

Artículo original

Perfil lipoproteico por espectroscopia nuclear magnética en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica comparado con controles emparejados



Albert Teis^{a,b}, Esmeralda Castelblanco^{c,d,e}, Germán Cediell^{a,b,f}, Nuria Amigó^{c,g,h}, Josep Julve^{c,d}, Josep Ribalta^{c,i,j}, Montse Guardiola^{c,i,j}, Josep Franch^{c,k}, Marcelino Bermúdez-López^l, Pau Codina^{a,f}, Josep Lupón^{a,b,f,m}, Dídac Mauricio^{c,d,n}, Nuria Alonso^{b,c,o,*} y Antoni Bayés-Genís^{a,b,m}

^a Institut del Cor, Departament de Cardiologia, Hospital Universitari Germans Trias, Badalona, Barcelona, España

^b Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), España

^d Institut de Recerca i d'Investigació Biomèdica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona, España

^e Departament d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^f Institut del Cor, Unitat d'Insuficiència Cardiaca, Hospital Universitari Germans Trias, Badalona, Barcelona, España

^g Biosfer Teslab SL, Reus, Tarragona, España

^h Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

ⁱ Unitat de Recerca en Lípids i Aterosclerosi, Departament de Medicina i Cirurgia, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

^j Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

^k DAP-Cat Group, Unitat de Suport a la Recerca, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, España

^l Grupo Investigación Translacional Vascular y Renal, IRBLleida, Red de Investigación Renal (RedInRen-ISCIII), Lleida, España

^m Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

ⁿ Institut de Recerca Biomèdica de Lleida Dr. Pifarré (IRB Lleida), Universitat de Lleida, Lleida, España

^o Departament d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital Universitari Germans Trias, Badalona, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 6 de abril de 2021

Aceptado el 10 de septiembre de 2021

On-line el 25 de enero de 2022

Palabras clave:

Lipoproteínas

Insuficiencia cardiaca

HDL

Partículas

Colesterol

Espectroscopia resonancia magnética

RESUMEN

Introducción y objetivos: El fenotipado avanzado de lipoproteínas es mejor predictor del riesgo ateroesclerótico que el colesterol. El perfil de lipoproteínas en la insuficiencia cardiaca (IC) no está completamente caracterizado. Nuestro objetivo fue describir el perfil de lipoproteínas en IC crónica en comparación con una población de control emparejada.

Métodos: Estudio transversal entre mayo 2006 y abril 2014, que incluyó pacientes ambulatorios con IC crónica. Las concentraciones de lípidos y el tamaño de las principales fracciones de lipoproteínas (lipoproteínas de alta densidad [HDL], lipoproteínas de baja densidad [LDL] y lipoproteínas de muy alta densidad) y concentración de sus subfracciones (grandes, medianas y pequeñas) se evaluaron mediante espectroscopia de resonancia magnética.

Resultados: 429 pacientes con IC crónica se compararon con 428 controles. Los pacientes con IC crónica presentaron menor colesterol total y menor concentración de partículas de LDL (1.115 frente a 1.352 nmol/L; $p < 0,001$) y HDL (25,7 frente a 27,9 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$), esta última mediada principalmente por la reducción de la subfracción pequeña de HDL (15,2 frente a 18,6 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$). El tamaño medio de las partículas lipoproteínas de muy alta densidad, LDL y HDL fue significativamente mayor en los pacientes con IC. Todas las diferencias relacionadas con la partícula HDL persistieron después del ajuste por clase funcional o índice de masa corporal. Encontramos fuertes correlaciones negativas entre biomarcadores cardiacos (fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral y interleucina-1 tipo de receptor 1) con concentraciones de LDL y HDL, sus subfracciones pequeñas y el tamaño de la partícula HDL.

Conclusiones: Los pacientes con IC crónica difieren significativamente en su perfil de lipoproteínas en comparación con controles emparejados. Se necesitan más investigaciones para comprender mejor la relevancia patogénica de esta diferencia.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.04.026>

* Autor para correspondencia: Departament d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital Universitari Germans Trias, Carretera. de Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España. Correo electrónico: nalonso.germanstrias@gencat.cat, nurialonsopedrol@gmail.com (N. Alonso).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.09.007>

0300-8932/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

¹H-magnetic resonance spectroscopy lipoprotein profile in patients with chronic heart failure versus matched controls

ABSTRACT

Keywords:

Lipoproteins
Heart Failure
HDL
Particles
Cholesterol
Magnetic resonance spectroscopy

Introduction and objectives: Advanced lipoprotein phenotyping is a better predictor of atherosclerotic cardiovascular risk than cholesterol concentration alone. Lipoprotein profiling in heart failure (HF) is incompletely characterized. We aimed to describe the lipoprotein profile in patients with chronic HF compared with a matched control population.

Methods: This cross-sectional study was performed from May 2006 to April 2014 and included ambulatory patients with chronic HF. Lipid concentrations and the size of main lipoprotein fractions (high-density lipoprotein [HDL], low-density lipoprotein [LDL], and very low-density lipoprotein) and the particle concentration of their 3 subfractions (large, medium and small) were assessed using ¹H magnetic resonance spectroscopy.

Results: The 429 included patients with chronic HF were compared with 428 matched controls. Patients with chronic HF had lower total cholesterol and lower mean LDL (1115 vs 1352 nmol/L; $P < .001$) and HDL (25.7 vs 27.9 $\mu\text{mol/L}$; $P < .001$) particle concentrations, with this last difference being mediated by a significantly lower concentration of the small subfraction of HDL (15.2 vs 18.6 $\mu\text{mol/L}$; $P < .001$). Mean very low-density lipoprotein, LDL, and HDL particle size was significantly higher in patients with HF vs controls. All HDL-related differences from controls persisted after adjustment for New York Heart Association functional class or body mass index. We found strong negative correlations of known cardiac biomarkers (N-terminal pro-brain natriuretic peptide and interleukin-1 receptor-like 1) with total and small LDL and HDL fractions and HDL particle size.

Conclusions: Patients with chronic HF significantly differ in their lipoprotein profile compared with unaffected controls. Further research is needed to better understand the pathogenic relevance of this difference.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

HDL: lipoproteínas de alta densidad
Hs-TnT: troponina T de alta sensibilidad
IC: insuficiencia cardíaca
LDL: lipoproteínas de baja densidad
NYHA: *New York Heart Association*
VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. Los eventos ateroscleróticos como el infarto de miocardio y el ictus isquémico aumentan anualmente en todo el mundo¹ y la insuficiencia cardíaca (IC) es también una causa de morbilidad y mortalidad cardiovascular en aumento. En algunas regiones, se cree que la prevalencia de la IC habrá aumentado más del 50% hacia 2030².

Por consiguiente, se recomienda estratificar el riesgo cardiovascular individual, que normalmente se evalúa por los valores del perfil lipídico clásico, como colesterol total, triglicéridos, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (cLDL) y colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (cHDL)³. No obstante, esta estratificación clásica del riesgo explica las enfermedades de origen aterosclerótico, pero no la IC. Además, aunque se sabe que las altas concentraciones de cLDL y las bajas concentraciones de cHDL son factores de riesgo de futuros eventos cardiovasculares, el tratamiento con estatinas no elimina el riesgo cardiovascular total, ni tan siquiera cuando el cLDL es normal. Además, los esfuerzos por reducir el riesgo cardiovascular aumentando la concentración de cHDL circulante han sido poco satisfactorios^{4–7}, por lo que ha habido mayor interés en estudiar el perfil lipoproteico detallado que los valores de colesterol total, triglicéridos o cLDL y cHDL. Las pruebas lipoproteicas basadas en la espectroscopia de resonancia magnética (RM) ordenada por difusión bidimensional (2 D) se han convertido en las nuevas pruebas para analizar parámetros

lipoproteicos distintos del cLDL, como la concentración, la composición y el tamaño de las partículas lipoproteicas^{8,9}. De hecho, se ha hecho referencia a las concentraciones de partículas de LDL (pLDL), de HDL (pHDL) y sus subfracciones como mejores predictores del riesgo cardiovascular que el cLDL o el cHDL^{10–13}. No obstante, hasta la fecha los estudios se han centrado principalmente en el riesgo aterosclerótico y no en la población con IC, y los pocos que han examinado los cambios en el perfil lipoproteico en la IC se han centrado mayormente en las pHDL y las subfracciones de las HDL, lo que en conjunto corrobora su intervención en el riesgo de IC, sobre todo cuando se observa una disminución de la subfracción pequeña de las partículas de HDL^{14–17}. Hasta la fecha, se desconoce cómo se afecta el perfil lipoproteico completo en los pacientes ambulatorios con IC crónica.

El objetivo de este estudio es describir el perfil lipoproteico completo mediante análisis con espectroscopia de RM ordenada por difusión 2 D en una población con IC crónica y comparar los resultados con los de una cohorte sin IC emparejada clínicamente. Para determinar si también se puede detectar las diferencias con la evolución de la enfermedad, se analizó la correlación entre los resultados observados y la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) y entre los biomarcadores cardíacos clásicos de inflamación, fibrosis y remodelado (receptor de tipo 1 de la interleucina 1 [ST2]), lesión (troponina T de alta sensibilidad [hs-TnT]) y distensibilidad cardíaca (fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral [NT-proBNP]).

MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Estudio comparativo y observacional retrospectivo, realizado entre mayo de 2006 y abril de 2014, con pacientes ambulatorios con IC crónica remitidos a una unidad de IC multidisciplinaria en un hospital universitario terciario del área metropolitana noroccidental de Barcelona (Cataluña, España). La remisión de los pacientes a la unidad de IC se llevó a cabo principalmente desde

los servicios de Cardiología o Medicina Interna, y en menor grado desde urgencias u otros servicios del hospital. Los criterios para remitir a la unidad de IC fueron IC acorde con la guía de la Sociedad Europea de Cardiología, al menos 1 hospitalización previa por IC o fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida¹⁸. Se consideró a los pacientes independientemente de la etiología de la IC, y se los incluyó si tenían 18 años o más y se disponía de una muestra de sangre basal.

Cohorte de controles emparejados

Se compararon los datos de los pacientes con IC con los de los sujetos de control seleccionados del estudio Dia@bet.es¹⁹, un estudio poblacional nacional y transversal llevado a cabo entre 2008 y 2010, concebido para examinar la prevalencia de diabetes y alteraciones en la regulación de la glucosa en España. En este estudio de muestras agrupadas, se incluyó a 5.072 participantes seleccionados de manera aleatoria y procedentes de toda España. Se aplicó un proceso de emparejamiento con los más cercanos (técnica MATCHit²⁰) para seleccionar los mejores emparejamientos entre los controles de la cohorte Dia@bet.es y cada uno de los individuos del grupo de pacientes según el sexo, la edad, el índice de masa corporal (IMC), la presencia de diabetes y el tratamiento simultáneo con estatinas, y se optimizó la distancia global entre los pacientes y los controles emparejados. Ninguno de los participantes del grupo de control había sufrido una enfermedad cardiovascular con anterioridad. Para que las cohortes fueran más comparables, la hipertensión o la dislipemia no fueron criterios de exclusión.

Durante la visita inicial, los pacientes de ambas cohortes dieron su consentimiento escrito para utilizar sus datos clínicos con intención de investigar. El comité de ética local aprobó el estudio (código: EO 10-076 y PI 13-095). El estudio se llevó a cabo de conformidad con la ley de protección de datos personales y las reglamentaciones internacionales sobre investigaciones clínicas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial²¹.

Análisis lipoproteico por espectroscopia de resonancia magnética

Las muestras sanguíneas basales en ayunas se obtuvieron entre las 9.00 y las 12.00 y se almacenaron a -80°C sin ciclos de congelación y descongelación previos. Se envió una muestra de 250 μl de suero de cada paciente con hielo seco a Biosfer Teslab (Reus, España) para analizar las lipoproteínas con la prueba Liposcale⁸. Este avanzado análisis del perfil lipoproteico incluye la caracterización del contenido lipídico (es decir, colesterol y triglicéridos) y el tamaño medio normalizado (z) de cada clase de lipoproteína y la concentración de las partículas (p) y las subfracciones grandes, medianas y pequeñas de cada lipoproteína. Los valores límite fueron los siguientes: $> 60\text{ nm}$ para las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) grandes, 45–60 nm para las medianas y 35–45 nm para las pequeñas; 22,5–27 nm para las LDL grandes, 20–22,5 nm para las medianas y 18–20 nm para las pequeñas; y 9–13 nm para las HDL grandes, 8,2–9 nm para las medianas y $< 8,2\text{ nm}$ para las pequeñas. Los coeficientes de variación de las concentraciones de partículas oscilaban entre el 2 y el 4% y fueron inferiores al 0,3% en lo que al tamaño de las partículas se refiere. Se calculó el cociente cHDL/pHDL como una estimación del contenido en colesterol de las partículas de HDL^{17,22}. Para calcular el cociente, se transformaron las unidades del cHDL a $\mu\text{mol/l}$.

Análisis de biomarcadores

La concentración de NT-proBNP se determinó con un método de inmunoquimioluminiscencia (Elecsys; Roche Diagnostics, Suiza), que tenía coeficientes de variación entre ejecuciones entre el 0,9 y el 5,5%. Se determinaron las concentraciones de hs-TnT mediante inmunoquimioluminiscencia con el módulo E170 de Modular Analytics (Roche Diagnostics, España). La prueba de hs-TnT tenía un intervalo analítico de 3 a 10.000 ng/l, y los coeficientes de variación fueron del 9% en el percentil 99 de 13 ng/l. La concentración de ST2 en las muestras plasmáticas se determinó mediante inmunoanálisis monoclonal no competitivo de alta sensibilidad (Presage ST2; Critical Diagnostics, Estados Unidos), que tenía un coeficiente dentro de la ejecución inferior al 2,5% y un coeficiente total de variación del 4%.

Análisis estadístico

Las variables continuas expresan media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] para las distribuciones normal y no normal respectivamente. La normalidad de las variables continuas se evaluó mediante gráficos Q-Q. Las diferencias entre grupos se evaluaron con la prueba de la t de Student, el análisis de la variancia, la prueba de la U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis, según el número de comparaciones y las distribuciones de las variables cuantitativas. La significación de las diferencias en las variables cualitativas se evaluó con la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Puesto que el perfil lipoproteico puede variar con la situación clínica, también se compararon entre sí el colesterol, los triglicéridos y el perfil lipoproteico de los pacientes con IC y los controles utilizando el IMC y la clase funcional de la NYHA. Se hizo un ajuste para múltiples comparaciones con la técnica de Bonferroni. Se utilizaron las correlaciones ordinales de Spearman para probar la correlación entre los parámetros de las HDL y las LDL y los datos demográficos y clínicos, y con el ST2, la hs-TnT y el NT-proBNP. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ en la prueba bilateral. Todos los análisis estadísticos se hicieron con la versión 13.0 de STATA (College Station, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características de la población

La cohorte final del estudio consistió en 429 pacientes con IC crónica; las etiologías más frecuentes fueron cardiopatía isquémica (47,8%), miocardiopatía dilatada (16,3%) y miocardiopatía hipertensiva (10%). Los resultados se compararon con los de 428 sujetos de control (figura 1). En la tabla 1 se describen las características basales de ambas cohortes. Ambas cohortes estaban formadas principalmente por personas de raza blanca (99,6%), adultos mayores (67,2 frente a 66,3 años) y en gran proporción varones (el 72,7 frente al 68,5%). En la cohorte con IC crónica, la media de fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del $35,5 \pm 14,4\%$, y el 22% se clasificó en NYHA III-IV. En la cohorte de pacientes, el ST2 medio fue de $51,2 \pm 39,9\text{ ng/ml}$, la hs-TnT media fue de $44,6 \pm 62,3\text{ ng/l}$ y el NT-proBNP medio fue de $5.393,1 \pm 18.040,0\text{ ng/l}$. En la cohorte con IC crónica también fue mayor la proporción de pacientes con hipertensión (el 67,1 frente al 46,9% en la cohorte de control; $p < 0,001$), mientras que en la cohorte de control fue mayor la proporción de participantes con dislipemia (el 81,3 frente al 65,0% en la cohorte con IC; $p < 0,001$). En los pacientes con IC crónica fue menor el IMC promedio (27,3 frente a 28,1; $p = 0,011$) y peor la función renal global (tasa de filtrado glomerular estimada, 54,0 frente a 86,9 ml/min/1,73 m²; $p < 0,001$).

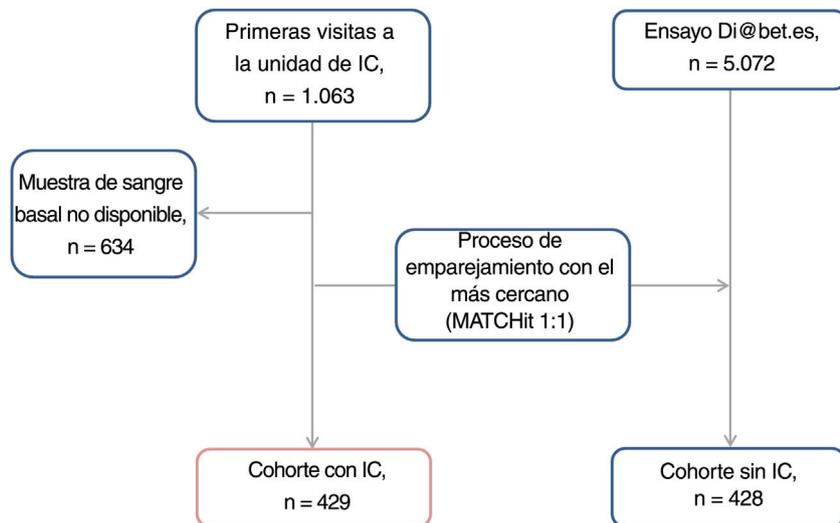


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de ambas cohortes. IC: insuficiencia cardiaca.

Análisis del perfil lipídico y subclases de lipoproteínas

En la **tabla 2** se detallan el colesterol total, los triglicéridos totales y un perfil lipoproteico completo para cada cohorte. En los pacientes con IC crónica fue significativamente menor el colesterol sérico total (195,3 frente a 215,4 mg/dl en los controles; $p < 0,001$), principalmente por valores más bajos de cLDL (110,6 frente a 129,9 mg/dl; $p < 0,001$) y cHDL (48,6 frente a 51,9 mg/dl; $p < 0,001$). El cVLDL fue significativamente mayor en los pacientes con IC que en los controles (19,0 frente a 18,1 mg/dl; $p = 0,022$). Los triglicéridos totales no fueron distintos entre los 2 grupos.

La población con IC crónica comparada con los controles, tenían valores inferiores del total de pLDL (1.155 frente a 1.352 nmol/l) y pHDL (25,7 frente a 27,9 $\mu\text{mol/l}$; ambas, $p < 0,001$). El análisis detallado de las subfracciones puso de relieve que la menor cifra global de pLDL puede atribuirse a cifras más bajas de las 3 subfracciones. La menor cifra total de pHDL se debió principalmente a la menor concentración de la subfracción pequeña de las HDL (15,2 frente a 18,6 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$); no obstante, la concentración de las subfracciones medianas y grandes de las HDL fue significativamente mayor en la cohorte con IC crónica (10,23 frente a 8,99 $\mu\text{mol/l}$ las medianas y 0,29 frente a 0,27 $\mu\text{mol/l}$ las grandes; $p < 0,001$). Se constató una diferencia relativa negativa del 8,5% en las subfracciones pequeñas de las HDL y diferencias relativas positivas del 8,3% en las subfracciones

medianas de las HDL y del 0,2% en las grandes (**figura 2**). No se observaron diferencias significativas en la concentración de partículas de VLDL. Con respecto al tamaño de las partículas lipoproteicas, los 3 tipos de partículas (VLDL, LDL y HDL) fueron mayores en las muestras de los pacientes con IC que en los controles. Además, el cociente cHDL/pHDL, un estimador del contenido en colesterol de las partículas de HDL, fue mayor en la población con IC crónica (49,26 frente a 47,99; $p < 0,001$) (**figura 3**). También se evaluaron las diferencias en el perfil lipoproteico según la etiología isquémica en un análisis de sensibilidad; los resultados de este análisis adicional fueron congruentes y estas diferencias fueron más pronunciadas en el grupo isquémico (**tabla 1 del material adicional**).

Comparación entre el perfil lipídico y las subfracciones de las lipoproteínas en función de la clase funcional de la NYHA

Se observó que la concentración sérica de colesterol total era significativamente menor en los pacientes con IC en NYHA I-II y III-IV que en los controles, con concentraciones incluso menores de colesterol total en aquellos con IC en NYHA III-IV (**tabla 3**). Se observaron concentraciones de cVLDL inferiores en los pacientes con IC en NYHA clase III-IV y valores de cHDL inferiores en los pacientes con IC en NYHA I-II comparados con los controles. También se observó una tendencia a la disminución del cLDL al empeorar la clase funcional de la NYHA.

Los valores totales de pLDL y pHDL fueron inferiores en los pacientes con IC que en los controles, con una tendencia significativa a disminuir según empeora la clase funcional de la NYHA ($p < 0,001$). Como en el conjunto de la cohorte, estas diferencias fueron resultado principalmente de diferencias significativas en las subfracciones pequeñas, con cualquier clase de la NYHA, y seguían el mismo patrón que el observado para el total de la cohorte con IC crónica. El tamaño de las partículas lipoproteicas aumentó al empeorar la clase funcional de la NYHA, y el tamaño de las partículas de VLDL, LDL y HDL fue mayor entre los pacientes con IC en NYHA III-IV ($p < 0,001$).

Al empeorar la clase funcional de la NYHA, se observó una tendencia al aumento del cociente cHDL/pHDL, que fue máximo en los pacientes con IC en NYHA III-IV ($p < 0,001$) (**figura 4**).

El IMC no alteró el patrón de diferencias en el perfil lipoproteico entre los pacientes con IC crónica y los controles (**tabla 2 del material adicional**).

Tabla 1

Características basales de los pacientes

	Insuficiencia cardiaca n = 429	Controles n = 428	p
Edad (años)	67,2 \pm 13,4	66,3 \pm 12,4	0,316
Varones	312 (72,7)	293 (68,5)	0,170
Diabetes	194 (45,2)	165 (38,5)	0,051
Hipertensión	288 (67,1)	195 (46,9)	< 0,001
Dislipemia	279 (65,0)	348 (81,3)	< 0,001
Estatinas	335 (78,1)	338 (79,0)	0,753
IMC	27,3 \pm 4,8	28,1 \pm 4,3	0,011
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	54,0 [36,4-81,1]	86,9 [68,8-108,3]	< 0,001

IMC: índice de masa corporal; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

Salvo otra indicación, los resultados expresan n (%) –variables categóricas–, media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] –variables cuantitativas–.

Tabla 2

Comparación entre el colesterol, los triglicéridos y las subclases de lipoproteínas de los sujetos con insuficiencia cardiaca y los controles

	Insuficiencia cardiaca n = 429	Controles n = 428	p
Colesterol total (mg/dl)	195,29 ± 37,86	215,39 ± 34,59	< 0,001
Triglicéridos totales (mg/dl)	115,62 [92,67-149,05]	115,66 [89,76-145,64]	0,941
Número de partículas de VLDL (nmol/l)			
Total	51,75 [38,25-72,06]	50,08 [34,96-72,27]	0,735
Grandes	1,39 [1,09-1,74]	1,40 [1,03-1,92]	0,081
Medianas	5,63 [4,14-7,54]	4,20 [2,94-5,83]	< 0,001
Pequeñas	44,32 [32,82-62,98]	43,11 [30,21-65,24]	0,422
cVLDL (mg/dl)	19,04 [14,52-26,61]	18,14 [11,74-24,82]	0,022
tgVLDL (mg/dl)	69,58 [50,82-96,21]	65,32 [46,25-92,24]	0,935
zVLDL (nm)	42,17 ± 0,20	41,90 ± 0,42	< 0,001
Número de partículas de LDL (nmol/l)			
Total	1.155 ± 275,7	1.352 ± 283,9	< 0,001
Grandes	179,8 ± 38,0	182,3 ± 39,8	0,347
Medianas	339,9 ± 125,2	377,6 ± 135,7	< 0,001
Pequeñas	635,4 ± 137,3	792,2 ± 176,0	< 0,001
cLDL (mg/dl)	110,62 ± 27,87	129,92 ± 28,32	< 0,001
tgLDL (mg/dl)	17,32 ± 5,76	17,30 ± 5,13	0,585
zLDL (nm)	21,04 ± 0,24	20,92 ± 0,39	< 0,001
Número de partículas de HDL (nmol/l)			
Total	25,68 ± 5,43	27,86 ± 4,84	< 0,001
Grandes	0,29 [0,26-0,33]	0,27 [0,25-0,30]	< 0,001
Medianas	10,23 ± 1,99	8,99 ± 1,50	< 0,001
Pequeñas	15,15 ± 4,92	18,59 ± 4,20	< 0,001
cHDL (mg/dl)	48,57 ± 10,41	51,91 ± 11,07	< 0,001
tgHDL (mg/dl)	16,61 [14,41-19,95]	17,19 [14,28-20,49]	0,585
zHDL (nm)	8,32 [8,25-8,51]	8,24 [8,19-8,31]	< 0,001
Cociente cHDL/pHDL	49,26 ± 5,89	47,99 ± 4,00	< 0,001

c: colesterol contenido; cHDL/pHDL: cociente entre cHDL y la concentración de partículas de HDL; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; tg: triglicéridos contenidos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; z: tamaño medio normalizado de las partículas. Los valores expresan media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Correlaciones entre las medidas de las partículas de LDL y HDL y los parámetros clínicos y biológicos

Se investigó la correlación entre las partículas de HDL y LDL y otros parámetros clínicos y biológicos en la población con IC (tabla 4). En resumen, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mostró una significativa correlación positiva con la concentración sérica total y la subfracción pequeña de pHDL. Se observaron asociaciones negativas significativas del NT-proBNP, la hs-TnT y el ST2 con las pLDL y las pHDL totales. Se constató una asociación positiva significativa entre los 3 biomarcadores con el tamaño de las HDL, así como una asociación negativa con la subfracción pequeña de las LDL, que en el caso de la subfracción pequeña de las HDL se mantuvo para el NT-proBNP y el ST2. En cambio, se observaron asociaciones positivas entre el NT-proBNP y el ST2 y el cociente cHDL/pHDL y el tamaño de las LDL.

DISCUSIÓN

Este estudio proporciona una descripción detallada del perfil lipoproteico analizado por espectroscopia de RM ordenada por difusión 2 D en una cohorte real de pacientes ambulatorios con IC crónica comparada con una cohorte emparejada por edad, sexo, presencia de diabetes y tratamiento con estatinas. El presente estudio indica que existen alteraciones considerables del perfil lipoproteico en la IC crónica. En esta enfermedad, la concentración sérica total de colesterol fue significativamente inferior a

la de los controles, principalmente por una reducción del cLDL y cHDL. En los pacientes con IC crónica también fue mayor el tamaño de las partículas de las 3 lipoproteínas (zVLDL, zLDL y zHDL) y menores en conjunto la pLDL y la pHDL, en este último caso por una menor concentración de la subfracción pequeña de las HDL. Por último, la alteración observada fue invariable independientemente de la clase funcional de la NYHA, que tiende a empeorar según aumenta.

Las concentraciones séricas totales de colesterol, cLDL y pLDL fueron inferiores en la cohorte con IC crónica. Una explicación posible es que el colesterol total y las LDL hayan disminuido por la IC crónica avanzada. La disminución progresiva de la concentración de colesterol total con el empeoramiento de la clase funcional de la NYHA podría coincidir con esta hipótesis. Además, las bajas concentraciones de colesterol total y de cLDL se han asociado anteriormente con un peor pronóstico y mayor mortalidad en los pacientes con IC, independientemente de su etiología²³. No obstante, esta última explicación, conocida como la «paradoja del colesterol», si bien es plausible, normalmente se relaciona con la caquexia^{24,25}. En cambio, las diferencias observadas en las concentraciones de colesterol entre los pacientes con IC y los controles se produjeron en las franjas de IMC de obesidad y sobrepeso, pero no con IMC < 25. Por otro lado, los estudios *in vitro* apuntan que las citocinas circulantes, que actúan como sustancias causantes del aumento de la mortalidad, pueden disminuir la concentración de las partículas lipoproteicas y el colesterol al atenuar la producción hepática de lipoproteínas y aumentar la actividad de los receptores de las LDL. Si fuera así, las LDL se

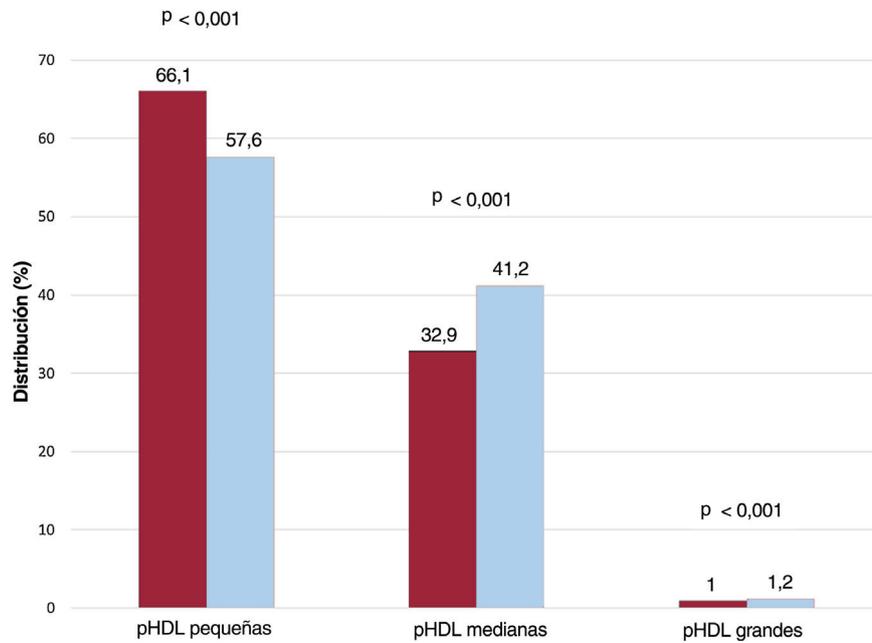


Figura 2. Proporción de las subfracciones lipoproteicas de las HDL en pacientes con IC crónica y controles emparejados. Comparación entre las diferencias en la proporción de las subfracciones de las partículas HDL pequeñas, medianas y grandes entre los pacientes con IC crónica (rojo) y los controles (azul). IC: insuficiencia cardiaca; pHDL: concentración de las partículas de las lipoproteínas de alta densidad. Para las comparaciones, se utilizó la prueba de la χ^2 .

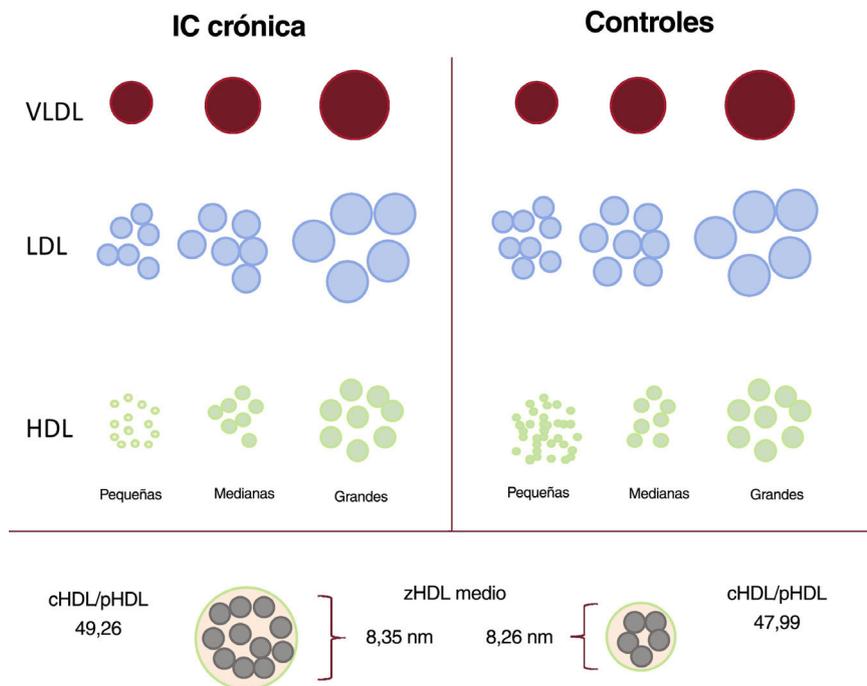


Figura 3. Perfil lipoproteico de los pacientes con IC crónica frente a los controles emparejados. Visión general esquemática de la alteración lipoproteica observada en la población con IC crónica comparada con los controles emparejados. Reducción generalizada de las cifras de pLDL y pHDL, en el último caso por la considerable disminución de la subfracción de las HDL pequeñas. Aumento generalizado del tamaño de las partículas, con un aumento del contenido en colesterol de las partículas de HDL expresado como un aumento del cociente cHDL/pHDL. cHDL/pHDL: cociente entre el cHDL y las partículas de HDL; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IC: insuficiencia cardiaca; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; z: tamaño medio normalizado de las partículas.

considerarían un predictor independiente de la mortalidad y no solo un marcador de la situación nutricional^{26,27}.

Las menores cifras totales de pLDL y pHDL observadas en la cohorte de IC, esta última atribuible a una menor concentración de HDL pequeñas, también las describieron Potočnjak et al. y Hunter et al.^{14–16}. Aunque esos estudios utilizaron distintos métodos para analizar las partículas pequeñas de HDL, relacionaron esta

observación con aumento de la mortalidad en pacientes con IC aguda y en una población con IC derivada de un laboratorio de hemodinámica respectivamente. Asimismo, hace poco nuestro grupo ha publicado la existencia de una relación entre la menor concentración de la subfracción pequeña de HDL y la muerte cardiovascular en pacientes con IC¹⁷. En el presente estudio, se observa un cambio progresivo en estos parámetros con el

Tabla 3

Comparación entre el colesterol, los triglicéridos y las subclases de lipoproteínas de los sujetos con insuficiencia cardiaca y los controles según la clase de la NYHA

	Insuficiencia cardiaca		Controles n = 428	p
	NYHA III-IV	NYHA I-II		
	n = 93	n = 336		
Colesterol total (mg/dl)	191,5 ± 40,3	196,3 ± 37,1	215,39 ± 34,59	< 0,001 ^{a,b}
Triglicéridos totales (mg/dl)	103,8 [90,1-135,2]	118,3 [94,5-151,2]	115,7 [89,8-145,6]	0,207
Número de partículas de VLDL (nmol/l)				
Total	44,14 [36,23-58,10]	54,29 [39,37-73,93]	50,08 [34,96-72,27]	0,088
Grandes	1,27 [1,05-1,58]	1,42 [1,11-1,80]	1,40 [1,03-1,92]	0,039
Medianas	4,53 [3,65-6,57]	5,90 [4,32-7,74]	4,20 [2,94-5,84]	< 0,001 ^a
Pequeñas	38,33 [31,35-49,88]	47,33 [33,43-64,51]	43,11 [30,21-65,24]	0,078
cVLDL (mg/dl)	17,13 [13,28-23,84]	19,96 [15,23-27,76]	18,14 [11,74-24,82]	0,007 ^a
tgVLDL (mg/dl)	58,84 [48,29-79,09]	72,97 [52,73-97,43]	65,32 [46,25-92,24]	0,083
zVLDL (nm)	42,17 ± 0,19	42,16 ± 0,20	41,90 ± 0,42	< 0,001 ^{a,b}
Número de partículas de LDL (nmol/l)				
Total	1.128 ± 280,3	1.162 ± 274,4	1.352 ± 283,9	< 0,001 ^{a,b}
Grandes	180,1 ± 38,4	179,7 ± 37,9	182,3 ± 39,8	0,640
Medianas	345,0 ± 131,3	338,5 ± 123,6	336,6 ± 135,7	< 0,001 ^a
Pequeñas	603,6 ± 136,2	644,1 ± 136,5	792,2 ± 176,0	< 0,001 ^{a,b}
cLDL (mg/dl)	108,40 ± 27,98	111,23 ± 27,85	129,92 ± 28,32	< 0,001 ^{a,b}
tgLDL (mg/dl)	17,98 ± 6,59	17,14 ± 5,50	17,30 ± 5,13	0,417
zLDL (nm)	21,12 ± 0,25	21,02 ± 0,24	20,92 ± 0,39	< 0,001 ^{a,b,c}
Número de partículas de HDL (nmol/l)				
Total	29,94 ± 6,16	25,88 ± 5,20	27,86 ± 4,84	< 0,001 ^{a,b}
Grandes	0,31 [0,27-0,35]	0,30 [0,26-0,32]	0,27 [0,25-0,30]	< 0,001 ^{a,b,c}
Medianas	11,06 ± 2,35	10,00 ± 1,81	8,99 ± 1,50	< 0,001 ^{a,b,c}
Pequeñas	13,57 ± 5,18	15,59 ± 4,76	18,59 ± 4,20	< 0,001 ^{a,b,c}
chDL (mg/dl)	49,04 ± 11,78	48,44 ± 10,01	51,91 ± 11,07	< 0,001 ^a
tgHDL (mg/dl)	16,29 [14,68-19,96]	16,77 [14,27-19,87]	17,19 [14,28-20,49]	0,751
zHDL (nm)	8,38 [8,32-8,47]	8,31 [8,25-8,38]	8,24 [8,19-8,31]	< 0,001 ^{a,b,c}
Cociente cHDL/pHDL	51,27 ± 5,70	48,70 ± 5,83	47,99 ± 4,00	< 0,001 ^{a,b,c}

c: colesterol contenido; cHDL/pHDL: cociente entre el cHDL y la concentración de partículas de HDL; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; tg: triglicéridos contenidos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; z: tamaño medio normalizado de las partículas.

Los valores expresan media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Diferencias significativas con $p < 0,05$.

^a Controles frente a NYHA I-II.

^b Controles frente a NYHA III-IV.

^c NYHA I-II frente a NYHA III-IV.

empeoramiento de la clase funcional de la NYHA y una relación positiva significativa de la pHDL total y la subfracción pequeña HDL con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Estas observaciones, junto con una correlación negativa de estas alteraciones con las concentraciones de NT-proBNP y ST2, indican una probable relación no solo con la propia IC, sino también con la gravedad de la enfermedad. Esta observación coincide con informes anteriores^{15,28}. En general, estos resultados explican claramente la importancia de las HDL en la IC. Queda por dilucidar si estas alteraciones en las HDL constituyen simplemente un marcador en la IC o son relevantes en el proceso fisiopatológico de la enfermedad. Debería considerarse que las partículas de HDL pueden tener efectos favorables en la función miocárdica global. En los informes experimentales se demuestra que las HDL pueden evitar la isquemia y reducir el remodelado miocárdico²⁹. Además, las partículas pequeñas y densas de las HDL pueden tener propiedades antiinflamatorias en las células endoteliales e inhibir la apoptosis inducida por las LDL oxidadas³⁰.

Con respecto al tamaño de las partículas lipoproteicas, se observó que las 3 partículas (VLDL, LDL y HDL) en pacientes con IC crónica eran mayores que en los controles. Los triglicéridos suelen conllevar cambios en el diámetro de las lipoproteínas, pero en los

2 grupos los triglicéridos plasmáticos fueron bastante similares, lo que indica que el mayor tamaño es una característica específica de la IC crónica. El tamaño de las partículas lipoproteicas se ha relacionado en conjunto con riesgo cardiovascular aterosclerótico³¹, pero depende principalmente de las pHDL grandes y las pLDL pequeñas y densas^{31,32}, lo que no concuerda con nuestras observaciones. En la cohorte con IC crónica de este estudio, el mayor tamaño de zLDL y zHDL se debió a valores menores de las subfracciones pequeñas de las LDL y las HDL. Al igual que lo observado en el número de partículas de HDL, el tamaño de las pHDL se ha relacionado previamente con riesgo cardiovascular total³², mortalidad por cualquier causa¹⁶ y muerte cardiovascular en la IC¹⁷. Al igual que con las observaciones de este estudio en cuanto a la subfracción pequeña de las HDL, también se observó una gradación positiva de zVLDL, zLDL y zHDL con la clase funcional de la NYHA. Hunter et al.¹⁶ informaron de una relación positiva similar entre el zHDL y el grado de disfunción del ventrículo izquierdo, y observaron que el menor zHDL era el de los pacientes sin IC y el mayor el de aquellos con IC y fracción de eyección reducida, mientras que aquellos con IC y fracción de eyección conservada se situaban en medio. Además, en el presente estudio, se observa una asociación positiva entre el zHDL y los

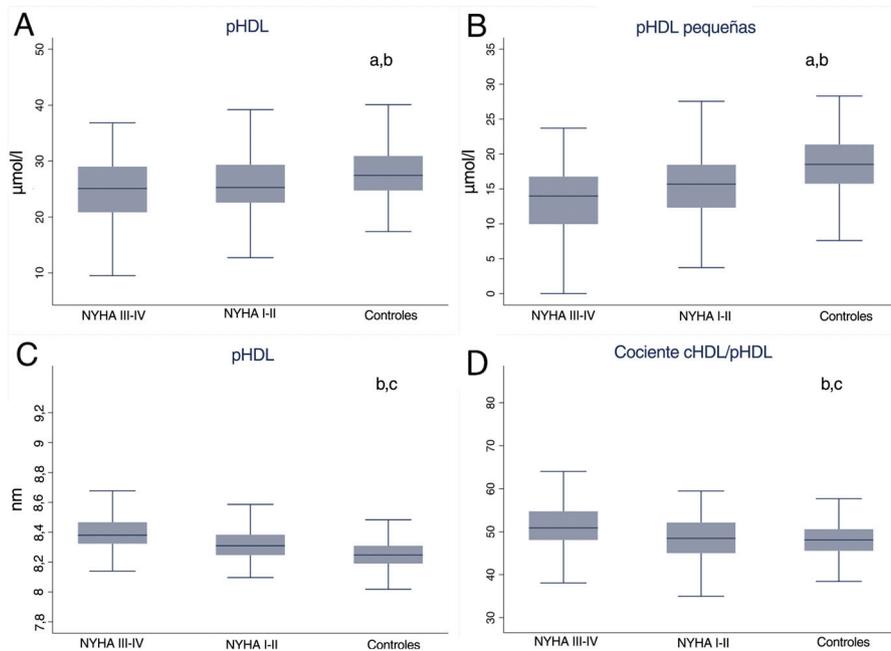


Figura 4. Alteración del perfil lipoproteico de las HDL en las distintas clases funcionales de la NYHA en pacientes con IC crónica comparados con una cohorte de controles emparejados. Gráfico de cajas que compara las pHDL totales (A), las HDL pequeñas (B), el tamaño medio de las partículas de HDL (C) y el cociente cHDL/pHDL estimado (D) en las distintas clases funcionales de la NYHA de los pacientes con IC frente a los controles sin IC emparejados. cHDL/pHDL: cociente entre el colesterol unido a HDL y las partículas HDL; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; p: concentración de partículas.

Diferencias significativas con $p < 0,05$.

^aControles frente a NYHA I-II.

^bControles frente a NYHA III-IV.

^cNYHA I-II frente a NYHA III-IV.

biomarcadores cardíacos, lo que enfatiza una probable relación del zHDL con la presencia y la gravedad de la IC.

En estudios anteriores se ha estudiado el cociente cHDL/pHDL como marcador indirecto del contenido en colesterol de las partículas de HDL^{17,22,33}. Las pruebas demuestran que la pHDL con sobrecarga de colesterol se relaciona con la progresión de la aterosclerosis carotídea en una población sin la enfermedad y con mortalidad cardiovascular en una población con IC crónica. En el presente estudio, se observó que los pacientes con IC crónica presentaban pHDL con sobrecarga de colesterol comparados con los controles. Como con la pHDL total, la subfracción pequeña de las HDL y el zHDL, se constató la importancia del cociente cHDL/pHDL en lo que respecta a la presencia y la gravedad de la IC. La sobrecarga de colesterol de las partículas de HDL en la IC no está muy clara, y hay que investigar si se debe a una alteración en la remodelación de las HDL, el transporte inverso del colesterol de las HDL o una eliminación anómala de la subfracción grande de las HDL. Convendría investigar el mecanismo fisiopatológico detallado de esta observación en la IC.

Hay controversia sobre la influencia del contenido en colesterol de las partículas de HDL y el número de cHDL con riesgo cardiovascular a largo plazo, y podría explicarse por los complejos mecanismos fisiopatológicos que intervienen en su metabolismo³⁴. En futuras investigaciones hay que prestar más atención a la cuestión de si todas las diferencias observadas en este estudio en relación con la población con IC tienen un impacto real en los resultados cardiovasculares a largo plazo.

Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones. Con el diseño observacional pueden describirse las diferencias entre los perfiles

lipoproteicos de los pacientes con IC crónica y los controles no afectados, pero no se puede extraer conclusiones definitivas de los resultados, que solo pueden servir para generar hipótesis. Puesto que los pacientes con IC que participaron en el estudio procedían de una unidad especializada en IC, estos resultados no pueden extrapolarse a otras poblaciones con IC, como personas con IC aguda o pacientes con IC en atención primaria. Debido al largo periodo de inclusión, no puede descartarse que hayan influido en los resultados del estudio los cambios en el diagnóstico y el tratamiento de la IC y la dislipemia durante este periodo. Las HDL tienen múltiples funciones como el transporte inverso del colesterol y la actividad antioxidante y antiinflamatoria³⁵; de hecho, se ha demostrado que la funcionalidad de las HDL es más predictiva de eventos que su concentración en lo que respecta a la IC^{36,37}. No se ha determinado ningún parámetro sobre la funcionalidad de las HDL y no se ha podido establecer diferencias entre las poblaciones con y sin IC en estos parámetros. Igualmente, no se determinaron parámetros nutritivos o inflamatorios y no pudo descartarse su influencia en los resultados observados. Podrían utilizarse otras muchas variables como criterios de emparejamiento en la selección de los controles, y las diferencias observadas podrían variar.

Los puntos fuertes de este estudio son que los valores de colesterol total y triglicéridos y el perfil lipoproteico son representativos de una cohorte de pacientes con IC crónica de la vida real. El grupo de control se seleccionó emparejando diversas variables clínicas, como edad, sexo, presencia de diabetes y tratamiento con estatinas, todas las cuales podrían influir en los resultados de las pruebas lipoproteicas, por lo que es más probable que las diferencias observadas se deban exclusivamente a la IC. Además, puesto que la concentración de lipoproteínas puede variar con la situación clínica, también se describe una comparación detallada de los subgrupos que tiene en cuenta el IMC y la clase

Tabla 4

Correlación entre las LDL y HDL obtenidas por espectroscopia de resonancia magnética y los parámetros clínicos y bioquímicos en pacientes con IC

	FEVI (%)	NT-proBNP (ng/l)	hs-TnT (ng/l)	ST2 (ng/ml)
Número de partículas de LDL (nmol/l)				
Total	0,09 (0,00-0,18)	-0,24 (-0,33; -0,14)***	-0,28 (-0,40; -0,16)***	-0,18 (-0,29; -0,07)**
Grandes	0,11 (0,01; 0,20)*	-0,11 (-0,21; -0,01)*	-0,21 (-0,32; -0,09)***	-0,05 (-0,15; 0,05)
Medianas	0,11 (0,03; 0,20)*	-0,13 (-0,22; -0,03)**	-0,19 (-0,31; -0,06)**	-0,05 (-0,15; 0,06)
Pequeñas	0,05 (-0,04; 0,14)	-0,32 (-0,41; -0,24)***	-0,32 (-0,44; -0,20)***	-0,30 (-0,40; -0,19)***
cLDL (mg/dl)	0,09 (-0,01; 0,18)	-0,20 (-0,30; -0,11)***	-0,30 (-0,41; -0,19)***	-0,16 (-0,27; -0,05)**
zLDL (nm)	0,08 (-0,02; 0,17)	0,23 (0,14; 0,32)***	0,10 (-0,03; 0,23)	0,24 (0,14; 0,35)***
Número de partículas de HDL (nmol/l)				
Total	0,18 (0,08; 0,27)***	-0,21 (-0,31; -0,12)***	-0,27 (-0,39; -0,15)***	-0,19 (-0,30; -0,07)**
Grandes	0,12 (0,03; 0,22)*	0,02 (-0,07; 0,12)	-0,07 (-0,20; 0,06)	-0,02 (-0,13; 0,09)
Medianas	0,13 (0,03; 0,23)**	0,26 (0,16; 0,35)***	0,07 (-0,06; 0,20)	0,19 (0,08; 0,30)**
Pequeñas	0,14 (0,04; 0,23)**	-0,34 (-0,42; -0,25)***	-0,32 (-0,44; 0,21)	-0,28 (-0,39; 0,18)***
chDL (mg/dl)	0,15 (0,06; 3,85)**	-0,08 (-0,17; 0,01)	-0,24 (-0,36; -0,12)***	-0,09 (-0,20; 0,02)
zHDL (nm)	-0,05 (-0,14; 0,05)	0,41 (0,33; 0,49)***	0,29 (0,18; 0,41)***	0,35 (0,25; 0,45)***
Cociente cHDL/pHDL	-0,01 (-0,10; 0,09)	0,29 (0,20; 0,38)***	0,05 (-0,07; 0,17)	0,23 (0,12; 0,33)***

c: colesterol contenido; chDL/pHDL: cociente entre el colesterol unido a HDL y las partículas de HDL; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HDL: lipoproteínas de alta densidad; hs-TnT: troponina T de alta sensibilidad; IC: insuficiencia cardiaca; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; ST2: receptor de tipo 1 de la interleucina 1; z: tamaño medio normalizado de las partículas.

Los valores expresan coeficientes de correlación ordinal de Spearman e intervalos de confianza del 95%.

* p < 0,05.

** p < 0,01.

*** p < 0,001.

funcional de la NYHA. Los resultados podrían servir como valores de referencia para la IC crónica en estudios futuros.

CONCLUSIONES

En una población ambulatoria con IC crónica, se observaron alteraciones considerables en las concentraciones séricas de colesterol total y de varias partículas lipoproteicas en comparación con un grupo de controles emparejados. Se presenta una descripción detallada de cada variable de modo que las observaciones puedan servir en el futuro como valores de referencia en la IC crónica. En general, la población con IC crónica presentaba menores concentraciones séricas de colesterol total y de partículas de LDL y de HDL. La reducción en la concentración de partículas HDL se debe a una significativa reducción de la subfracción pequeña de HDL. El tamaño de las partículas lipoproteicas fue significativamente mayor en la IC crónica, y en estos pacientes también se constató un cociente cHDL/pHDL alto. Las causas finales de las diferencias observadas en los perfiles lipoproteicos en la IC probablemente sean multifactoriales y deberían dilucidarse en investigaciones futuras.

Cabe destacar que todas las alteraciones en las HDL detectadas en los pacientes con IC crónica fueron invariables independientemente de la clase funcional de la NYHA o el IMC, aunque con una tendencia significativa a empeorar a mayor clase funcional de la NYHA. Este patrón indica que hay que saber más sobre las partículas de HDL en el contexto de la IC para comprender mejor su función patógena.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El análisis de las partículas lipoproteicas ha aparecido como un nuevo y prometedor marcador de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. No obstante, se carece de información sobre cómo varían las partículas lipoproteicas en la IC.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este artículo proporciona una descripción detallada del colesterol y las partículas lipoproteicas, posibles valores de referencia para futuros estudios, en pacientes con IC crónica comparados con un grupo de control emparejado. En resumen, los pacientes con IC crónica tienen concentraciones reducidas de partículas de LDL y HDL; en el caso de estas últimas, mediada por una reducción de la subfracción pequeña de HDL, lo que hace que las partículas HDL sean mayores y con mayor contenido en colesterol. Este patrón indica que convendría saber más sobre las partículas de HDL en el contexto de la IC para comprender mejor su función patógena.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al equipo de enfermería su participación activa en la obtención de muestras para el biobanco.

FINANCIACIÓN

Esta investigación contó con financiación de la *Fundació La MARATÓ de TV3* (201502 y 201516 para A. Bayés-Genís, 201602-30-31 para N. Alonso y J. Julve); el Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2014-59892 a A. Bayés-Genís); AdvanceCat (2014-2020 a A. Bayés-Genís); el Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO)-Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (PI17-00232 a J. Julve, PI17-01362 a A. Bayés-Genís, PI15-00625 a D. Mauricio y RED2018-102799-T a J. Julve); Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV, CB16/11/00403 Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas [CIBERDEM, CB15/00071 y CB07/08/0016]), una iniciativa del ISCIII, España, con cofinanciación del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y el Programa ISCIII Miguel Servet II (CPII18/00004 a J. Julve).

CONFLICTO DE INTERESES

N. Amigó posee acciones de Biosfer Teslab y tiene una patente relacionada con el perfil lipoproteico descrito en el presente artículo. Los demás autores no tienen nada que declarar. Los patrocinadores de la financiación no participaron de manera alguna en el diseño del estudio, la obtención, análisis o interpretación de los datos, la redacción del artículo o la decisión de publicar los resultados.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

A. Teis, Germán Cediél, N. Amigó, J. Julve, D. Mauricio, N. Alonso y A. Bayés-Genís contribuyeron a la concepción y el diseño del estudio. A. Teis, N. Amigó, E. Castelblanco, J. Ribalta, M. Guardiola, J. Franch, M. Bermúdez-López, P. Codina y J. Lupón contribuyeron a la obtención de datos para el estudio. A. Teis y G. Cediél analizaron e interpretaron los datos. Todos los autores participaron activamente en la redacción del artículo y su revisión crítica y aprobaron y acordaron la versión final. A. Teis y E. Castelblanco contribuyeron por igual a este artículo.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.09.007>

BIBLIOGRAFÍA

- Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736–1788.
- Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J*. 2020;5:15–15.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596–e646.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–1278.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109–2122.
- Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–2267.
- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089–2099.
- Mallol R, Amigó N, Rodríguez MA, et al. Liposcale: a novel advanced lipoprotein test based on 2D diffusion-ordered 1H NMR spectroscopy. *J Lipid Res*. 2015;56:737–746.
- Jeyarajah EJ, Cromwell WC, Otvos JD. Lipoprotein Particle Analysis by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Clin Lab Med*. 2006;26:847–870.
- Toth PP, Grabner M, Punekar RS, Quimbo RA, Cziraky MJ, Jacobson TA. Cardiovascular risk in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol and particle targets. *Atherosclerosis*. 2014;235:585–591.
- Otvos JD, Mora S, Shalaurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J Clin Lipidol*. 2011;5:105–113.
- Mora S, Glynn RJ, Ridker PM. High-Density Lipoprotein Cholesterol, Size, Particle Number and Residual Vascular Risk After Potent Statin Therapy. *Circulation*. 2013;128:1189–1197.
- Pichler G, Amigo N, Tellez-Plaza M, et al. LDL particle size and composition and incident cardiovascular disease in a South-European population: The Hortege-Liposcale Follow-up Study. *Int J Cardiol*. 2018;264:172–178.
- Degoricija V, Potočnjak I, Gastrager M, et al. HDL subclasses and mortality in acute heart failure patients. *Clin Chim Acta*. 2019;490:81–87.
- Potočnjak I, Degoricija V, Trbušić M, et al. Serum Concentration of HDL Particles Predicts Mortality in Acute Heart Failure Patients. *Sci Rep*. 2017;7:46642.
- Hunter WG, McGarrah RW, Kelly JP, et al. High-Density Lipoprotein Particle Subfractions in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:177–186.
- Teis A, Cediél G, Amigó N, et al. Particle size and cholesterol content of circulating HDL correlate with cardiovascular death in chronic heart failure. *Sci Rep*. 2021;11:3141.
- Zamora E, Lupón J, Vila J, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and Prognosis in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1709–1715.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.
- Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA, Matchlt. Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *J Stat Softw*. 2011;42:1–28.
- Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2013;310:2191.
- Qi Y, Fan J, Liu J, et al. Cholesterol-Overloaded HDL Particles Are Independently Associated With Progression of Carotid Atherosclerosis in a Cardiovascular Disease-Free Population. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:355–363.
- Sakatani T, Shirayama T, Suzaki Y, et al. The Association Between Cholesterol and Mortality in Heart Failure. *Int Heart J*. 2005;46:619–629.
- Velavan P, Huan Loh P, Clark A, Cleland JGF. The Cholesterol Paradox in Heart Failure. *Congest Heart Fail*. 2007;13:336–341.
- Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1933–1940.
- Fraunberger P, Schaefer S, Werdan K, Walli AK, Seidel D. Reduction of Circulating Cholesterol and Apolipoprotein Levels during Sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37:357–362.
- Charach G, George J. LDL-Cholesterol and Outcome Prediction in Patients with Congestive Heart Failure. *J Cardiol Curr Res*. 2014;1:35–36.
- Duparc T, Ruidavets J-B, Genoux A, et al. Serum level of HDL particles are independently associated with long-term prognosis in patients with coronary artery disease: The GENES study. *Sci Rep*. 2020;10:8138.
- Van Linthout S, Frias M, Singh N, De Geest B. Therapeutic Potential of HDL in Cardioprotection and Tissue Repair. In: von Eckardstein A, Kardassis D, eds. *High Density Lipoproteins: From Biological Understanding to Clinical Exploitation*. Cham: Springer International Publishing; 2015:527–565.
- Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med*. 2011;17:594–603.
- Rowland CM, Shiffman D, Caulfield M, Garcia V, Melander O, Hastie T. Association of cardiovascular events and lipoprotein particle size: Development of a risk score based on functional data analysis. *PLoS One*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0213172>.
- van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol, High-Density Lipoprotein Particle Size, and Apolipoprotein A-I: Significance for Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:634–642.
- Amigó N, Mallol R, Heras M, et al. Lipoprotein hydrophobic core lipids are partially extruded to surface in smaller HDL: “Herniated” HDL, a common feature in diabetes. *Sci Rep*. 2016;6:19249.
- Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: 2 prospective cohort studies. *Eur Heart J*. 2017;38:2478–2486.
- Badimón JJ, Santos-Gallego CG, Badimón L. Importance of HDL cholesterol in atherothrombosis: how did we get here? Where are we going? *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(Suppl 2):20–35.
- Potočnjak I, Degoricija V, Trbušić M, et al. Metrics of High-Density Lipoprotein Function and Hospital Mortality in Acute Heart Failure Patients. *PLoS One*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0157507>.
- Emmens JE, Jia C, Ng LL, et al. Impaired High-Density Lipoprotein Function in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.019123>.