



Trabajo Original

Paciente crítico

Efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre la hipoalbuminemia en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y actividad inflamatoria elevada

Effect of omega-3 fatty acids on hypoalbuminemia in acute heart failure patients with increased inflammatory activity

Juan Luis Bonilla Palomas¹, Antonio Luis Gámez López¹, Mirian Moreno Conde², María Cristina López Ibáñez² y María Amparo Moreno Villar³

¹Área de Cardiología. Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda, Jaén. ²Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda, Jaén. ³Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda, Jaén

Resumen

Introducción: la actividad inflamatoria (AI) es causa de hipoalbuminemia en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA).

Objetivos: el objetivo principal de este estudio fue evaluar si un tratamiento modulador de la AI contribuye a corregir la albuminemia en este contexto.

Métodos: en este ensayo clínico, 43 pacientes con ICA, hipoalbuminemia (albúmina sérica $\leq 3,4$ g/dl) y AI elevada [proteína C-reactiva (PCR) ≥ 25 mg/l] fueron asignados aleatoriamente a recibir ácidos grasos omega-3 (4 g diarios) o placebo durante 4 semanas. La albuminemia y la PCR se reevaluaron en las semanas 1 y 4. Se realizó un análisis de la varianza para medidas repetidas.

Resultados: la edad media era de $75,6 \pm 8,8$ años, el 72,1 % eran varones y la etiología más frecuente era la isquémica (46,5 %). Los dos grupos fueron homogéneos en sus características basales. Se encontró un incremento significativo de la concentración de albúmina en la semana 4 con respecto a la basal (p del efecto tiempo $< 0,001$), sin que se hallaran diferencias entre los grupos ni en la semana 1 ni en la 4. La PCR descendió significativamente ya en la semana 1 (p del efecto tiempo $< 0,001$), sin que se encontraran diferencias entre los grupos ni en la semana 1 ni en la 4.

Conclusión: en los pacientes con ICA, hipoalbuminemia y AI elevada, la albuminemia se normaliza en la semana 4 mientras que la PCR desciende significativamente en la primera semana. En este contexto, ambos efectos son independientes de la adición de altas dosis de ácidos grasos omega-3.

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca.
Hipoalbuminemia.
Actividad inflamatoria.
Ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Ensayo clínico.

Abstract

Introduction: inflammatory activity (IA) is a cause of hypoalbuminemia in patients with acute heart failure (AHF).

Objectives: the main objective of this study was to evaluate whether an AI modulator treatment contributes to correcting albuminemia in this context.

Methods: in this clinical trial 43 patients with AHF, hypoalbuminemia (serum albumin ≤ 3.4 g/dl), and elevated IA [C-reactive protein (CRP) ≥ 25 mg/l] were randomly assigned to receive omega-3 fatty acids (4 g daily) or placebo for 4 weeks. Albuminemia and CRP were reassessed at weeks 1 and 4. An analysis of variance for repeated measures was performed.

Results: mean age was 75.6 ± 8.8 years, 72.1 % were male, and the most frequent etiology was ischemic (46.5 %). The two groups were homogeneous in their baseline characteristics. A significant increase in albumin concentration was found at week 4 from baseline (p for the effect of time < 0.001), with no differences between groups at week 1 or week 4. CRP decreased significantly in week 1 (p for the effect of time < 0.001), with no differences between groups in either week 1 or week 4.

Conclusion: in patients with AHF, hypoalbuminemia, and elevated AI albuminemia normalizes in week 4, while CRP already drops significantly during the first week. In this context both effects are independent of the addition of high doses of omega-3 fatty acids.

Keywords:

Heart failure.
Hypoalbuminemia.
Inflammatory activity.
Omega-3 polyunsaturated fatty acids. Clinical trial.

Recibido: 06/04/2021 • Aceptado: 15/06/2021

Financiación: el estudio está financiado por la Sociedad Española de Cardiología como proyecto de investigación de la Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante 2015. Esta institución no ha tenido ninguna participación en el estudio.

Conflicto de intereses: ninguno de los autores declara ningún conflicto de intereses con respecto al artículo.

El protocolo del estudio fue registrado en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos (EudraCT 2015-003048-37).

Bonilla Palomas JL, Gámez López AL, Moreno Conde M, López Ibáñez MC, Moreno Villar MA. Efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre la hipoalbuminemia en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y actividad inflamatoria elevada. *Nutr Hosp* 2021;38(5):890-896

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03637>

Correspondencia:

Juan Luis Bonilla Palomas. Área de Cardiología.
Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna.
Hospital San Juan de la Cruz. Avenida de Linares, s/n.
23400 Úbeda, Jaén
e-mail: juanl.bonilla.sspa@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN

La hipoalbuminemia es frecuente en el paciente con insuficiencia cardiaca (IC), ya sea con fracción de eyección reducida (ICFER) (1) o conservada (ICFEC) (2) y tanto en la IC crónica (1) como en la IC aguda (ICA) (2-4). Su aparición, además, se asocia a una peor supervivencia (1-5). En la ICA, la hipoalbuminemia se ha asociado a un incremento de la mortalidad intrahospitalaria (4,5) y es un predictor independiente de mortalidad a largo plazo tras el alta (2-4). De un lado, la hipoalbuminemia tiene un efecto deletéreo sobre la propia IC, pues determina una disminución de la presión oncótica y, así, favorece la persistencia o el desarrollo del edema pulmonar y las descompensaciones de la IC (6); de otro lado, la hipoalbuminemia es un marcador subrogado de otros factores con impacto pronóstico en el paciente con IC (4). Atendiendo a esto último, resulta importante identificar aquellas causas de hipoalbuminemia sobre las que se pueda intervenir para evaluar su impacto en la supervivencia del paciente. La albuminemia está condicionada no solo por la ingesta proteica sino también por la velocidad de síntesis hepática, por su degradación, por el incremento de la permeabilidad vascular y por las pérdidas entéricas o renales (7). En el paciente con ICA no existe una clara asociación entre hipoalbuminemia y desnutrición (4,8). Si se ha atribuido la hipoalbuminemia a pérdidas entéricas por congestión esplácnica (9) y a la actividad inflamatoria (AI) (4). Determinadas citoquinas, como la interleuquina (IL)-2 y la IL-6, inhiben la síntesis hepática de albúmina (7) y, junto con el interferón- α , incrementan la permeabilidad vascular, lo que favorece la fuga de albúmina al espacio extravascular (7). La influencia de la inflamación en la fisiopatología de la IC se ha documentado sobradamente (10) y se expresa con un incremento de las citoquinas inflamatorias circulantes (IL-6, TNF- α) y de la proteína C-reactiva (PCR) (10,11). Precisamente la IL-6, una de las más intensamente relacionadas con la fisiopatología de la IC (10), es el principal determinante de la producción hepática de PCR (12), por lo que la determinación de esta proteína se convierte en un método accesible para conocer la AI ligada a la IC (11).

La AI elevada se asocia a una peor supervivencia del paciente con IC crónica (11,13) o aguda (14). La presencia de hipoalbuminemia podría resaltar la repercusión funcional de la inflamación e identificar, como marcador subrogado de la misma, al paciente con un peor pronóstico. Puesto que el tratamiento de la hipoalbuminemia ha de ser el tratamiento de las causas que la producen (15), es posible que en los pacientes con ICA, hipoalbuminemia y una AI elevada, un tratamiento encaminado a modular la respuesta inflamatoria, añadido al tratamiento convencional de la propia IC, pueda contribuir a corregir la hipoalbuminemia. De evidenciarse tal efecto podrían plantearse futuros estudios sobre el impacto pronóstico de esta medida. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI omega-3) presentan múltiples efectos cardiovasculares y un reconocido efecto antiinflamatorio (16). Estudios previos han mostrado que, en el paciente con IC, la adición de altas dosis de AGPI omega-3 propicia una disminución de las concentraciones plasmáticas de PCR, IL-6 y TNF- α (17-19).

Por todo ello, nuestra *hipótesis de trabajo* es que en los pacientes con ICA que presentan hipoalbuminemia y una AI elevada,

los AGPI omega-3, por su efecto antiinflamatorio, añadidos al tratamiento convencional de la IC, contribuyen a corregir la concentración sérica de albúmina.

MÉTODOS

El PROTEICA (efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 sobre la concentración sérica de albúmina en pacientes con ICA, hipoalbuminemia y AI elevada) es un ensayo clínico unicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado, diseñado para evaluar el efecto de altas dosis de AGPI omega-3 sobre la concentración sérica de albúmina en el paciente con ICA, hipoalbuminemia y AI elevada.

El estudio se llevó a cabo siguiendo los preceptos establecidos en la Declaración de Helsinki. Los pacientes firmaron el consentimiento informado. El protocolo del estudio fue autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (EudraCT 2015-003048-37) y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica de la provincia de Jaén (código de protocolo HSJC-CAR-01-2015).

El protocolo fue registrado en ClinicalTrials.gov número NCT02708771.

OBJETIVOS

El objetivo principal fue evaluar si altas dosis de AGPI omega-3 añadidas al tratamiento habitual del paciente con ICA que además presenta hipoalbuminemia y una AI elevada contribuye a corregir la concentración de albúmina sérica.

Los objetivos secundarios fueron evaluar el efecto de altas dosis de AGPI omega-3 añadidas al tratamiento habitual del paciente con ICA que además presenta hipoalbuminemia y una AI elevada sobre: 1) la AI; 2) la evolución de los biomarcadores.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Criterios de inclusión: se consideraron candidatos a participar en el estudio los pacientes mayores de 18 años hospitalizados por ICA, ya fuera crónica descompensada o de nueva aparición, de cualquier etiología que presentaran hipoalbuminemia (albúmina sérica $\leq 3,4$ g/dl) y una AI elevada (PCR ≥ 25 mg/l). Los pacientes recibieron información verbal y por escrito sobre el estudio, se comprometieron a cumplir el protocolo de este y firmaron el documento de consentimiento informado.

Criterios de exclusión: se excluyeron del estudio los pacientes que presentaban un pronóstico vital infausto, los participantes en otros ensayos clínicos, los pacientes en tratamiento con AGPI omega-3 en el último mes, los pacientes sometidos durante el ingreso a tratamiento quirúrgico o percutáneo destinado a corregir la causa de la ICA, las mujeres embarazadas y los pacientes con insuficiencia renal en diálisis, con síndrome nefrótico, con insuficiencia hepática en estadios Child-Pugh B o C, con proceso infeccioso agudo o con neoplasia maligna activa.

Insuficiencia cardiaca

El diagnóstico de IC se estableció conforme a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (20). El diagnóstico de ICfEc se estableció cuando, en presencia de síntomas y signos de IC y de una cardiopatía estructural relevante o de datos de disfunción diastólica, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) era $\geq 50\%$ (21).

Datos basales

Durante el ingreso se recogieron datos demográficos, clínicos, analíticos, ecocardiográficos y del tratamiento. Los datos se obtuvieron durante los primeros tres días tras la hospitalización. Se consideró hipoalbuminemia la presencia de una concentración de albúmina sérica $\leq 3,4$ g/dl, atendiendo al rango de referencia de nuestro laboratorio (rango 3,5-5,5 mg/dl). Además, este valor se ha utilizado en estudios recientes de pacientes con IC (1,2,4,5). La AI se valoró mediante la PCR (11). A efectos de este estudio, se consideró que la AI era elevada cuando el valor de PCR fue ≥ 25 mg/l, esto es, al menos 5 veces mayor que el límite superior de la normalidad establecido por nuestro laboratorio (rango: 0-5 mg/l). El filtrado glomerular se estimó mediante la ecuación 7 del estudio *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (22). Se valoró el estado nutricional mediante la forma abreviada de la encuesta *Mini Nutritional Assessment* (23).

Fueron motivos de la interrupción del tratamiento, además de la muerte, los siguientes: reacciones adversas resistentes al tratamiento sintomático, abandono del tratamiento, embarazo, alteración de la función hepática con incremento de las transaminasas > 5 veces su valor de referencia (50 U/ml) o hemorragia mayor según los criterios de 2005 de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (24).

INTERVENCIÓN

Cuarenta y seis pacientes se asignaron mediante un proceso de aleatorización simple a dos grupos: control e intervención (Fig. 1). Para ello se estableció a priori una secuencia de aleatorización depositada en el Servicio de Farmacia Hospitalaria de nuestro centro, con el que los investigadores contactan telefónicamente. Todos los pacientes recibían el tratamiento convencional de la IC. Los pacientes del grupo de intervención recibieron durante 4 semanas 4 cápsulas de gelatina blanda diarias de 1 g de ésteres etílicos de AGPI omega-3, distribuidas en dos tomas de 2 cápsulas (casa cápsula contiene 460 mg de ácido eicosapentanoico (EPA) etil éster y 380 mg de ácido docosahexanoico (DHA) etil éster); el grupo de control recibió 4 cápsulas de gelatina blanda diarias de 1 g de placebo de idéntica apariencia y con la misma posología. El tratamiento con los AGPI omega-3/placebo se inició durante la hospitalización en las primeras 24 horas desde la obtención de los datos basales. Diversos estudios previos han evaluado el efecto antiinflamatorio de altas dosis de AGPI omega-3 en pacientes con IC y comprobado la seguridad de estas dosis (17-19).

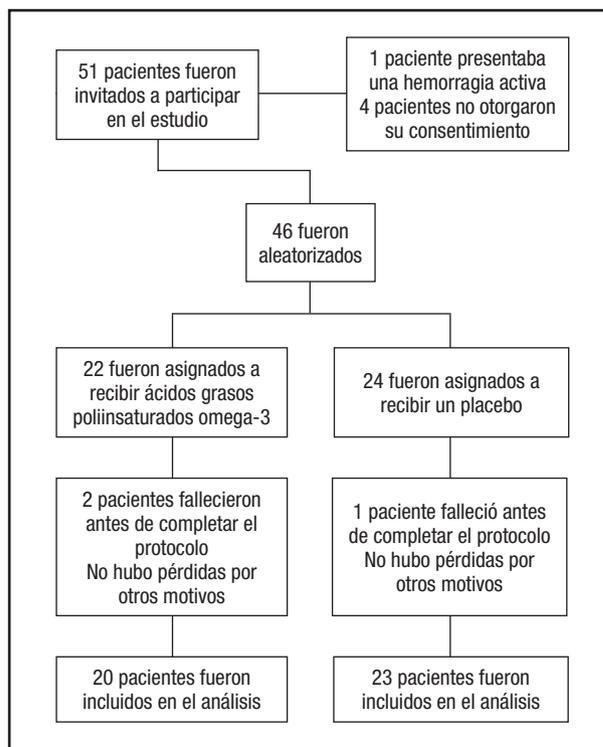


Figura 1.

Diagrama de flujo del estudio.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Puesto que el impacto pronóstico de la hipoalbuminemia se establece de forma precoz, en caso de que la intervención produjera el efecto deseado, resultaba primordial detectarlo precozmente. Por ello, para la evaluación del objetivo primario y los objetivos secundarios, los pacientes fueron evaluados en las semanas 1 y 4 tras la aleatorización. En cada una de estas visitas se realizó una evaluación clínica y analítica en la que se reevaluaron la concentraciones séricas de albúmina, PCR y NTproBNP. Se evaluó la adherencia al tratamiento mediante el recuento de cápsulas. Adicionalmente se evaluó la modificación de la concentración de triglicéridos como efecto biológico de los AGPI omega 3.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Se consideró la aparición de acontecimientos y reacciones adversas. En las semanas 1 y 4 se determinaron los valores de transaminasas, bilirrubina, filtrado glomerular y un hemograma completo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos cuantitativos se presentan como media \pm desviación estándar. Los datos cualitativos se expresan en porcentajes. Se estudió el ajuste a la distribución normal de las variables cuan-

titativas mediante el test de Shapiro-Wilk. Para la comparación de las variables basales entre grupos se utilizó la prueba del χ^2 para las variables cualitativas y la t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, según su ajuste o no a la normalidad, respectivamente. El análisis de los datos del estudio se realizó mediante un análisis de la varianza para medidas repetidas, analizando el efecto de la intervención, el efecto del tiempo y de la interacción entre ambos factores. En caso de no cumplirse el supuesto de esfericidad, se aplicó el índice corrector épsilon estimado por el método de Huynh-Feldt. Para completar la interpretación de los resultados se obtuvieron gráficos de perfil representando el efecto de la interacción y, en caso necesario, se realizaron comparaciones múltiples por pares según el tiempo y por pares entre los grupos para cada tiempo. Para tal fin se efectuó una comparación de efectos principales ajustando los intervalos de confianza mediante la corrección de Bonferroni. Estos datos se analizaron por protocolo. Todo el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® versión 15 (SPSS INC., Chicago, EUA).

Tamaño muestral

Estudios previos ofrecen concentraciones medias de albúmina sérica para los pacientes hipoalbuminémicos en el contexto de la ICA de en torno a 3 g/dl (2-4). La intervención debería conseguir normalizar la concentración de albúmina sérica, esto es, situarla en un valor $\geq 3,5$ g/dl. Para detectar un incremento de la concentración sérica de albúmina de 0,5 g/dl, considerando un valor de la varianza para ese parámetro en el grupo de control de, como máximo, 0,25, con una potencia del 90 % y un nivel de confianza con la prueba de dos colas del 95 %, serían necesarios 23 pacientes por grupo, considerando hasta un 10 % de pérdidas durante el seguimiento.

RESULTADOS

De los 46 pacientes aleatorizados, 24 en el grupo de control y 22 en el grupo de intervención, 3 fallecieron antes de concluir la intervención por lo que, finalmente, 43 pacientes fueron incluidos en el análisis (Fig. 1). La edad media fue $75,6 \pm 8,8$ años, el 72,1 % eran varones, el 67,4 % tenían una FEVI < 50 % y la etiología más frecuente fue la isquémica (46,5 %). Los dos grupos fueron homogéneos en sus características basales (Tabla I). Las concentraciones de albúmina basal y en las semanas 1 y 4 fueron, en el grupo con omega-3, de $3,08 \pm 0,27$, $3,34 \pm 0,55$ y $3,79 \pm 0,46$ g/dl, respectivamente, y de $2,97 \pm 0,41$, $3,04 \pm 0,47$ y $3,56 \pm 0,51$ g/dl, respectivamente, en el grupo del placebo. Se encontró un incremento de la albuminemia ($p < 0,001$ para el efecto tiempo) que no fue significativo hasta la semana 4 ($p < 0,001$, para la comparación con el dato basal), sin que se hallaran diferencias entre los grupos, ni en la semana 1 ni en la 4 (p de la intervención: 0,85; p de la interacción: 0,57) (Fig. 2A). El valor de PCR basal y en las semanas 1 y 4 fue $89,98 \pm 54,97$, $25,74 \pm 18,95$ y $14,68 \pm 24,41$ mg/l, respectivamente, en

Tabla I. Características basales de los pacientes

	Placebo (n = 23)	Omega-3 (n = 20)	P
Edad (años)	75 \pm 9,6	76 \pm 7,7	0,82
Mujeres (%)	26,1	30	0,54
IC crónica descompensada (%)	52,2	60	0,77
Hospitalización previa por IC (%)	30,4	35	0,64
FEVI (%)	42 \pm 19	37 \pm 14	0,34
FEVI < 50 % (%)	56,5	80	0,14
Etiología isquémica (%)	34,8	60	0,2
Hipertensión (%)	65,2	75	0,56
Hiperlipemia (%)	47,8	65	0,33
Diabetes mellitus (%)	34,8	40	0,68
Fibrilación auricular (cualquier tipo) (%)	43,5	65	0,2
Frecuencia cardiaca (lpm)	83 \pm 19	78 \pm 16	0,34
Presión arterial sistólica (mmHg)	116 \pm 15	121 \pm 18	0,44
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	57,9 \pm 28,2	52,6 \pm 22,5	0,53
Hemoglobina (g/dL)	12,1 \pm 2,5	12,5 \pm 1,7	0,48
Sodio sérico (mEq/L)	138,7 \pm 5,4	139,4 \pm 3,8	0,42
Triglicéridos (mg/dL)	98 \pm 35,7	98,4 \pm 35	0,83
NTproBNP (pg/mL)	12186 \pm 10729	11641 \pm 10511	0,58
Índice de Charlson	3,2 \pm 1,7	4 \pm 2,4	0,25
Albúmina sérica (g/dL)	2,98 \pm 0,4	3,08 \pm 0,27	0,6
Proteína C-reactiva (mg/L)	91,24 \pm 62,57	84,22 \pm 54,68	0,74
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,4 \pm 4,9	27,8 \pm 7,9	0,93
MNA score	10,4 \pm 1,4	10,6 \pm 1,5	0,69
<i>Tratamiento en aleatorización (%)</i>			
Inotropos intravenosos	8,7	15	0,35
Diuréticos intravenosos	100	85	0,1
IECA/ARA-II	73,4	85	0,56
Sacubitril/Valsartán	0	10	0,17
Beta-bloqueantes	100	100	1
ARM	47,8	50	0,99
<i>Tratamiento al alta (%)</i>			
Diurético	100	95	0,34
Beta-bloqueante	100	100	1
IECA/ARA-II	87	85	0,73
Sacubitril/Valsartán	0	10	0,17
ARM	52,2	65	0,54
Antiagregantes	30,4	30	0,88
Anticoagulantes	52,2	70	0,34
Estatinas	52,2	65	0,54

ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; MNA: mini nutritional assessment; NTproBNP: fragmento N-terminal del péptido natriurético de tipo B.

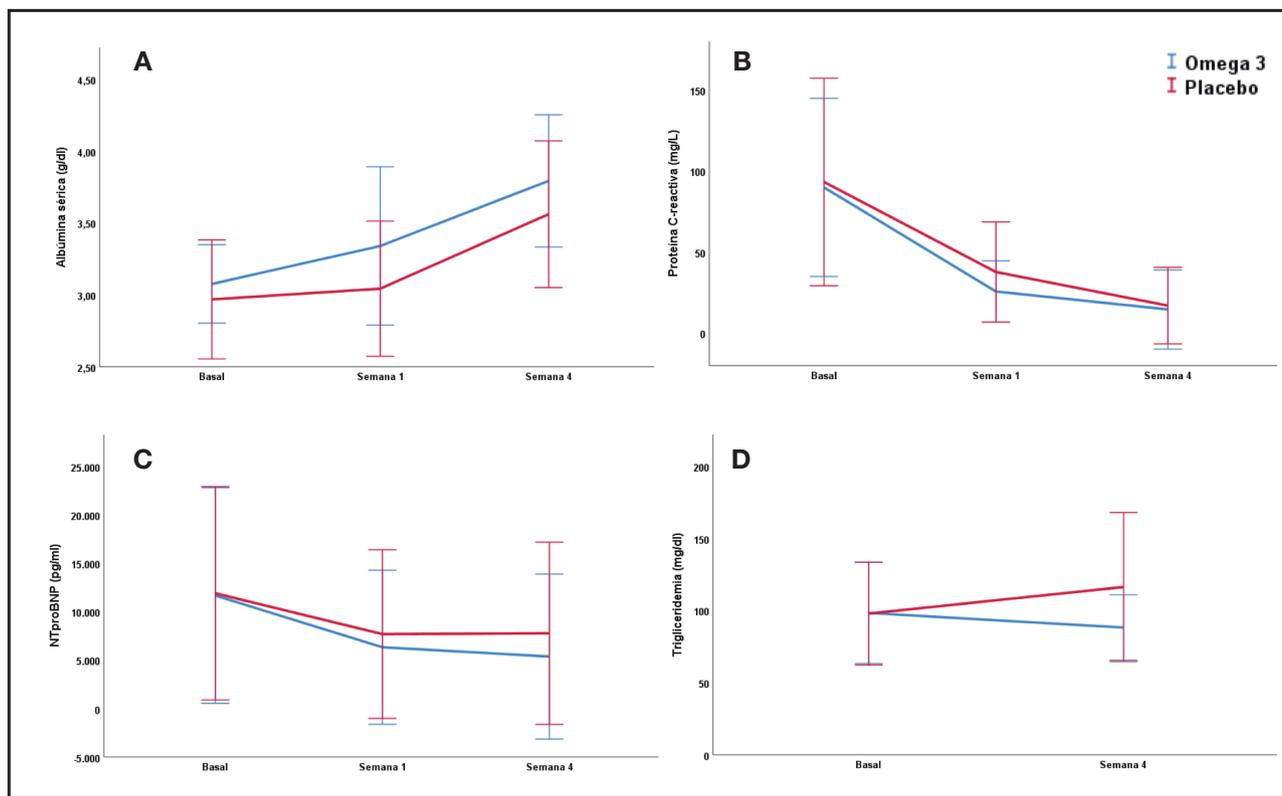


Figura 2.

Evolución de las variables de eficacia: concentraciones de albúmina sérica (A), proteína C-reactiva (B) y fragmento N-terminal del péptido natriurético de tipo B (NTProBNP) (C). Además se muestra la evolución de la concentración de triglicéridos (D). Los datos se expresan como media \pm desviación estándar.

el grupo con omega-3, y $93,32 \pm 64,01$, $37,78 \pm 30,86$ y $17,03 \pm 23,59$ mg/l, respectivamente, en el grupo del placebo. Se detectó una disminución de la PCR ($p < 0,001$ para el efecto tiempo) que fue significativa ya en la semana 1 ($p < 0,001$ para la comparación con el dato basal), sin que se encontraran diferencias entre los grupos, ni en la semana 1 ni en la 4 (p de la intervención: 0,52; p de la interacción: 0,74) (Fig. 2B). Igualmente se produjo un descenso significativo de la concentración de NTproBNP ($p < 0,001$ para el efecto tiempo) que fue del 40 % ya en primera semana desde la aleatorización ($p < 0,001$ para la comparación con el dato basal), sin que se encontraran diferencias entre los grupos, ni en la semana 1 ni en la 4 (p de la intervención: 0,67; p de la interacción: 0,55) (Fig. 2C).

La concentración de triglicéridos mostró una tendencia decreciente no significativa en el grupo con omega-3 (p de la interacción: 0,41) (Fig. 2D).

Dos pacientes presentaron diarrea en el grupo con omega-3 y 1 en el grupo de control ($p = 0,45$). No se apreciaron diferencias entre los grupos en las variables de seguridad (Fig. 3).

DISCUSIÓN

Según los resultados del presente estudio, la corrección de la concentración de albúmina sérica en los pacientes con ICA que

presentan hipoalbuminemia ocurre en las primeras 4 semanas de ingreso, a pesar de que el paciente presente una AI elevada y con independencia del uso de altas dosis de AGPI omega-3 como moduladores de la AI.

La hipoalbuminemia es frecuente en el paciente con ICA (2-4). Sin embargo, y a pesar de su impacto pronóstico (2-5), en la actualidad no existe ninguna recomendación específica para su manejo. Puesto que el tratamiento de la hipoalbuminemia ha de ser el de las causas que la producen (15), podríamos concluir que el tratamiento de la hipoalbuminemia en el paciente con ICA no ha de ser otro que el de la propia IC. Pero en la ICA, la hipoalbuminemia se atribuye a determinados aspectos ligados a la fisiopatología del síndrome, como la congestión (9) —bien por el incremento de la presión venosa, que favorece el paso de albúmina del espacio intra al extravascular, bien por pérdidas entéricas (9)— o la inflamación (4), pues determinadas citoquinas inhiben la síntesis hepática de albúmina e incrementan la permeabilidad vascular (7). De ahí el interés por determinar si la actuación concreta sobre alguno de estos aspectos podría tener algún beneficio adicional, con independencia del tratamiento estándar. Experiencias previas muestran que, en los pacientes con disfunción sistólica biventricular hospitalizados por descompensación, la hipoalbuminemia atribuida a pérdidas entéricas por congestión queda corregida con la resolución del cuadro clínico (9). Aunque pueda resultar difícil destacar una causa última de hipoalbuminemia en el paciente

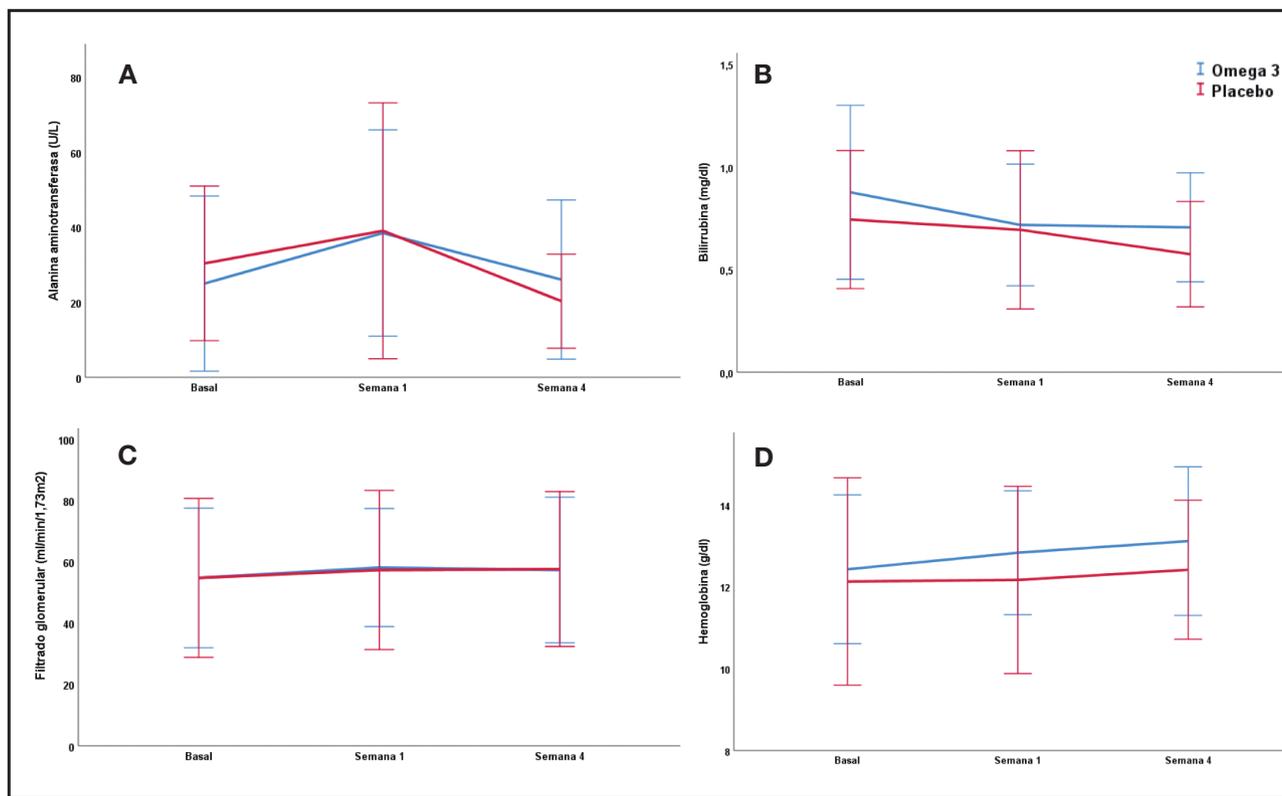


Figura 3.

Evolución de las variables de seguridad: concentraciones séricas de: alanina aminotransferasa (p de la interacción, 0,59) (A) y bilirrubina (p de la interacción, 0,55) (B). C. Filtrado glomerular (p de la interacción, 0,99). D. Concentración de hemoglobina (p de la interacción, 0,59). Los datos se expresan como media \pm desviación estándar.

con ICA, en este estudio hemos querido resaltar la influencia al respecto de la inflamación (4) y valorar de qué modo su modulación podría influir en la recuperación de la albuminemia. Para ello seleccionamos a pacientes hospitalizados por ICA con hipoalbuminemia que presentaban, además, una AI elevada, estimada por la concentración de PCR, cuya síntesis hepática viene determinada principalmente por la IL-6 (12), una de las citoquinas más intensamente relacionadas con la fisiopatología del IC (10). Entre los mecanismos implicados en la activación inflamatoria del paciente con IC se han destacado tres: 1) el propio miocardio elabora citoquinas inflamatorias en respuesta a una sobrecarga de presión (25,26); 2) la congestión propicia la edematización de la pared intestinal, lo que a su vez favorece la translocación bacteriana con el subsiguiente incremento de endotoxinas (27); y 3) la hipoxia tisular (28). Los tres mecanismos se encuentran exacerbados durante la ICA, por lo que no resulta extraño que en este contexto clínico exista una activación inflamatoria intensa (4,14,29), ni que, en virtud de los mecanismos que la explican, esta pueda observarse tanto en pacientes con ICFeR como en aquellos con ICFeC (29). Los AGPI omega-3 han demostrado presentar un efecto modulador de la AI en los pacientes con IC (17-19) y, además, presentan un buen perfil de seguridad a las dosis altas requeridas para conseguir este efecto (17-19). Sin embargo, según los resultados de este estudio, en el paciente con ICA, hipoalbuminemia y AI elevada, tanto la reducción de la

AI como la recuperación de la albuminemia son independientes de la administración de los AGPI omega-3.

En el grupo tratado con AGPI omega-3 la trigliceridemia mostró una tendencia decreciente (no significativa, probablemente por el tamaño muestral y por la incidencia de otros factores que afectan a ambos grupos, como cambios en la dieta durante el ingreso y tras el alta o la extensa prescripción de estatinas). Sin embargo, en el contexto clínico explorado no se ha evidenciado el efecto antiinflamatorio de los AGPI omega-3. En el paciente agudo, la AI se expresa de forma mucho más intensa que en el paciente crónico (17-19) con un régimen terapéutico estable. La mejoría del cuadro clínico agudo, manifestada en este estudio con la reducción significativa del NTproBNP en la primera semana, se acompaña de una pronunciada y significativa reducción de la PCR en el mismo período de tiempo (Fig. 2). Este efecto antiinflamatorio, alcanzado con el tratamiento de la IC, capaz de actuar sobre los mecanismos fisiopatológicos activadores de la inflamación en la IC (25-28), es tan potente en este contexto que ensombrece el efecto antiinflamatorio de los AGPI omega-3 hasta tal punto de hacerlo imperceptible.

Es cierto que hemos observado que la reducción de la AI antecede a la corrección de la albuminemia y es posible que la amortiguación de esta AI pueda jugar algún papel en la recuperación de la concentración de albúmina, pero, igualmente, este hecho ha de atribuirse, como hemos resaltado, al tratamiento de la propia IC, sin efecto antiinflamatorio adicional en este contexto de los AGPI omega-3.

La ausencia de efecto de la intervención en este contexto clínico nos ha permitido: 1) describir cómo evolucionan en el tiempo la AI, que desciende significativamente en una semana, y la hipoalbuminemia, que se corrige en las primeras 4 semanas; 2) atribuir tanto el incremento de la albuminemia como el descenso de la AI al tratamiento de la propia IC y a la mejoría del cuadro clínico, y 3) concluir que la hipoalbuminemia en el contexto de la ICA no requiere más tratamiento que el de la propia IC.

CONCLUSIONES

La corrección de la hipoalbuminemia en el paciente con ICA ocurre en las primeras 4 semanas tras el ingreso hospitalario, incluso si presenta una AI elevada y con independencia de la adición de altas dosis de AGPI omega-3 como moduladores de la respuesta inflamatoria, por lo que este efecto, en este contexto clínico, ha de atribuirse al tratamiento de la propia IC. La disminución de la AI antecede a la corrección de la albuminemia y es posible, por tanto, que la modulación de aquella tenga alguna influencia en esta. A pesar de ello, la adición de AGPI omega-3 tampoco ha tenido ninguna influencia antiinflamatoria adicional en este contexto clínico, por lo que también la amortiguación de la AI detectada obedece al tratamiento de la IC.

Por tanto, en el contexto de la ICA, la hipoalbuminemia no requiere ningún tratamiento específico sino que este ha de ser el de la propia IC.

BIBLIOGRAFÍA

- Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008;155:883-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.11.043
- Liu M, Chan CP, Yan BP, Zhang Q, Lam YY, Li RJ, et al. Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2012;14:39-44. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr154
- Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, Patvardhan E, Capodilupo R, Moore SA, et al. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J* 2010;160:1149-55. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.09.004
- Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Moreno-Conde M, Lopez-Ibañez MC, Anguita-Sanchez M, Gallego-de la Sacristana A, et al. Hypoalbuminemia in acute heart failure patients: causes and its impact on hospital and long-term mortality. *J Card Fail* 2014;20:350-8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.01.016
- Arques S, Roux E, Stolidi P, Gelisse R, Ambrosi P. Usefulness of serum albumin and serum total cholesterol in the prediction of hospital death in older patients with severe, acute heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:502-8. DOI: 10.1016/j.acvd.2011.06.003
- Arques S, Ambrosi P, Gelisse R, Luccioni R, Habib G. Hypoalbuminemia in elderly patients with acute diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):712-6. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00758-7
- Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr* 2001;20:271-3. DOI: 10.1054/clnu.2001.0439
- Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Anguita-Sanchez 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;64:752-8. DOI: 10.1016/j.recesp.2011.03.009
- Battin DL, Ali S, Shahbaz AU, Massie JD, Munir A, Davis RC Jr, et al. Hypoalbuminemia and lymphocytopenia in patients with decompensated biventricular failure. *Am J Med Sci* 2010;339(1):31-5. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181bf83f
- Wrigley BJ, Lip GY, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1161-71. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr122
- Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005;112:1428-34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508465
- Baumann H, Gaudie J. Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Mol Biol Med* 1990;7:147-59.
- Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-9. DOI: 10.1161/01.CIR.103.16.2055
- Gopal DM, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Tang WWH, Methvin A, Smith AL, et al. Serum albumin concentration and heart failure risk The Health, Aging, and Body Composition Study. *Am Heart J* 2010;160:279-85. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.022
- Allison SP, Lobo DN, Stanga Z. The treatment of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr* 2001;20:275-9. DOI: 10.1054/clnu.2001.0440
- Marangoni F, Poli A. Clinical pharmacology of n-3 polyunsaturated fatty acids: non-lipidic metabolic and hemodynamic effects in human patients. *Atheroscler Suppl* 2013;14:230-6. DOI: 10.1016/S1567-5688(13)70003-5
- Moertl D, Hammer A, Steiner S, Hutuleac R, Vonbank K, Berger R. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *Am Heart J* 2011;161:915 e1-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.02.011
- Moertl D, Berger R, Hammer A, Hutuleac R, Koppensteiner R, Kopp CW, et al. Dose-dependent decrease of platelet activation and tissue factor by omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with advanced chronic heart failure. *Thromb Haemost* 2011;106:457-65. DOI: 10.1160/TH-11-03-0169
- Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A, Milesi G, Cesana BM, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(7):870-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.017
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787-847.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm037
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-70. DOI: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
- Guerra-Sánchez L, Martínez-Rincón C, Fresno-Flores M. Nutritional screening in heart failure patients: 5 methods review. *Nutr Hosp* 2015;31:890-9.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medical product in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
- Kapadia SR, Oral H, Lee J, Nakano M, Taffet GE, Mann DL. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res* 1997;81:187-95. DOI: 10.1161/01.RES.81.2.187
- Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-11. DOI: 10.1161/01.CIR.93.4.704
- Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1838-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)09286-1
- Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(5):761-5. DOI: 10.1053/ehj.1997.0858
- Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Moreno-Conde M, López Ibañez MC, Anguita Sánchez M, Gallego de la Sacristana López Serrano A, et al. Insuficiencia cardiaca aguda y actividad inflamatoria: ¿sólo incumbe a la función sistólica deprimida? *Rev Esp Cardiol* 2014;67(Supl 1):761.