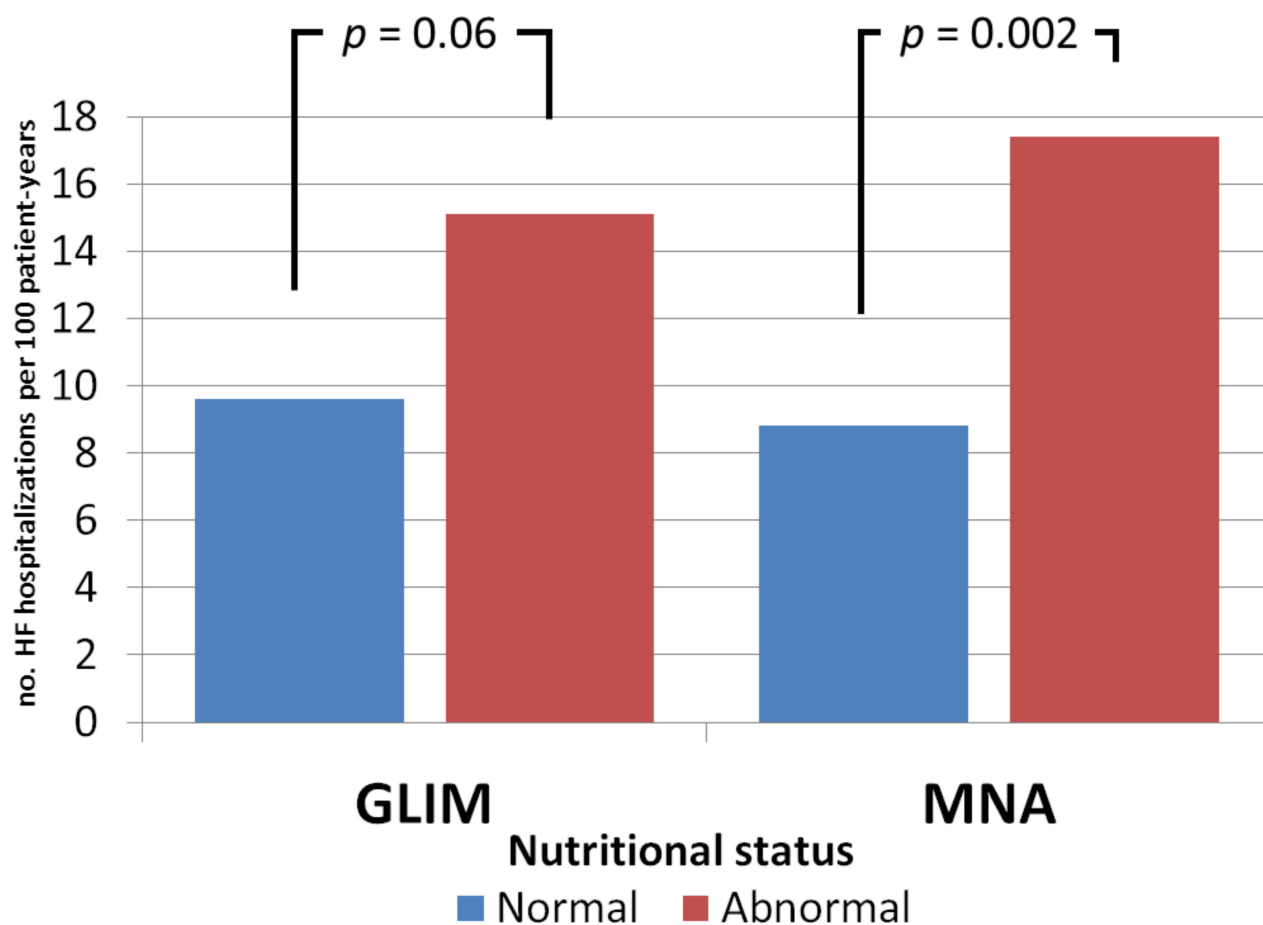


(A)



(B)

**Figure 2.** Survival curves (A) according to the three categories of nutritional status by the GLIM criteria and (B) MNA merged categories of nutritional status (normal nutrition and abnormal nutritional status) in outpatients with HF.



**Figure 3.** Crude incidence (per 100 patient-years) of recurrent heart failure-related hospitalizations relative to the nutritional status.

#### 4. Discussion

In the present study, we found that nutritional status assessed with the MNA, but not with the GLIM criteria, was an independent predictor of all-cause mortality, CV mortality, and recurrent HF-related hospitalizations over a five-year follow-up of patients with HF that attended our outpatient clinic. To our knowledge, this is the first study that evaluates the GLIM criteria in relation to prognostic significance in outpatients with HF, as well as to compare the GLIM criteria to a previous validated method, such as the MNA, in these patients.

In a recent study, Kootaka and cols. found that malnutrition defined according to the GLIM criteria was a predictor of low physical function and mortality in hospitalized patients with cardiovascular disease [8]. Nevertheless, in contrast to the present study, only 24% of the subjects had prior chronic heart failure, all of them were evaluated during hospital stay, the mean follow-up was relatively short (2 years), and the multivariate analysis was only adjusted for age and sex. Hospitalized patients usually present with acute disease-related malnutrition (DRM) with higher inflammation than chronic DRM observed in ambulatory patients. Furthermore, dietary intake is often reduced in hospitalized patients compared to outpatients due to many reasons, such as periods of fasting in relation to examinations or operations, intense anorexia due to the acute disease, among others [19]. These differences might explain some discrepancies between studies, and they suggest that the GLIM criteria may be more accurate in identifying malnutrition in hospitalized HF patients than in ambulatory subjects with HF. In this regard, the two etiologic components of the GLIM criteria, which are reduced food intake or assimilation and inflammation, could be more easily met by HF inpatients than those in an outpatient

setting. On the other hand, phenotypic components of the GLIM criteria are based on BMI and unintentional weight loss. BMI is not a good parameter to assess nutritional status, nor a good parameter to evaluate body composition in subjects with HF, because volume overload can lead to a falsely elevated BMI. This fact, together with the difficulty of assessing non-edematous weight loss in patients with HF, could have influenced our results when evaluating phenotypic components. Consequently, although GLIM-defined malnutrition has been reported to be a predictor of mortality in patients with other chronic diseases, such as cancer [20], it may not perform as well in subjects with HF, probably due to the individual components contained in the GLIM criteria, especially those referring to BMI and weight loss.

In contrast to GLIM criteria, in the present study, the MNA was an independent predictor of all-cause mortality, CV-related mortality, and recurrent HF-related hospitalizations in our HF outpatients during the five-year follow-up. Our results are consistent with those of Bonilla-Palomas et al., who also observed that malnutrition assessed with the MNA was a good predictor of all-cause mortality among patients that attended an HF outpatient clinic [21]. Moreover, in a previous study, we found that MNA was a better predictor of mortality than Subjective Global Assessment, and also had implications on quality of life and physical disability [9].

The prevalence rates of abnormal nutritional status in our cohort differed according to the criteria used (GLIM 19.9% vs. MNA 25.1%). Nevertheless, when the severe malnutrition category was considered, the GLIM criteria identified a higher proportion of patients (5.3%) than MNA (1.3%). Based on malnutrition prevalence alone, and compared to the MNA, the GLIM criteria appeared to under-represent overall malnutrition, but they were more likely to identify severely malnourished individuals. It should be noted that the agreement between GLIM and MNA criteria in our cohort was relatively weak (77.4%). One explanation for this finding could be the method used to identify disease-related inflammation as an etiologic criterion to diagnose malnutrition by GLIM. In our cohort, since all patients had a chronic disease burden, we chose to use CRP as a supportive laboratory marker of inflammation, as per GLIM guidance [7], in order to be more specific. Other authors may exclusively use the underlying chronic disease as an etiological criterion, without taking into account CRP concentrations. The method for evaluating inflammation in our study might have contributed to the underestimation of the prevalence of DRM diagnosed by GLIM criteria in our cohort. Recently, Allard and cols. found a fair sensitivity of the GLIM criteria for diagnosing malnutrition when using Subjective Global Assessment as a comparator in a multicenter prospective study assessing malnutrition at admission [22]. Those authors also used CRP as a supportive measure for inflammation, as in the present study. It would be relevant to further assess the GLIM validity while using the presence of these chronic conditions as a variable.

For all the reasons mentioned above, the MNA might be the best method for assessing nutritional status in HF outpatients, since its results have implications on the prognosis of these patients. Moreover, the MNA questionnaire provides valuable information about the patient's dietary habits and data that can guide the nutritional treatment approach. Therefore, in our opinion, the MNA should be considered the gold standard to identify malnutrition in the HF population.

Malnutrition status also correlates with an increased risk of death during hospitalization [23,24]. One recent multicenter, randomized, controlled trial in hospitalized HF patients demonstrated that intensive nutritional intervention in malnourished subjects identified by MNA, which included dietary optimization and treatment with oral nutritional supplements if deemed necessary, reduced the risk of all-cause mortality and the readmission rate due to HF worsening when compared to patients receiving conventional management [25]. Given the dire consequences of malnutrition in patients with HF, and the possibility of reversing it with nutritional support, we consider that a nutritional risk screening and, if necessary, a subsequent nutritional assessment with MNA should be included in the comprehensive assessment of patients with chronic HF.

There were several limitations in our study. First, nutritional evaluations were performed only once, at the time of admission; therefore, we had no data on changes in nutritional status during the study period. Second, we used AMC and hand grip strength to assess muscle mass, which might not have been as accurate as other body composition techniques (e.g., computed tomography or dual-energy X-ray absorptiometry). Third, this was a retrospective analysis of data collected during a prospective cohort study, although we performed an extended two to five-year follow-up. Consequently, our results do not allow us to draw definitive conclusions. Finally, the most recent HF therapies shown to be effective in HF patients (i.e., ARNI and iSGLT2) were not used in our study, and we cannot discard that, with the current treatments, results on prognosis could have been different.

## 5. Conclusions

This study showed that malnutrition assessed with the MNA, but not with the GLIM criteria, was an independent predictor of all-cause mortality, cardiovascular-related mortality, and recurrent hospitalizations in outpatients with HF.

The clinical implications of these findings are that a nutritional assessment with the MNA could be essential for the evaluation of ambulatory patients with HF, and that this study allows MNA to be positioned as the preferred method for daily use in these patients.

Future research is needed to investigate the links between nutritional interventions and improvements in survival and HF hospitalizations in outpatients with HF.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu14112244/s1>, Figure S1: Study flowchart., Table S1: Competing risk strategy by Gray method results for factors potentially related to the 5-year CV mortality, considering non-cardiovascular mortality as the competing event for cardiovascular death.

**Author Contributions:** Conceptualization, C.J., N.A., J.L., P.G., A.P.-M., M.D., E.Z., G.S., A.R., A.B.-G. and M.P.-D.; methodology C.J., N.A., J.L., P.G., A.P.-M., M.D., E.Z., G.S., A.R., A.B.-G. and M.P.-D.; software, C.J. and J.L.; validation, C.J. and J.L.; formal analysis C.J. and J.L.; investigation, C.J., G.S. and J.L.; resources C.J., J.L., N.A., A.B.-G. and M.P.-D.; data curation, C.J. and J.L.; writing—original draft preparation, C.J., N.A., J.L., P.G., A.P.-M., M.D., E.Z., G.S., A.R., A.B.-G. and M.P.-D.; writing—review and editing, C.J., N.A., J.L., P.G., A.P.-M., M.D., E.Z., G.S., A.R., A.B.-G. and M.P.-D.; visualization C.J., N.A., J.L., P.G., A.P.-M., M.D., E.Z., G.S., A.R., A.B.-G. and M.P.-D.; supervision, J.L., N.A., A.B.-G. and M.P.-D.; project administration, J.L., N.A., A.B.-G. and M.P.-D.; funding acquisition, J.L., N.A., A.B.-G. and M.P.-D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was supported by grants from Generalitat de Catalunya (SGR 2014, CERCA Programme and PERIS Programme, Departament de Salut SLT002/16/00209), Red de Terapia Celular-TerCel (RD16/0011/0006), and CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403).

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Germans Trias i Pujol Hospital (protocol code PI-13-087, 2013).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Bonilla-Palomas, J.L.; Gámez-López, A.L.; Anguita-Sánchez, M.P.; Castillo-Domínguez, J.C.; García-Fuertes, D.; Crespin-Crespin, M.; López-Granados, A.; Suárez de Lezo, J. Impact of malnutrition on long-term mortality in hospitalized patients with heart failure. *Rev. Esp. Cardiol.* **2011**, *64*, 752–758. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Kohashi, K.; Morisawa, T.; Kosugi, M.; Endoh, I.; Kusama, Y.; Atarashi, H.; Shimizu, W. Nutritional status is associated with inflammation and predicts a poor outcome in patients with chronic heart failure. *J. Atheroscler. Thromb.* **2016**, *23*, 713–727.



3. Yamauti, A.K.; Ochiai, M.E.; Bifulco, P.S.; de Araújo, M.A.; Alonso, R.R.; Ribeiro, R.H.; Pereira-Barretto, A.C. Subjective global assessment of nutritional status in cardiac patients. *Arq. Bras. Cardiol.* **2006**, *87*, 772–777. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Gastelurrutia, P.; Lupón, J.; de Antonio, M.; Zamora, E.; Domingo, M.; Urrutia, A.; Altimir, S.; Coll, R.; Díez, C.; Bayes-Genis, A. Body mass index, body fat, and nutritional status of patients with heart failure: The PLICA study. *Clin. Nutr.* **2015**, *34*, 1233–1238. [[CrossRef](#)]
5. Gastelurrutia, P.; Lupón, J.; Domingo, M.; Ribas, N.; Nogueru, M.; Martinez, C.; Cortes, M.; Bayes-Genis, A. Usefulness of body mass index to characterize nutritional status in patients with heart failure. *Am. J. Cardiol.* **2011**, *108*, 1166–1170. [[CrossRef](#)]
6. Li, H.; Zhou, P.; Zhao, Y.; Ni, H.; Luo, X.; Li, J. Prediction of all-cause mortality with malnutrition assessed by controlling nutritional status score in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* **2021**, *30*, 1–8. [[CrossRef](#)]
7. Cederholm, T.; Jensen, G.L.; Correia, M.I.T.D.; Gonzalez, M.C.; Fukushima, R.; Higashiguchi, T.; Baptista, G.; Barazzoni, R.; Blaauw, R.; Coats, A.; et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin. Nutr.* **2019**, *38*, 207–217. [[CrossRef](#)]
8. Kootaka, Y.; Kamiya, K.; Hamazaki, N.; Nozaki, K.; Ichikawa, T.; Nakamura, T.; Yamashita, M.; Maekawa, E.; Reed, J.L.; Yamaoka-Tojo, M.; et al. The GLIM criteria for defining malnutrition can predict physical function and prognosis in patients with cardiovascular disease. *Clin. Nutr.* **2020**, *40*, 146–152. [[CrossRef](#)]
9. Joaquín, C.; Puig, R.; Gastelurrutia, P.; Lupón, J.; de Antonio, M.; Domingo, M.; Moliner, P.; Zamora, E.; Martin, M.; Alonso, N.; et al. Mini nutritional assessment is a better predictor of mortality than subjective global assessment in heart failure out-patients. *Clin. Nutr.* **2019**, *38*, 2740–2746. [[CrossRef](#)]
10. Dickstein, K.; Cohen-Solal, A.; Filippatos, G.; McMurray, J.J.; Ponikowski, P.; Poole-Wilson, P.A.; Strömberg, A.; van Veldhuisen, D.J.; Atar, D.; Hoes, A.W.; et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. Heart J.* **2008**, *10*, 933–989.
11. Zamora, E.; Lupón, J.; Vila, J.; Urrutia, A.; de Antonio, M.; Sanz, H.; Grau, M.; Ara, J.; Bayés-Genís, A. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: Value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, and Cockcroft-Gault formulas. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2012**, *59*, 1709–1715. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Gastelurrutia, P.; Lupón, J.; de Antonio, M.; Urrutia, A.; Díez, C.; Coll, R.; Altimir, S.; Bayes-Genis, A. Statins in heart failure: The paradox between large randomized clinical trials and real life. *Mayo Clin. Proc.* **2012**, *87*, 555–560. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Rubenstein, L.Z.; Harker, J.O.; Salvà, A.; Guigoz, Y.; Vellas, B. Screening for undernutrition in geriatric practice developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2001**, *56*, M366–M372. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Guigoz, Y.; Vellas, B.; Garry, P.J. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr. Rev.* **1996**, *54*, S59–S65. [[CrossRef](#)]
15. Alastrué, A.; Rull, M.; Camps, I.; Ginesta, C.; Melus, M.R.S. Nuevas normas y consejos en la valoración de los parámetros en nuestra población: Índice adiposo-muscular, índices ponderales y tablas de percentiles de los datos antropométricos útiles en una valoración nutricional. *Med. Clin.* **1988**, *91*, 223–236.
16. Fess, E. Grip Strength. In *Clinical Assessment Recommendations*, 2nd ed.; Casanova, J.S., Ed.; American Society of Hand Therapists: Chicago, IL, USA, 1992; pp. 41–45.
17. Torralvo, F.J.S.; Porras, N.; Fernández, J.A.; Torres, F.G.; Tapia, M.J.; Lima, F.; Soriguer, F.; Gonzalo, M.; Martínez, G.R.; Oliveira, G. Normative reference values for hand grip dynamometry in Spain. Association with lean mass. *Nutr. Hosp.* **2018**, *35*, 98–103.
18. Mahoney, F.I.; Barthel, D. Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Med. J.* **1965**, *14*, 56–61.
19. Kondrup, J.; Johansen, N.; Plum, L.M.; Bak, L.; Larsen, I.H.; Martinsen, A.; Andersen, J.R.; Baerthsen, H.; Bunch, E.; Lauesen, N. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin. Nutr.* **2002**, *21*, 461–468. [[CrossRef](#)]
20. Zhang, X.; Tang, M.; Zhang, Q.; Zhang, K.-P.; Guo, Z.-Q.; Xu, H.-X.; Yuan, K.-T.; Yu, M.; Braga, M.; Cederholm, T.; et al. The GLIM criteria as an effective tool for nutrition assessment and survival prediction in older adult cancer patients. *Clin. Nutr.* **2020**, *40*, 1224–1232. [[CrossRef](#)]
21. Bonilla Palomas, J.L.; Gámez López, A.L.; Moreno Conde, M.; López Ibáñez, M.C.; Castellano García, P.; Ráez Ruiz, C.J.; Ruíz Quirós, R.; Ramiro Ortega, E. Impact of malnutrition on long-term mortality in outpatients with chronic heart failure. *Nutr. Hosp.* **2017**, *34*, 1382–1389.
22. Allard, J.P.; Keller, H.; Gramlich, L.; Jeejeebhoy, K.N.; Laporte, M.; Duerksen, D.R. GLIM criteria has fair sensitivity and specificity for diagnosing malnutrition when using SGA as comparator. *Clin. Nutr.* **2020**, *39*, 2771–2777. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Czapla, M.; Juárez-Vela, R.; Łokić, K.; Karniej, P. The Association between Nutritional Status and In-Hospital Mortality among Patients with Heart Failure—A Result of the Retrospective Nutritional Status Heart Study 2 (NSHS2). *Nutrients* **2021**, *14*, 1669. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



24. Kałużna-Oleksy, M.; Krysztofiak, H.; Migaj, J.; Wleklík, M.; Dudek, M.; Uchmanowicz, I.; Lesiak, M.; Straburzyńska-Migaj, E. Relationship between Nutritional Status and Clinical and Biochemical Parameters in Hospitalized Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, with 1-year Follow-Up. *Nutrients* **2020**, *12*, 2330. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Bonilla-Palomas, J.L.; Gámez-López, A.L.; Castillo-Domínguez, J.C.; Moreno-Conde, M.; Ibáñez, M.C.L.; Expósito, R.A.; Ortega, E.R.; Anguita-Sánchez, M.P.; Villar-Ráez, A. Nutritional intervention in malnourished hospitalized patients with heart failure. *Arch. Med. Res.* **2016**, *47*, 535–540. [[CrossRef](#)]

## **5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS**



## **5.1. ESTADO NUTRICIONAL COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN FUNCIÓN DEL MÉTODO DE VALORACIÓN NUTRICIONAL EMPLEADO**

Para evaluar este objetivo, se realizó un estudio prospectivo (ver artículo 1) que incluyó a 151 sujetos con ICC que fueron visitados en las consultas externas de la unidad de insuficiencia cardíaca de nuestro hospital. A todos los pacientes, en el momento de la inclusión, se les realizó un cribaje nutricional mediante 3 métodos: MUST, MNA-SF y MST. A continuación, fueron evaluados mediante dos cuestionarios de valoración nutricional: VGS y MNA. Los pacientes fueron seguidos durante 2 años. El objetivo principal fue evaluar cuál de los 2 métodos de valoración nutricional era mejor predictor de mortalidad.

Así mismo, se evaluó la prevalencia e implicación pronóstica de la caquexia cardíaca, evaluada por los criterios de Anker y cols. y por los de la ESPEN. Para obtener una valoración del estado nutricional más completa, se incluyeron diversos parámetros analíticos (colesterol, albúmina, recuento linfocitario, PCR, 25-hidroxivitamina D).

La valoración nutricional, identificó desnutrición o riesgo nutricional en el 15,9% de los pacientes mediante la VGS y en el 25,1% mediante el MNA. La caquexia cardíaca estuvo presente en el 5,6% de los sujetos según la definición de Anker y cols., y en el 0,7% de ellos cuando se valoró mediante la definición de ESPEN de DRE con inflamación crónica/caquexia. La mortalidad no difirió entre los pacientes con y sin caquexia identificados por ambas definiciones. En el análisis multivariante, los únicos predictores independientes de mortalidad por cualquier causa fueron la edad, la clase funcional de la NYHA y el MNA, después de ajustar por edad, sexo, clase funcional de la NYHA, Índice de Masa Corporal (IMC), índice de Barthel, concentraciones de 25-hidroxivitamina D, tratamiento con Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECAS), Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina-II (ARA-II) o betabloqueantes. En

cambio, la VGS no pudo predecir de forma independiente la mortalidad por todas las causas en el análisis multivariante que incluía las mismas variables.

En el análisis de los parámetros analíticos relacionados con el estado nutricional, destacó que el 90,7 % de los pacientes presentaban bajas concentraciones de 25-hidroxivitamina D (< 30 ng/ml): El 68,6% tenía deficiencia (<20 ng/ml) y el 22,1% insuficiencia (20-29 ng/ml) de 25-hidroxivitamina D. Además, los sujetos que fallecieron durante el seguimiento presentaron menores concentraciones basales de 25-hidroxivitamina D en comparación con los que sobrevivieron ( $13,21 \pm 6,3$  ng/ml frente a  $17,7 \pm 8,7$  ng/ml;  $p=0,026$ ), objetivándose que ninguno de los pacientes fallecidos tenía concentraciones de vitamina D dentro de la normalidad.

## **5.2. EVALUACIÓN DEL MEJOR MÉTODO DE CRIBADO NUTRICIONAL EN PACIENTES AMBULATORIOS CON ICC**

Uno de los objetivos secundarios de esta tesis fue identificar cuál es el mejor método de cribado nutricional en los pacientes ambulatorios con ICC. Para ello, en el primer estudio, se compararon 3 métodos de cribado nutricional (MNA-SF, MUST, MST) con dos métodos de valoración nutricional de referencia (MNA y VGS).

El MNA-SF, en comparación con los dos otros métodos, fue el que presentó una mejor sensibilidad, especificidad y coeficiente kappa para el cribaje de desnutrición, al tomar como métodos de referencia tanto el MNA como la VGS. Ver tablas 2 i 3.

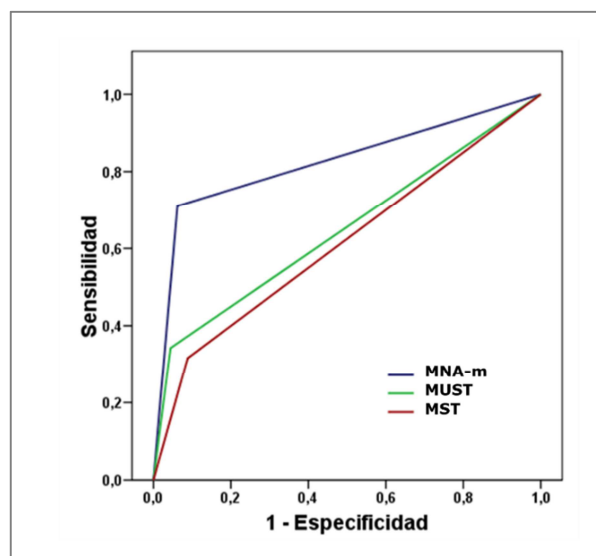
**Tabla 2:** Evaluación de los tres métodos de cribado nutricional tomando como referencia la VGS

	MNA-SF	MUST	MST
Sensibilidad (%)	79,1	62,5	33,3
Especificidad (%)	88,1	97,6	88,9
Índice Kappa	0,66	0,65	0,23
p	<0,001	<0,001	0,004

**Tabla 3:** Evaluación de los tres métodos de cribado nutricional tomando como referencia el MNA

	MNA-SF	MUST	MST
Sensibilidad (%)	71	34,2	31,5
Especificidad (%)	93,8	95,5	91,1
Índice Kappa	0,67	0,37	0,26
p	<0,001	<0,001	0,001

**Figura 7:** Análisis de la curva ROC para comparar los diferentes métodos de cribado nutricional con el MNA como referencia.



### **5.3. INFLUENCIA DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LA CALIDAD DE VIDA, LA CAPACIDAD FUNCIONAL Y SOBRE OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS**

Para analizar este objetivo se comparó la calidad de vida medida por el cuestionario MLHFQ, la capacidad funcional según el Índice de Barthel y la fuerza de presión manual por dinamometría, así como otros parámetros clínicos y analíticos obtenidos en el primer estudio, en función del estado nutricional evaluado por el MNA.

Los pacientes diagnosticados como desnutridos o en riesgo de desnutrición presentaron menor capacidad funcional, menor fuerza de presión manual y una peor calidad de vida que aquellos considerados bien nutridos.

La desnutrición y el riesgo nutricional se asociaron también a un menor Índice de Masa Corporal, concentraciones más bajas de hemoglobina y menor recuento linfocitario. Las concentraciones de 25-hidroxivitamina D no difirieron estadísticamente entre los normonutridos y aquellos con alteraciones del estado nutricional. Sin embargo, ningún paciente en el grupo de desnutridos o en riesgo nutricional presentó concentraciones normales de 25-hidroxivitamina D, lo que sí se observó en el 12,03 % de los pacientes normonutridos.

### **5.4. CRIBADO NUTRICIONAL Y PRONÓSTICO EN PACIENTES AMBULATORIOS CON ICC EN FUNCIÓN DE LA FEVI**

Para evaluar este objetivo, se realizó un estudio prospectivo (ver artículo 2) en pacientes ambulatorios que acudían a una consulta especializada de ICC del Hospital universitario Germans Trias i Pujol. Dados los hallazgos del primer estudio, se utilizó como herramienta de cribado nutricional el cuestionario MNA-SF. En todos los pacientes se

valoró si el resultado de este cribado nutricional era predictivo de mortalidad por cualquier causa y/o de hospitalizaciones recurrentes por IC. También se valoró si la prevalencia de desnutrición o riesgo nutricional difería en función de la FEVI.

De los 555 pacientes incluidos (edad  $69 \pm 11,5$  años, 71% varones, FEVI  $44,6 \pm 13,2$ ), el 35,3% presentaron ICfEr, el 27,4% ICfErm y el 37,3% ICfEp. En el total de la cohorte, se identificó riesgo nutricional o desnutrición mediante MNA-SF en 103 pacientes (18,6%). Los pacientes con ICfEp tenían una mayor prevalencia de riesgo nutricional o desnutrición (23%) que los pacientes con ICfErm (16,4%) o aquellos con ICfEr (15,9%). Durante un seguimiento medio de  $23,8 \pm 6,6$  meses, 99 pacientes fallecieron (17,8%), 74 fueron hospitalizados por IC (13,3%) y 181 (32,6%) presentaron la variable compuesta de mortalidad y/o hospitalización por IC.

En el análisis univariante, un estado nutricional alterado (desnutrición o riesgo nutricional) se asoció significativamente con la mortalidad por cualquier causa ( $p = 0,02$ ) y con la variable compuesta ( $p = 0,02$ ) en la cohorte total. Sin embargo, en el análisis multivariante, que incluyó edad, sexo, clase funcional de la NYHA, IMC, etiología isquémica, diabetes, hipertensión y duración de la IC, el estado nutricional anómalo permaneció asociado significativamente con la mortalidad por cualquier causa (HR 3.32 [IC 95% 1,47-7,52],  $p = 0,004$ ), y con la variable compuesta (HR 2,53 [IC 95 % 1,30-4,94],  $p = 0,006$ ) sólo en los pacientes con ICfErm.

En la cohorte total, los pacientes con un estado nutricional alterado según el MNA-SF sufrieron el doble de hospitalizaciones recurrentes relacionadas con la IC que aquellos normonutridos (16,4 vs. 8,4 por 100 pacientes-año,  $p < 0,001$ ).



## **5.5. EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL MEDIANTE LOS CRITERIOS GLIM Y SU SIGNIFICADO PRONÓSTICO**

Para evaluar la capacidad diagnóstica y pronóstica de los recientemente publicados criterios GLIM en los pacientes ambulatorios con ICC, se realizó un análisis observacional post-hoc de la cohorte reclutada en el primer estudio (ver artículo 3), que incluía 151 sujetos con ICC valorados en consultas externas de la unidad de IC del Hospital Germans Trias i Pujol. En todos ellos se realizó un diagnóstico nutricional mediante los criterios GLIM, en función de los datos obtenidos en el momento basal, y se comparó el resultado a nivel de capacidad diagnóstica y pronóstica con el diagnóstico nutricional obtenido mediante el MNA. El objetivo principal fue identificar cuál de los dos métodos predecía mejor la mortalidad por cualquier causa, siendo los objetivos secundarios la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones recurrentes por IC a los 5 años de seguimiento.

Los resultados obtenidos se detallan a continuación:

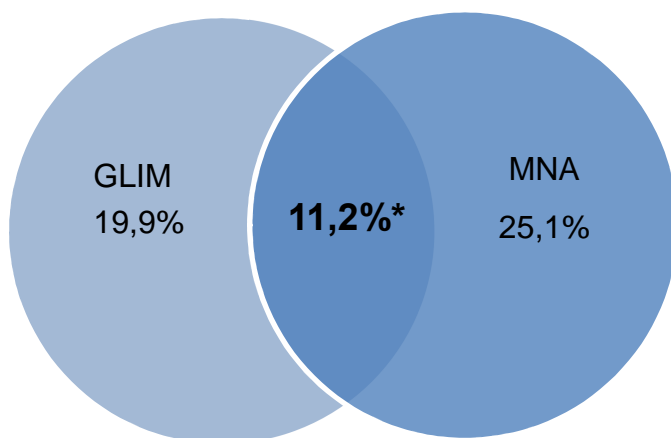
Se identificó un estado nutricional alterado en el 19,8% de los pacientes con los criterios GLIM (desnutrición moderada o severa) y en el 25,1% con el MNA (riesgo nutricional o desnutrición). La coincidencia entre ambos métodos en el diagnóstico de un estado nutricional anómalo ocurrió en el 11,2% de los pacientes, con una concordancia del 77,4% y un índice kappa de 0,357 ( $p < 0,001$ ). Ver figura 8.

Durante los cinco años de seguimiento, 48 pacientes fallecieron (31,7%) y 83 pacientes fueron hospitalizados, de los cuales 39 (25,8%) ingresaron por IC. Se constató mortalidad de causa cardiovascular en 27 pacientes (17,8%).

En los análisis multivariantes que incluyeron edad, sexo, clase funcional NYHA, diabetes e índice de Barthel, el estado nutricional evaluado por el MNA, pero no por los criterios GLIM, fue un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa, mortalidad

cardiovascular y hospitalizaciones recurrentes por IC durante los cinco años de seguimiento.

**Figura 8:** Prevalencia de desnutrición en los pacientes con ICC según los criterios GLIM y el MNA, y concordancia entre ellos.



<b>Índice Kappa = 0,357 (p &lt; 0.001)</b>	<b>Concordancia = 77,4%</b>
--	-----------------------------

\* Porcentaje de pacientes que fueron identificados como desnutridos o en riesgo nutricional por los 2 métodos

Los pacientes con un estado nutricional alterado basado en el MNA sufrieron dos veces más hospitalizaciones relacionadas con IC (17,4 frente a 8,8 por 100 años-paciente; p = 0,002) que los normonutridos. Por el contrario, aunque los pacientes identificados como desnutridos mediante los criterios GLIM presentaron más hospitalizaciones por IC que los pacientes con estado nutricional normal, la diferencia no alcanzó la significación estadística. El análisis de regresión binomial negativa mostró una Razón de Tasas de Incidencia (RTI) de 14,8 (IC 95 % 6,6–33,1; p < 0,001) para MNA y una RTI de 2,16 (IC

95 % 0,97–4,83;  $p = 0,06$ ) para GLIM. La significación estadística se mantuvo en el análisis multivariado solo para MNA, con un RTI de 10,1 (IC 95% 4,5-22,8;  $p < 0,001$ ).

## **6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN**



La ICC es una enfermedad muy prevalente que, a pesar de los grandes avances terapéuticos de la última década, sigue presentando un pobre pronóstico y condiciona una disminución considerable de la calidad de vida en aquellos sujetos que la padecen. La desnutrición, frecuente en esta patología, empeora aún más el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes. Existe evidencia de que el tratamiento de la desnutrición puede mejorar el pronóstico en diversas patologías, incluida la ICC (55, 56, 57). Por ello, un diagnóstico y tratamiento precoz de la desnutrición y la identificación de aquellos sujetos con peor pronóstico, permitirá un soporte nutricional temprano e individualizado, lo que puede contribuir, junto con las nuevas terapias dirigidas, a mejorar la supervivencia de los pacientes con ICC.

Los trabajos incluidos en esta tesis tienen como objetivo genérico identificar cuál de los métodos de valoración nutricional utilizados habitualmente en la práctica clínica diaria tiene mejor capacidad pronóstica en los pacientes ambulatorios con ICC, así como identificar cuál es el mejor método de cribado nutricional en esta patología. Por otro lado, esta tesis pretende responder a otras cuestiones poco estudiadas como las posibles diferencias en la prevalencia de desnutrición en función de la FEVI y evaluar la importancia del estado nutricional sobre la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes con ICC.

Los resultados obtenidos en cada uno de los estudios se discutirán a continuación por separado, pero globalmente confirman que el MNA parece ser el mejor método de valoración nutricional en estos pacientes, ya que presenta una capacidad pronóstica superior a otros métodos de uso habitual como la VGS o los criterios GLIM, y su puntuación se relaciona con la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes. Por otro lado, los resultados obtenidos posicionan al MNA-SF como el mejor método de cribado nutricional en pacientes ambulatorios con ICC. Finalmente, se ha identificado que la prevalencia de alteraciones del estado nutricional difiere en función de la FEVI, siendo

los pacientes con ICFEp los de mayor riesgo nutricional, y por tanto en los que una valoración e intervención nutricional debe ser mandatoria.

Consideramos que los resultados obtenidos en esta tesis contribuirán a mejorar la implementación generalizada del cribaje nutricional, y a orientar a los profesionales sobre la elección de un método de valoración y cribado nutricional con implicaciones pronósticas, lo cual puede contribuir a mejorar la calidad asistencial en los pacientes con ICC.

### **6.1. ESTADO NUTRICIONAL COMO FACTOR PRONÓSTICO EN FUNCIÓN DEL MÉTODO DE VALORACIÓN NUTRICIONAL EMPLEADO E IMPLICACIONES EN LA CALIDAD DE VIDA Y LA CAPACIDAD FUNCIONAL**

La presente tesis es el primera, hasta la actualidad, en comparar dos de los métodos más habituales de valoración nutricional, como son el MNA y la VGS, en relación con su capacidad pronóstica en pacientes ambulatorios con ICC. En el primer estudio incluido, se observó que el estado nutricional evaluado por el MNA, pero no por la VGS, fue un predictor independiente de mortalidad en pacientes con ICC ambulatorios tras un seguimiento de 2 años. Además, los pacientes identificados como desnutridos o en riesgo de desnutrición según el MNA, tenían menos fuerza muscular, mayor discapacidad física, y una peor calidad de vida que los pacientes normonutridos.

En consonancia con nuestros hallazgos, Bonilla-Palomas y cols. observaron también que la desnutrición evaluada por MNA fue predictor de mortalidad por todas las causas en pacientes hospitalizados y, más recientemente, en pacientes ambulatorios (28, 37).

En referencia a la calidad de vida, sólo un estudio previo evaluó la relación de ésta con el estado nutricional (medido por el cribado nutricional MNA-SF) en pacientes con ICC, hallando, como en nuestro estudio, una peor calidad de vida en aquellos sujetos más desnutridos (34).

Por otro lado, la desnutrición es un factor de riesgo conocido para presentar sarcopenia y una peor capacidad funcional (35). Si embargo, existen pocas publicaciones al respecto en pacientes con ICC. Un estudio reciente realizado en pacientes hospitalizados por IC objetivó que el riesgo nutricional, detectado por el cribado MNA-SF se relacionó, como en nuestra cohorte, con una menor capacidad funcional medida por el Índice de Barthel (58). Otro estudio en sujetos hospitalizados por diversas enfermedades cardiovasculares incluyendo la IC, objetivó que aquellos identificados como desnutridos presentaban una menor fuerza de prensión manual y una peor función física medida por el test de la marcha (36). No obstante, nuestro estudio es el primero en evaluar y confirmar las consecuencias nefastas de la desnutrición sobre la función física de los pacientes ambulatorios con ICC.

En referencia a la caquexia cardíaca como factor pronóstico, Anker y cols. la identificaron como un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con IC, al definirla como una pérdida de peso no intencionada y libre de edemas >7,5% en un período de tiempo inferior a 6 meses (59). Sin embargo, esto no pudo demostrarse en nuestro estudio, ni tampoco en aquellos pacientes con caquexia identificada por los criterios de ESPEN (22). Dado que la mayoría de los sujetos en nuestro estudio estaban en NYHA clase II, observamos un número muy limitado de pacientes con caquexia, lo que podría justificar estos hallazgos. Además, la dificultad de evaluar la pérdida de peso no edematosa en pacientes con ICC podría haber desempeñado un papel en nuestros resultados al utilizar la definición de Anker.

Si bien hallamos pocos sujetos con caquexia, nuestros pacientes presentaron una considerable prevalencia de desnutrición, a pesar de que la mayoría estaba en clase funcional NYHA II. Así, 1 de cada 4 pacientes presentó un estado nutricional alterado según el MNA y un 15% según la VGS. Nakagomi y cols. objetivaron tasas aún más elevadas de desnutrición en pacientes ambulatorios con ICC, empleando el método CONUT para la valoración nutricional, el cual se basa en las concentraciones de



albúmina, colesterol y linfocitos (30). Las diferencias en la prevalencia de desnutrición en relación a nuestro estudio probablemente se deban al método de valoración nutricional empleado. Los métodos de evaluación nutricional que contemplan casi exclusivamente marcadores bioquímicos e inmunológicos no son los más adecuados para pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que las alteraciones en las concentraciones de albúmina, linfocitos y colesterol pueden ser causadas por cambios en los estados de hidratación e inflamación, o pueden ser secundarias a tratamientos como las estatinas (38).

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, el MNA podría considerarse un buen método para evaluar el estado nutricional en pacientes con ICC, ya que su resultado tiene implicaciones en el pronóstico, la calidad de vida y la discapacidad física de estos pacientes. Además, el cuestionario MNA no se basa en marcadores bioquímicos o inmunológicos y proporciona una valiosa información sobre los hábitos alimenticios del paciente que pueden guiar el enfoque del tratamiento nutricional. Dado que el soporte nutricional ha demostrado mejorar el pronóstico en los pacientes desnutridos con ICC (57), una valoración nutricional precoz mediante el MNA con la consiguiente intervención nutricional si fuera necesaria, podría ser de gran utilidad en los pacientes con ICC. Así mismo, dadas las implicaciones de la desnutrición sobre función física, la rehabilitación funcional debería siempre acompañar a la intervención nutricional.

## **6.2. EVALUACIÓN DEL MEJOR MÉTODO DE CRIBADO NUTRICIONAL EN PACIENTES AMBULATORIOS CON ICC**

Debido a la elevada carga asistencial que existe actualmente en las unidades de IC que atienden a pacientes con ICC, es necesario establecer una prueba de cribado nutricional rápida y simple, que no requiera capacitación previa, y que pueda usarse en la práctica clínica diaria para identificar a los pacientes en riesgo nutricional que podrían beneficiarse

de una evaluación nutricional más detallada. En nuestro estudio, tomando como métodos de referencia de valoración nutricional al MNA y la VGS, hallamos que el MNA-SF presentó mayor sensibilidad y especificidad que los métodos de cribado MUST o el MST. Hasta la actualidad, este es el primer estudio que evalúa y compara diferentes métodos de cribado nutricional en pacientes ambulatorios con ICC, en relación a un método de evaluación nutricional de referencia que ha demostrado tener una importancia pronóstica en estos pacientes. Dados nuestros hallazgos, consideramos que dentro de la evaluación ambulatoria de los pacientes con ICC se debería incluir sistemáticamente el MNA-SF. Los pacientes identificados como desnutridos o en riesgo de desnutrición deben entonces remitirse a una consulta especializada para una valoración más precisa del estado nutricional y para determinar el soporte nutricional más adecuado.

### **6.3. PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D Y SU SIGNIFICADO PRONOSTICO EN LOS PACIENTES CON ICC**

La mayoría de los pacientes incluidos en el primer estudio presentaron niveles insuficientes o deficiencia de vitamina D. Otros autores han reportado una prevalencia similar de hipovitaminosis D en pacientes con ICC, incluso en climas soleados como el nuestro (53, 54). Probablemente, la escasa exposición solar a que están sometidos estos pacientes, por la disminución de la movilidad y las actividades al aire libre, jueguen un papel en la elevada prevalencia de hipovitaminosis D. En nuestra cohorte, las concentraciones de 25-hidroxivitamina D no difirieron según el estado nutricional de los sujetos. No obstante, ninguno de los pacientes desnutridos o en riesgo nutricional presentó concentraciones suficientes de 25-hidroxivitamina D, lo que sí se observó en el 12% de los pacientes normonutridos.

Por otro lado, los pacientes que fallecieron durante el seguimiento presentaron unas menores concentraciones de 25-hidroxivitamina D al inicio del estudio en comparación con los supervivientes. Sin embargo, en el análisis multivariante, tras ajustar por otras variables clínicas, las concentraciones de 25-hidroxivitamina D no se asociaron a un peor pronóstico. Este hallazgo sugiere que las concentraciones de 25-hidroxivitamina D en los fallecidos estuvieron probablemente influenciadas por el estado nutricional. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con IC y déficit de vitamina D tienen un riesgo extremadamente alto de morbilidad y mortalidad, incluida la aparición de muerte súbita cardíaca (50-52), aunque en ninguno de ellos se tiene en cuenta el estado nutricional. No obstante, en nuestra población, el bajo número de pacientes con concentraciones normales de vitamina D (9,3%) podría haber disminuido la significación estadística del déficit de vitamina D en algunos de nuestros hallazgos.

Hasta la actualidad los escasos estudios randomizados controlados que evalúan el efecto de la suplementación con vitamina D en los pacientes con ICC son de corta duración y de pequeño tamaño muestral, proporcionando resultados inconcluyentes (60). No obstante, dada la elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes con ICC y la creciente evidencia de los efectos negativos de ésta en el riesgo cardiovascular, la salud ósea y la función muscular (61), consideramos que dentro de la evaluación nutricional de los pacientes ambulatorios con ICC se debería valorar la determinación sistemática de los niveles de 25-hidroxivitamina D. Son necesarios más estudios con una adecuada potencia estadística que evalúen los efectos a largo plazo de la suplementación con vitamina D en los pacientes en ICC.

#### **5.4. ESTADO NUTRICIONAL Y PRONÓSTICO EN PACIENTES AMBULATORIOS CON ICC EN FUNCIÓN DE LA FEVI**

Hasta la actualidad, la presente tesis es la primera en evaluar si la prevalencia de desnutrición y sus consecuencias sobre el pronóstico clínico varían según la FEVI de los pacientes con ICC.

En el primer estudio realizado para esta tesis, demostramos que el MNA-SF era la mejor herramienta de cribado nutricional en pacientes ambulatorios con ICC al compararla con otros métodos de cribado. Por ello, se decidió implementar el MNA-SF en la evaluación rutinaria que realizan las enfermeras de nuestra unidad multidisciplinar de IC. Ello, nos permitió realizar el segundo estudio, en el que se detectó desnutrición o riesgo de nutricional por MNA-SF en casi uno de cada cinco pacientes ambulatorios. Además, se observó que los pacientes con ICFEp tenían una mayor prevalencia de riesgo nutricional o desnutrición que los pacientes con ICFErm o ICFEr, a pesar de tener un mayor Índice de Masa Corporal (IMC) que estos últimos. Este hallazgo respalda el hecho de que el IMC no es un buen parámetro para evaluar el estado nutricional en sujetos con ICC, como han sugerido otros autores (31). El mayor riesgo nutricional de los pacientes con ICFEp se podría justificar porque este tipo de IC generalmente afecta a una población de pacientes de mayor edad con varias comorbilidades que inducen un estado proinflamatorio sistémico, condiciones que se vinculan clásicamente a la desnutrición (62,63). Por otro lado, nuestros pacientes con ICFEp fueron tratados con menos frecuencia con IECAs o beta-bloqueantes, como se ha descrito en otros estudios (64). Es posible que las diferencias en el tratamiento entre los grupos de FEVI pudieran haber influido en el estado nutricional. En este sentido, Anker et al. observaron que el uso de enalapril evitaba la pérdida de peso en pacientes con IC (65). Además, el uso de beta-bloqueantes se ha asociado con un aumento de peso y masa magra y una disminución del hipermetabolismo en pacientes con IC (66,67).

A pesar de que varios autores han demostrado que el estado nutricional es un factor pronóstico importante en pacientes con ICC, la mayoría de los datos se refieren a

pacientes con ICfEr (28,31,32,34). Solo un estudio se centró en pacientes con ICfEp, objetivando que el cribado nutricional al alta hospitalaria mediante el índice de riesgo nutricional geriátrico (GNRI) fue útil para predecir el pronóstico a largo plazo de los pacientes ancianos con ICfEp (68).

En nuestro segundo estudio, el estado nutricional anómalo cribado por el MNA-SF fue un predictor independiente de supervivencia y de la variable compuesta de mortalidad por cualquier causa u hospitalización por IC sólo en los pacientes con ICfEr. No obstante, el estado nutricional anómalo cribado por MNA-SF sí se relacionó significativamente con las hospitalizaciones recurrentes por IC en los pacientes en cualquier categoría de ICC según la FEVI.

En referencia a las hospitalizaciones, al igual que en nuestro estudio, otros autores han observado que la desnutrición se asocia con mayor riesgo de ingreso por IC (69). Este hecho debe tenerse en cuenta, ya que las hospitalizaciones recurrentes empeoran la calidad de vida de los pacientes y aumentan los costes sanitarios.

En relación a la supervivencia, los resultados de nuestro estudio indican que la desnutrición podría ejercer un efecto más potente sobre el pronóstico de los pacientes con ICfEr que aquellos en las otras dos categorías. Una explicación podría ser que los pacientes con ICfEr tienen una afectación cardíaca menos grave que aquellos con ICfEp, por lo que condiciones como la desnutrición pueden jugar un papel pronóstico más importante. Por otro lado, en el caso de la ICfEp, las comorbilidades y la fragilidad, más frecuentes en esta población (62), podrían haber sesgado el efecto de la desnutrición sobre la mortalidad de este grupo. Además, entre nuestros sujetos con ICfEr se observó una menor proporción de pacientes en clase funcional III de la NYHA en relación con aquellos con ICfEp (7,8% vs.14,2%), como se ha descrito en otros estudios (4). La clase funcional podría haber ejercido un potente efecto sobre la mortalidad en los sujetos con ICfEp, minimizando así el efecto de la desnutrición en este subgrupo de pacientes.

Las diferencias observadas entre nuestros resultados y los hallados por otros autores sobre el efecto de la desnutrición en la supervivencia de los pacientes con ICfEr o ICfEp podrían explicarse por diversas razones. El único estudio previo que evaluó los resultados del MNA-SF en relación con el pronóstico en la IC encontró que los resultados del MNA-SF se asociaron con la supervivencia a los 12 meses y las hospitalizaciones recurrentes (34). Sin embargo, este estudio solo incluyó a pacientes ancianos con ICfEr y los resultados no se ajustaron por otras variables de confusión clínicamente relevantes como es el caso de nuestro trabajo. Por tanto, los resultados no son comparables a los de nuestro estudio. Por otro lado, en nuestro estudio a todos los pacientes identificados como desnutridos o en riesgo nutricional por MNA-SF se les proporcionó consejo dietético al inicio del estudio, mientras que en la mayoría de los artículos previos publicados que analizaron el impacto de desnutrición en pacientes con ICC, no se les realizó ninguna intervención nutricional (28, 31, 32, 34). Este consejo dietético podría haber jugado un papel en la modificación del pronóstico de nuestra población. Sin embargo, cabe mencionar que la intervención nutricional realizada en nuestra población no fue lo suficientemente efectiva para mejorar la supervivencia, especialmente en pacientes con ICfEr, ni tampoco para disminuir las hospitalizaciones por ICC. Ninguno de nuestros pacientes recibió suplementos nutricionales orales, ya que en nuestra Comunidad Autónoma éstos no están financiados por el Sistema Nacional de Salud en pacientes ambulatorios con ICC. En este sentido, un reciente ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes hospitalizados con IC demostró que la intervención nutricional intensiva en sujetos desnutridos, que incluía el tratamiento con suplementos nutricionales orales si era necesario, redujo el riesgo de mortalidad por todas las causas y la tasa de reingresos por IC en comparación con los pacientes que recibían tratamiento convencional (57). Otro estudio aleatorizado multicéntrico realizado en pacientes ancianos desnutridos que incluía un 25% de sujetos con IC, el tratamiento al alta hospitalaria con un suplemento nutricional oral hiperproteico vs. placebo mejoró el

estado nutricional y disminuyó la mortalidad durante el período de observación de 90 días (55). Estos hallazgos, junto con los de nuestro estudio, resaltan la necesidad de realizar un cribado e intervención nutricional en todos los pacientes con IC, y que el soporte nutricional debe ser mucho más proactivo y precoz, especialmente en aquellos sujetos con IC FErm, ya que la desnutrición parece tener un efecto más potente sobre la mortalidad de este grupo.

Dado que la mortalidad se ha mantenido inaceptablemente alta entre los pacientes con IC que reciben tratamiento médico basado en la evidencia, alternativas terapéuticas adicionales que sean seguras, prácticas y eficaces, como lo es el soporte nutricional, podrían jugar un papel importante en la mejora del pronóstico de estos pacientes. No obstante, son necesarias investigaciones futuras para confirmar los vínculos entre las diferentes intervenciones nutricionales y el pronóstico de la IC según la FEVI.

## **6.5. EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL MEDIANTE LOS CRITERIOS GLIM Y SU SIGNIFICADO PRONÓSTICO**

Tras la realización del primer estudio incluido en esta tesis, la Global Leadership Initiative on Malnutrition publicó los criterios GLIM para el diagnóstico de la desnutrición. Por ello, decidimos validarlos en nuestra cohorte de pacientes ambulatorios con ICC, comparándolos con un método previamente validado como el MNA y valorar, así mismo, la capacidad pronóstica de la desnutrición evaluada por estos criterios.

En el tercer estudio incluido en esta tesis, hallamos que el estado nutricional evaluado con el MNA, pero no con los criterios GLIM, fue un predictor independiente de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular (CV) y hospitalizaciones recurrentes relacionadas con la IC durante un seguimiento de cinco años en pacientes ambulatorios con IC. Hasta la actualidad, este es el primer estudio que evalúa los criterios GLIM en

relación con la capacidad pronóstica en pacientes ambulatorios con ICC, y los compara con un método validado previamente en estos pacientes.

Kootaka y cols. hallaron recientemente que la desnutrición definida según los criterios GLIM era un predictor de baja capacidad funcional y mortalidad en pacientes hospitalizados con enfermedades cardiovasculares (70). Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, solo el 24% de los sujetos tenían ICC previa, todos ellos fueron evaluados durante la hospitalización, el seguimiento fue relativamente corto (2 años) y el análisis multivariante solo se ajustó por edad y sexo. Los pacientes hospitalizados suelen presentar DRE aguda, la cual cursa con mayor inflamación que la DRE crónica observada en pacientes ambulatorios. Además, durante la hospitalización la ingesta dietética a menudo se reduce en comparación con la de los pacientes ambulatorios debido a muchas razones, como períodos de ayuno en relación a pruebas diagnósticas o intervenciones, anorexia intensa asociada a la enfermedad aguda, entre otros (71). Estas diferencias podrían explicar las discrepancias entre el estudio de Kootaka y cols. con nuestro estudio y sugerirían que los criterios GLIM pueden ser más precisos para identificar la desnutrición en pacientes con ICC hospitalizados que en aquellos ambulatorios. En este sentido, los dos criterios etiológicos de los criterios GLIM, que son la reducción de la ingesta o asimilación de alimentos y la inflamación, podrían cumplirse más fácilmente en pacientes con ICC hospitalizados que aquellos en régimen ambulatorio. Por otro lado, los criterios fenotípicos de los criterios GLIM se basan en el IMC y la pérdida de peso no intencionada. El IMC no es un buen parámetro para evaluar el estado nutricional ni la composición corporal, particularmente en sujetos con IC, puesto que la sobrecarga de volumen que presentan estos pacientes puede llevar a un IMC falsamente elevado. Este hecho, junto con la dificultad de evaluar la pérdida de peso no edematosa en pacientes con IC, podría haber influido nuestros resultados al evaluar los criterios fenotípicos. En consecuencia, aunque se ha reportado que la desnutrición definida por GLIM es un predictor de mortalidad en pacientes con otras enfermedades



crónicas como el cáncer (72), es posible que no sea tan adecuada para predecir el pronóstico en sujetos con IC, probablemente debido a los componentes de los Criterios GLIM, especialmente los referidos al IMC y la pérdida de peso.

En contraste con los criterios GLIM, el MNA sí fue un predictor independiente de mortalidad por todas las causas, mortalidad CV y hospitalizaciones recurrentes relacionadas con IC en nuestros pacientes ambulatorios con IC durante los cinco años de seguimiento. Nuestros resultados son similares a los de Bonilla-Palomas et al., quienes también observaron que la desnutrición evaluada con el MNA era un buen predictor de mortalidad por todas las causas entre los pacientes con ICC que acudían a una consulta externa de IC [37].

En nuestra cohorte, la prevalencia de alteraciones del estado nutricional difirió según el método de valoración nutricional empleado (GLIM 19,9% vs. MNA 25,1%). Sin embargo, cuando se consideró la categoría de desnutrición grave, los criterios GLIM identificaron una mayor proporción de pacientes (5,3%) que los identificados como desnutridos por el MNA (1,3%). Basándose únicamente en la prevalencia de la desnutrición, y en comparación con el MNA, los criterios GLIM parecen subrepresentar las alteraciones del estado nutricional en general, pero identifican a un mayor número de personas con desnutrición grave. Cabe señalar que el grado de acuerdo entre los criterios GLIM y el MNA en nuestra cohorte fue relativamente bajo (índice kappa: 0,357). Una explicación para este hallazgo podría ser el método utilizado para identificar la inflamación relacionada con la enfermedad como criterio etiológico para diagnosticar la desnutrición por GLIM. En nuestra cohorte, optamos por utilizar las concentraciones de PCR como marcador bioquímico de inflamación, siguiendo las recomendaciones del documento de consenso de los criterios GLIM (41). Otros autores, no obstante, utilizan exclusivamente la presencia de una enfermedad crónica como criterio etiológico, sin tener en cuenta las concentraciones de PCR (70, 72). El método para evaluar la inflamación en nuestro

estudio podría haber contribuido a la subestimación de la prevalencia de DRE diagnosticada por GLIM en nuestra cohorte. Recientemente, Allard y cols. han reportado una baja sensibilidad (61%) de los criterios GLIM para el diagnóstico de desnutrición al usar la VGS como comparador en un estudio que evaluó la desnutrición al ingreso hospitalario de pacientes médicos y quirúrgicos (73). Esos autores también utilizaron los niveles elevados de PCR como criterio etiológico de inflamación. Es necesario evaluar más a fondo la validez de los criterios GLIM cuando se utiliza como criterio etiológico de inflamación únicamente la presencia de una enfermedad crónica o bien cuando se emplean parámetros bioquímicos de inflamación.

Dados los hallazgos de los estudios incluidos en esta tesis, el MNA probablemente sea el mejor método para evaluar el estado nutricional en pacientes ambulatorios con IC, ya que sus resultados tienen importantes implicaciones pronósticas en estos pacientes, a diferencia de la VGS y los criterios GLIM. Además, el cuestionario MNA proporciona información valiosa sobre los hábitos dietéticos del paciente y datos que pueden orientar el abordaje del tratamiento nutricional. Por tanto, en nuestra opinión, el MNA debería ser considerado como el “gold standard” para identificar la desnutrición en los pacientes ambulatorios con ICC.



## **7. CONCLUSIONES**



En los pacientes con ICC:

1. El MNA es el mejor método para evaluar el estado nutricional, ya que sus resultados tienen importantes implicaciones en el pronóstico clínico, la calidad de vida y la capacidad funcional de estos pacientes.
2. El cuestionario MNA-SF representa una herramienta de cribado valiosa en la práctica clínica diaria para la identificación rápida y fiable del riesgo de desnutrición.
3. El MNA-SF es un predictor independiente del riesgo de hospitalizaciones recurrentes por IC.
4. La prevalencia de alteraciones del estado nutricional varía en función de la categoría de ICC según la FEVI, observándose una mayor prevalencia de riesgo nutricional o desnutrición en los pacientes con ICFEp en comparación con los pacientes con ICFErm o ICFEr.
5. La desnutrición impacta negativamente sobre la funcionalidad y la CVRS.
6. Existe una elevada prevalencia de hipovitaminosis D, por lo que se debería considerar la determinación sistemática de las concentraciones de 25 hidroxivitamina D dentro de la evaluación nutricional de esta población.



## **8. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN**





Los trabajos desarrollados en esta Tesis y los resultados obtenidos, dan pie a un amplio abanico de posibles trabajos como futuras líneas de investigación. A continuación, se destacan algunas de estas futuras líneas:

- Evaluar el efecto de una intervención nutricional intensiva sobre el pronóstico clínico, la supervivencia, la CVRS y la capacidad funcional de los pacientes con ICC que presenten desnutrición o riesgo nutricional. Analizar si el resultado obtenido difiere en función de la FEVI.
- Evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D sobre el pronóstico clínico en pacientes con ICC e hipovitaminosis D.
- Analizar la utilidad de los criterios GLIM como método diagnóstico de la desnutrición en pacientes hospitalizados con IC.
- Evaluar los posibles efectos del tratamiento con iSGLT2 sobre el estado nutricional de los pacientes con ICC y si éste difiere en función de la FEVI y en los sujetos con y sin diabetes mellitus.
- Analizar en sujetos con ICC, si el impacto de la desnutrición sobre el pronóstico clínico, la CVRS y la funcionalidad difiere en función del género.
- Analizar la utilidad de las técnicas empleadas en el análisis de composición corporal (bioimpedancia y ecografía nutricional) sobre el diagnóstico nutricional y el pronóstico clínico de los pacientes con ICC.



## 9. 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. 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, midrange and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure LongTerm Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:15741585.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 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 J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592. Epub 2016 May 20. PMID: 27207191.
4. Farré N, Lupon J, Roig E, Gonzalez-Costello J, Vila J, Perez S, de Antonio M, Solé-González E, Sánchez-Enrique C, Moliner P, Ruiz S, Enjuanes C, Mirabet S,

- Bayés-Genís A, Comin-Colet J; GICCAT Investigators. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open*. 2017;7(12):e018719
5. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, Savarese G, Lam CSP, Lund LH. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017 Dec;19(12):1624-1634. doi: 10.1002/ejhf.945. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28948683.
  6. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecote D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572580
  7. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J England*;2004;25:1614 – 1619.
  8. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137 – 1146.
  9. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-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.
10. 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, Drozdz 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 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2206286. Epub ahead of print. PMID: 36027570.
  11. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:9961004.
  12. Observatorio de resultados del Servicio Madrileño de Salud [Internet]. Madrid: Servicio Madrileño de Salud, Consejería de Sanidad; [Citado 20 de Octubre de 2022]. Recuperado a partir de: <http://observatorioresultados.sanidadmadrid.org/hospitalesficha.aspx?id=24>
  13. Moliner P, Lupón J, de Antonio M, Domingo M, Santiago-Vacas E, Zamora E, Cediel G, Santesmases J, Díez-Quevedo C, Troya MI, Boldó M, Altmir S, Alonso N, González B, Núñez J, Bayes-Genis A. Trends in modes of death in heart failure over the last two decades: less sudden death but cancer deaths on the rise. *Eur J Heart Fail*. 2019 Oct;21(10):1259-1266. doi: 10.1002/ejhf.1569. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31359563.



14. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014;35:2532
15. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, Woodward M, Patel A, McMurray J, MacMahon S. Risk prediction in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:440 – 446.38.
16. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:429 – 436.
17. Lupón J, Simpson J, McMurray JJV, de Antonio M, Vila J, Subirana I, Barallat J, Moliner P, Domingo M, Zamora E, Bayes-Genis A. Barcelona Bio-HF Calculator Version 2.0: incorporation of angiotensin II receptor blocker neprilysin inhibitor (ARNI) and risk for heart failure hospitalization. *Eur J Heart Fail*. 2018 May;20(5):938-940. doi: 10.1002/ejhf.949. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28949101.
18. Codina P, Lupón J, Borrellas A, Spitaleri G, Cediél G, Domingo M, Simpson J, Levy WC, Santiago-Vacas E, Zamora E, Buchaca D, Subirana I, Santesmases J, Díez-Quevedo C, Troya MI, Boldo M, Altmir S, Alonso N, González B, Rivas C, Nuñez J, McMurray J, Bayes-Genis A. Head-to-head comparison of contemporary heart failure risk scores. *Eur J Heart Fail*. 2021 Dec;23(12):2035-2044. doi: 10.1002/ejhf.2352. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34558158.
19. Codina P, Zamora E, Levy WC, Revuelta-López E, Borrellas A, Spitaleri G, Cediél G, Ruiz-Cueto M, Cañedo E, Santiago-Vacas E, Domingo M, Buchaca D, Subirana I, Santesmases J, de la Espriella R, Nuñez J, Lupón J, Bayes-Genis A. Mortality Risk Prediction Dynamics After Heart Failure Treatment Optimization: Repeat Risk Assessment Using Online Risk Calculators. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Apr 12;9:836451. doi: 10.3389/fcvm.2022.836451. PMID: 35498033; PMCID: PMC9039357.

20. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349:1050-53.
21. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boirie Y, Bosaeus I, Cederholm T, Costelli P, Fearon KC, Laviano A, Maggio M, Rossi Fanelli F, Schneider SM, Schols A, Sieber CC. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010; 29:154-9
22. 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.
23. Von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: A systematic overview. *Pharmacology & Therapeutics* 2009; 121(3):227–252
24. Moreley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83(4):735-43.
25. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, Godsland IF, von Haehling S, Okonko DO, Leyva F, Proudler AJ, Coats AJ, Anker SD. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1019-26.
26. Gruson D, Ahn SA, Ketelslegers JM, Rousseau MF. Increased plasma myostatin in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(7):734-6.

27. 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;11(6):567-72.
28. Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Anguita-Sanchez MP, Castillo-Domínguez JC, García-Fuertes D, Crespín-Crespín M, et al. Impact of malnutrition on long-term mortality in hospitalized patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(9):752e8.
29. Yamauti AK, Ochiai ME, Bifulco PS, de Araújo MA, Alonso RR, Ribeiro RH, et al. Subjective global assessment of nutritional status in cardiac patients. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(6):772e7.
30. Nakagomi A, Kohashi K, Morisawa T, Kosugi M, Endoh I, Kusama Y, Atarashi H, Shimizu W. Nutritional Status is Associated with Inflammation and Predicts a Poor Outcome in Patients with Chronic Heart Failure. *J Atheroscler Thromb.* 2016 Jun 1;23(6):713-27. doi: 10.5551/jat.31526. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26782970; PMCID: PMC7399287.
31. Gastelurrutia P, Lupon J, de Antonio M, Zamora E, Domingo M, Urrutia A, et al. Body mass index, body fat, and nutritional status of patients with heart failure: the PLICA study. *Clin Nutr* 2015;34(6):1233e8.
32. Gastelurrutia P, Lupon J, Domingo M, Ribas N, Noguero M, Martínez C, et al. Usefulness of body mass index to characterize nutritional status in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 108:1166e70.
33. Rasheed S, Woods RT. Malnutrition and quality of life in older people: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2013 Mar;12(2):561-6. doi: 10.1016/j.arr.2012.11.003. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23228882.
34. Sargento L, Satendra M, Almeida I, Sousa C, Gomes S, Salazar F, Lousada N, Palma Dos Reis R. Nutritional status of geriatric outpatients with systolic heart failure and its prognostic value regarding death or hospitalization, biomarkers and

- quality of life. *J Nutr Health Aging*. 2013 Apr;17(4):300-4. doi: 10.1007/s12603-013-0030-y. PMID: 23538649.
35. Cruz-Jentoft A. Sarcopenia, the last organ insufficiency. *Eur Ger Med* 2016;7(3):195e6.
36. 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.
37. Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Moreno-Conde M, López-Ibáñez MC, Castellano-García P, Ráez-Ruiz CJ, Ruíz-Quirós R, Ramiro-Ortega E. Influencia de la desnutrición sobre la mortalidad a largo plazo en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca crónica. *Nutr Hosp*. 2017; 34(6):1382-1389.
38. Guerra-Sanchez L, Martinez-Rincon C, Fresno-Flores M. Nutritional screening in heart failure patients: 5 methods review. *Nutr Hosp* 2015;31(6):2783e5.
39. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: the mini nutritional assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996;54(1):S59.
40. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8e13.
41. Cederholm, T.; Jensen, G.L.; Correia, M.I.T.D.; Gonzalez, M.C.; Fukushima, R.; Higashiguchi, T.; Baptista, G.; Barazzoni, R.; Blaauw, R.; Coats, A.; et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin. Nutr*. 2019, 38, 207–217.
42. Kootaka, Y.; Kamiya, K.; Hamazaki, N.; Nozaki, K.; Ichikawa, T.; Nakamura, T.; Yamashita, M.; Maekawa, E.; Reed, J.L.; Yamaoka-Tojo, M.; et al. The GLIM

- criteria for defining malnutrition can predict physical function and prognosis in patients with cardiovascular disease. *Clin. Nutr.* 2020, 40, 146–152.
43. León Sanz M. Revisión crítica de los criterios GLIM [A critical review of the GLIM criteria]. *Nutr Hosp.* 2021 Apr 12;38(Spec No1):29-33. Spanish. doi: 10.20960/nh.03558. PMID: 33525881.
44. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22(4):415e21.
45. Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition* 1999 Jun;15(6):458e64.
46. Isenring E, Cross G, Daniels L, Kellett E, Koczwara B. Validity of the malnutrition screening tool as an effective predictor of nutritional risk in oncology outpatients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2006 Nov;14(11): 1152e6. Epub 2006 Apr 19.
47. Isenring EA, Bauer JD, Banks M, Gaskill D. The malnutrition screening tool is a useful tool for identifying malnutrition risk in residential aged care. *J Hum Nutr Diet* 2009 Dec;22(6):545e50.
48. Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, März W, Pilz S. Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 12;22(6):2896. doi: 10.3390/ijms22062896. PMID: 33809311; PMCID: PMC7998446.
49. D'Amore C, Marsico F, Parente A, Paolillo S, De Martino F, Gargiulo P, Ferrazzano F, De Roberto AM, La Mura L, Marciano C, Dellegrottaglie S, Trimarco B, Perrone Filardi P. Vitamin D deficiency and clinical outcome in patients with chronic heart failure: A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Oct;27(10):837-849. doi: 10.1016/j.numecd.2017.07.009. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28954706.

50. Schierbeck LL, Jensen TS, Bang U, Jensen G, Kober L, Jensen JE. Parathyroid hormone and vitamin D markers for cardiovascular and all-cause mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:626e32.
51. Pilz S, März W, Wellnitz B. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927e35.
52. Liu L, Chen M, Hankins SR. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and mortality from heart failure and cardiovascular disease, and premature mortality from all-cause in United States adults. *Am J Cardiol* 2012;110: 834e9.
53. Ameri P, Ronco D, Casu M, Denegri A, Bovio M, Menoni S, Ferone D, Murialdo G. High prevalence of vitamin D deficiency and its association with left ventricular dilation: an echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 Nov;20(9):633-40.doi: 10.1016/j.numecd.2010.01.002. Epub 2010 Apr 15. PMID: 20399085.
54. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol.* 2008 Dec 1;102(11):1540-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.067. Epub 2008 Sep 24. PMID: 19026311.
55. 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.
56. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, Geiser M, Deiss M, Gomes F, Kutz A, Tribolet P, Bregenzer T, Braun N, Hoess C, Pavlicek V, Schmid S, Bilz S, Sigrist S, Brändle M, Benz C, Henzen C, Mattmann S, Thomann R, Brand C, Rutishauser J, Aujesky

- D, Rodondi N, Donzé J, Stanga Z, Mueller B. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2312-2321. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32776-4. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31030981.
57. Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Castillo-Domínguez JC, Moreno-Conde M, López Ibáñez MC, Alhambra Expósito R, Ramiro Ortega E, Anguita-Sánchez MP, Villar-Ráez A. Nutritional Intervention in Malnourished Hospitalized Patients with Heart Failure. *Arch Med Res*. 2016 Oct;47(7):535-540. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.11.005. PMID: 28262195.
58. Matsuo H, Yoshimura Y, Fujita S, Maeno Y. Risk of malnutrition is associated with poor physical function in patients undergoing cardiac rehabilitation following heart failure. *Nutr Diet*. 2019 Feb;76(1):82-88. doi: 10.1111/1747-0080.12465. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30155947.
59. Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest*. 1999 Mar; 115(3):836-47.
60. 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 Apr 30;: PMID: 28808858.
61. Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018 Jan;175:60e81.
62. Gastelurrutia P, Lupon J, Moliner P, Yang X, Cediél G, de Antonio M, et al. Comorbidities, fragility, and quality of life in heart failure patients with midrange ejection fraction. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018;2(2):176e85.
63. Alvarez-Hernandez J, Planas Vila M, León-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Perez S, García-Lorda P, et al., PREDyCES researchers. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES Study. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1049e59.

64. Moliner P, Lupon J, Barallat J, de Antonio M, Domingo M, Núñez J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol* 2018;257:188-92.
65. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361(9363):1077-83.
66. Anker S, Lechat P, Dargie H. Prevention and reversal of cachexia in patients with chronic heart failure by bisoprolol: results from the CIBIS-II study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):156-7.
67. Clark AL, Coats AJS, Krum H, Katus HA, Mohacsi P, Salekin D, et al. Effect of beta-adrenergic blockade with carvedilol on cachexia in severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017 Aug;8(4):549-56.
68. Nishi I, Seo Y, Hamada-Harimura Y, Yamamoto M, Ishizu T, Sugano A, et al. Ibaraki Cardiovascular Assessment Study-Heart Failure Investigators. Geriatric nutritional risk index predicts all-cause deaths in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2019;6(2):396-405.
69. Narumi T, Arimoto T, Funayama A, Kadowaki S, Otaki Y, Nishiyama S, et al. The prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 2013;62(5):307-13.
70. Kootaka, Y.; Kamiya, K.; Hamazaki, N.; Nozaki, K.; Ichikawa, T.; Nakamura, T.; Yamashita, M.; Maekawa, E.; Reed, J.L.; Yamaoka-Tojo, M.; et al. The GLIM criteria for defining malnutrition can predict physical function and prognosis in patients with cardiovascular disease. *Clin. Nutr.* 2020, 40, 146–152.
71. Kondrup, J.; Johansen, N.; Plum, L.M.; Bak, L.; Larsen, I.H.; Martinsen, A.; Andersen, J.R.; Baerthsen, H.; Bunch, E.; Lauesen, N. Incidence of nutritional



- risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin. Nutr.* 2002, 21, 461–468.
72. Zhang, X.; Tang, M.; Zhang, Q.; Zhang, K.-P.; Guo, Z.-Q.; Xu, H.-X.; Yuan, K.-T.; Yu, M.; Braga, M.; Cederholm, T.; et al. The GLIM criteria as an effective tool for nutrition assessment and survival prediction in older adult cancer patients. *Clin. Nutr.* 2020, 40,1224–1232.
73. Allard, J.P.; Keller, H.; Gramlich, L.; Jeejeebhoy, K.N.; Laporte, M.; Duerksen, D.R. GLIM criteria has fair sensitivity and specificity for diagnosing malnutrition when using SGA as comparator. *Clin. Nutr.* 2020, 39, 2771–2777.

