



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

**EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO CON SUPLEMENTO  
NUTRICIONAL Y REHABILITACIÓN PULMONAR SOBRE EL ESTADO  
CLÍNICO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y ENFERMEDAD  
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

**T E S I S**

**QUE PARA OPTAR EL GRADO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**PRESENTA**

**LNC LESLIE VERDEJA VENDRELL**

**TUTORES PRINCIPALES**

**DRA DULCE GONZÁLEZ ISLAS**

**Instituto Nacional De Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”**

**DR ARTURO OREA TEJEDA**

**Instituto Nacional De Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., SEPTIEMBRE 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por financiamiento otorgado durante el proceso, esto a través de la beca de estudios de posgrado del programa con número de becario 930352.
- Al laboratorio Pronat por el donativo de suplementos, especialmente al Ing Becerril

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
1. MARCO TEÓRICO	8
1.1 Insuficiencia Cardíaca (IC)	8
1.1.1 Epidemiología	8
1.2 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	11
1.1.6 Epidemiología	12
1.2 Insuficiencia Cardíaca (IC) y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	13
1.3 Tratamiento nutricional en IC	14
1.4 Tratamiento nutricional en EPOC	14
1.5 Alteraciones en la composición corporal	15
2. ANTECEDENTES	15
2.1 $\beta$ -Hidroxi- $\beta$ -Metilbutirato (HMB)	15
2.2 Suplementación con HMB	18
2.3 Rehabilitación pulmonar	19
2.4 Rehabilitación pulmonar en IC y EPOC	20
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
4. JUSTIFICACIÓN	26
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	27
6. HIPÓTESIS	27
7. OBJETIVOS	27
7.1 Objetivo general	27
7.2 Objetivos particulares	27
8. MATERIAL Y MÉTODOS	28
8.1 Diseño de estudio	28
8.2 Ubicación espacio-tiempo	28
8.3 Descripción de la población de estudio	28

8.4	Criterios de selección	28
8.5	Tamaño de muestra	29
8.6	Muestreo	29
8.7	Aleatorización y cegamiento	29
8.6	Modelo conceptual	30
8.6	Procedimientos	30
8.6	Operacionalización de variables	35
9.	ASPECTOS ÉTICOS Y BIOSEGURIDAD	39
10.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
11.	RESULTADOS	41
12.	DISCUSIÓN	46
13.	CONCLUSIONES	48
14.	CONSIDERACIONES GENERALES	48
15.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	49
16.	BIBLIOGRAFÍA	50
17.	ANEXOS	55
17. 1	Aprobación comité de ética	55
17. 2	Consentimiento informado	56
17. 2. 1	Carta de consentimiento del paciente	58
17. 3	Hoja de recolección de datos	59
17. 4	Hoja horario y fecha suplemento	65

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición de IC de acuerdo a la European Society Cardiology	12
Tabla 2. Clasificación funcional New York Heart Association	12
Tabla 3. Evidencia sobre suplementación con HMB y RP	22
Tabla 4. Evidencia de estudios previos sobre programas de rehabilitación	24
Tabla 5. Características clínicas basales de la población de estudio	42
Tabla 6. Características basales de composición corporal	43
Tabla 7. Cambios en el estado clínico a lo largo del estudio	45

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Descripción le metabolismo de leucina	18
Figura 2. Mecanismo de acción de $\beta$ -Hidroxi- $\beta$ -Metilbutirato	19
Figura 3. Descripción del programa de Rehabilitación Pulmonar	33
Figura 4. Diagrama de procedimientos	34
Figura 5. Diagrama de flujo de estrategia para el proceso de selección de pacientes	41

## RESUMEN

**Introducción.** La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por síntomas sugestivos y signos causados por una anomalía cardiaca estructural y/o funcional que producen una disminución del gasto cardíaco y/o elevación de presiones del llenado ventricular. Por otro lado, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es una enfermedad sistémica multiorgánica progresiva con efectos primarios a nivel pulmonar, cambios estructurales y funcionales adversos en el corazón y el músculo esquelético. Dentro de la fisiopatología de estas enfermedades que coexisten se encuentran una serie de mecanismos que provocan anormalidades del músculo esquelético, reducción de la tolerancia al ejercicio, entre otras; lo cual tiene una repercusión en el pronóstico de estos pacientes. La evidencia muestra que el  $\beta$ -Hidroxi- $\beta$ - Metilbutirato (por sus siglas en inglés HMB) modula el recambio de proteínas del músculo esquelético, y que la rehabilitación pulmonar (RP) puede atenuar la degradación de proteínas. Existe poca evidencia sobre las intervenciones multidisciplinarias para evitar la pérdida masa magra y el deterioro del estado clínico, características de esta población.

Objetivo: Evaluar el efecto del tratamiento con suplemento nutricional con HMB y rehabilitación pulmonar sobre el estado clínico de los pacientes con IC y EPOC. **Material y métodos.** Ensayo clínico aleatorizado controlado (1:1), simple ciego. Se incluyeron sujetos > 40 años con diagnóstico confirmado de IC y EPOC, se excluyeron pacientes con cáncer y exacerbaciones menores a 3 meses. Se aleatorizó en dos grupos; grupo intervención: RP (3 veces/ semana por 3 meses) más suplementación con 4 g de HMB en 84 sobres (1 vez/ día por 3 meses). Grupo control: RP (3 veces/ semana por 3 meses).

**Resultados preliminares.** Se aleatorizaron 28 pacientes, de los cuales concluyeron 13 en el grupo intervención y 11 en el control. La media de edad fue  $71.71 \pm 9.49$  años. Al finalizar el estudio se observó mejora en la clasificación funcional NYHA y tolerancia al ejercicio en ambos grupos;  $p < 0.05$ , mientras que, el grupo intervención disminuyó disnea;  $p < 0.05$ , e incrementó fuerza;  $p < 0.05$ . No se mostraron efectos adversos en los grupos de estudio. **Conclusión.** La suplementación con HMB aunado a RP en estos pacientes mejora la clase funcional, tolerancia al ejercicio y fuerza, lo cual influye en la calidad de vida y pronóstico.

Registro clinical trials: **NCT04432194**

**Fondos:** Este estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".

## ABREVIATURAS

AHA	American Heart Association
BIA	Impedancia Bioeléctrica
DASH	Dietary Approach to Stop Hypertension
DHA	Ácido docosahexaenoico
DXA	Densitometría Axial Computarizada
EPA	Ácido eicosapentaenoico
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ESC	European Society of Cardiology
FE	Fracción de expulsión
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HMB	$\beta$ -Hidroxi- $\beta$ -Metilbutirato
IC	Insuficiencia Cardíaca
ICFEp	Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada
ICFEr	Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida
ICFEm	Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Rango Medio
NYHA	New York Heart Association
RP	Rehabilitación Pulmonar
VI	Ventrículo Izquierdo

# 1. MARCO TEÓRICO

## 1.1 Insuficiencia Cardíaca (IC)

Es un síndrome clínico caracterizado por síntomas sugestivos (p. ej., disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, baja tolerancia al ejercicio, pérdida de peso y fatiga) que pueden estar acompañados de signos (p. ej., presión venosa yugular elevada, reflujo hepatoyugular, crepitaciones pulmonares, latido apical desplazado, edema periférico y caquexia) causados por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional que produce disminución del gasto cardíaco y/o elevación de las presiones del llenado ventricular en reposo y/o ejercicio, que ocurren frecuentemente antes de la expresión clínica.<sup>(1)</sup> Se ha visto una relación entre la severidad de los síntomas y la mortalidad<sup>(1)</sup>.

### 1.1.1 Epidemiología

De acuerdo con la American Heart Association (AHA), basados en la aparición de IC en hospitalizados y casos de letalidad, hay 960,000 casos nuevos de IC por año en la población en general y la incidencia se aproxima a 21 por 1,000 habitantes después de los 65 años. En hombres se duplica la prevalencia, aumenta de los 65 a 85 años, no obstante, en las mujeres se triplica entre los 65 y 84 años<sup>(2)</sup>.

La prevalencia de IC es de aproximadamente 1-2% en población adulta en países desarrollados, y aumenta hasta el 10% en personas mayores de 70 años de edad. Sin embargo, personas de 65 años que acuden a atención primaria con disnea al esfuerzo, una de cada seis tendrá IC sin diagnóstico establecido<sup>(1)</sup>. En cuanto al riesgo de desarrollar IC a los 55 años es de 33% para los hombres y 28% para las mujeres<sup>(1)</sup>. Las proyecciones muestran que la prevalencia de IC aumentará 46% de 2012 a 2030, resultando en más 8 millones de personas mayores de 18 años con IC<sup>(3)</sup>.

### 1.1.2 Pronóstico

Datos recientes de la AHA, demuestran que las tasas de mortalidad por IC a 12 meses son de 29.6%. Mientras que las tasas de letalidad a 30 días, 1 año y 5 años después de la hospitalización son de 10.4%, 22% y 42.3%, respectivamente<sup>(3)</sup>. Además, del número total de pacientes, el 25 % fallece durante el primer año y el 50 % a los 5 años después del diagnóstico<sup>(1)</sup>.

En cuanto a los costos que generan las enfermedades cardiovasculares se proyecta, para el 2035, que el 45.1% de la población de los EE. UU. tendrá algún tipo de enfermedad cardiovascular. Entre 2015 y 2035, se prevé que los gastos médicos directos totales de las enfermedades cardiovasculares aumentarán de \$ 318 billones a \$ 749 billones de dólares. De este total en 2035, 55.5% es atribuible a hospitalización, 15.3% a medicamentos, 15.0% a gastos médicos, 7.2% a cuidados de ancianos, 5.5% a cuidados de salud en el hogar y 1.5% a otros gastos (3)

Los gastos generados por IC continúan en aumento. En 2012, el costo total se estimó en \$30.7 billones de dólares, de los cuales más de dos tercios se atribuyeron a gastos médicos directos. Para el 2030, se estima un aumento del gasto total en un 127% a \$69.8 billones de dólares<sup>(3)</sup>. Un estudio hecho por Cook et al., mostró

una carga económica estimada en el 2012 para IC de \$108 mil millones de dólares por año, considerando que la población global envejece, se expande rápidamente y se industrializa, este valor seguirá aumentando <sup>(4)</sup>.

### 1.1.3 Etiología

Las causas de la IC son diversas y varían en cada región y entre distintas regiones del mundo. Los pacientes tienen diferentes comorbilidades (cardiovasculares y no cardiovasculares) que interactúan y causan alteraciones estructurales y/o funcionales<sup>(1)</sup>.

Se puede hablar de una clasificación etiológica cuando se describe la primera causa de la IC. En otros casos se refiere al tipo de afectación funcional predominante (IC sistólica o diastólica), a la cronología de los síntomas (IC aguda o crónica) o a la localización anatómica de la disfunción (IC izquierda o derecha)<sup>(1)</sup>.

### 1.1.4 Clasificación

La IC se clasifica, según su anatomía, en izquierda y derecha. En la primera, el ventrículo izquierdo no aporta el flujo suficiente hacia la circulación sistémica, lo que ocasiona que la presión de llenado del ventrículo aumente provocando congestión pulmonar. Así, el volumen hacia la circulación sistémica suele estar disminuido y la circulación pulmonar lenta aumentada, la presión capilar pulmonar aumenta y si ésta se eleva por encima del valor de la presión osmótica del plasma (28 mm Hg) comienza a filtrarse líquido fuera de los capilares pulmonares hacia espacios intersticiales y los alveolos, produciendo en casos severos edema pulmonar <sup>(1)</sup>. A su vez, ésta se clasifica de acuerdo a la fracción de expulsión (FE), en aquella con fracción de expulsión preservada (ICFEp), reducida (ICFEr) o con rango medio (ICFErm). La ICFEp es causada por una relajación miocárdica comprometida en presencia normal de la contractilidad del miocardio y fracción de expulsión conservada. Los pacientes con ICFEp no tienen dilatación del ventrículo izquierdo (VI), en su lugar tienen un aumento del grosor de la pared del VI y/o un aumento del tamaño de la aurícula izquierda como consecuencia del aumento de las presiones de llenado ventricular. La mayoría tiene signos adicionales de capacidad de llenado o de succión del VI afectada. Mientras que la ICFEr es causada por alteración de la contractilidad del miocardio y podría o no tener el ventrículo dilatado<sup>(1) (5)</sup> (*Tabla 1*).

En cuanto a la IC derecha, ésta se refiere a la dilatación y/o falla del ventrículo derecho por un aumento de la presión arterial pulmonar debido a insuficiencia del ventrículo izquierdo, patologías pulmonares primarias e isquemia del ventrículo derecho<sup>(1)</sup>.

**Tabla 1. Definición de insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada, rango medio y reducida de acuerdo con la ESC**

TIPO DE IC	IC con FE reducida	IC con FE rango medio	IC con FE preservada
<b>Criterios</b>	Síntomas ± signos FEVI ≤40%	Síntomas ± signos FEVI 40-49%	Síntomas ± signos FEVI ≥ 50%
	-	1. Niveles elevados del péptido natriurético 2. Al menos uno de los criterios adicionales: a) Patología cardiaca estructural (HVI y/o AIA) b) Disfunción diastólica	1. Niveles elevados del péptido natriurético 2. Al menos uno de los criterios adicionales: a) Patología cardiaca estructural (HVI y/o AIA) b) Disfunción diastólica
FE. Fracción de eyección IC. Insuficiencia Cardiaca FEVI. Fracción de expulsión de ventrículo izquierdo. HVI. Hipertrofia ventricular izquierda AIA. Aurícula izquierda alargada			

\*Tabla tomada y traducida de la guía de práctica clínica de la European Society of Cardiology (ESC) sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012.

Por otra parte, la New York Heart Association (NYHA) clasifica la IC de acuerdo a la funcionalidad física<sup>(1)</sup> (Tabla 2).

**Tabla 2. Clasificación funcional New York Heart Association**

NYHA	Manifestaciones
I	Pacientes con enfermedad cardiaca, pero con limitaciones a la actividad. La actividad física ordinaria no causa fatiga, disnea ni palpitaciones.
II	Pacientes con enfermedad cardiaca que resulta en una leve limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria resulta en fatiga, palpitaciones, disnea o angina.
III	Pacientes con enfermedad cardiaca que resulta en una limitada actividad física. A pesar de que los pacientes se sientan cómodos en reposo, actividad física menor a la ordinaria genera síntomas.
IV	Pacientes con enfermedad cardiaca que resulta en inhabilidad para llevar a cabo actividad física sin malestares. Los síntomas están presentes aún en reposo. Con cualquier tipo de esfuerzo, se experimenta una exacerbación de los síntomas

### 1.1.5 Signos y Síntomas

La sintomatología es inespecífica por lo que el diagnóstico diferencial es difícil, sin embargo, los antecedentes de problemas cardiacos facilitan el reconocimiento de los síntomas para IC. Los principales signos son crepitación pulmonar, edema pulmonar agudo, ruidos cardiacos agregados (como S3), aumento de la presión venosa, tiempo de circulación > 25 segundos, reflujo hepatoyugular, cardiomegalia o síntomas como disnea paroxística nocturna u ortopnea, edema de miembros inferiores, tos nocturna, disnea por esfuerzo, hepatomegalia, derrame pleural, menos de un tercio de la capacidad vital máxima, taquicardia y pérdida de peso superior a 4.5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento<sup>(6)</sup>. Los signos y síntomas son importantes en el seguimiento de la respuesta de un paciente al tratamiento y la estabilidad en el tiempo<sup>(6)</sup>.

### 1.2 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad sistémica, multiorgánica, progresiva con efectos primarios a nivel pulmonar, y cambios tanto estructurales como funcionales adversos en el corazón y el músculo esquelético. Se caracteriza por una limitación crónica del flujo aéreo que suele ser progresiva, causada por una mezcla de enfermedad de las vías aéreas pequeñas (bronquiolitis obstructiva) y destrucción parenquimatosa (enfisema), cuyas contribuciones relativas varían de persona a persona, la cual se asocia con una respuesta inflamatoria crónica en las vías respiratorias y pulmones ante partículas o gases nocivos<sup>(7,8)</sup>. La inflamación crónica causa cambios estructurales y estrechamiento de las vías aéreas pequeñas. Esta inflamación es responsable del exceso de moco, fibrosis y proteólisis mediante reclutamiento de neutrófilos<sup>(9)</sup>. La destrucción del parénquima pulmonar, también por procesos inflamatorios, conduce a la pérdida de sacos alveolares de las vías aéreas pequeñas y disminuye el retroceso elástico pulmonar; a su vez, estos cambios disminuyen la capacidad de las vías respiratorias para permanecer abiertas durante la expiración. Las exacerbaciones y comorbilidades de cada sujeto, contribuyen a la severidad general.<sup>(8)</sup>

#### 1.2.2 Clasificación

La EPOC se clasifica de acuerdo con la gravedad de la limitación del flujo aéreo, por puntos de corte mediante valores espirométricos específicos<sup>(8)</sup>:

En pacientes con un valor de  $FEV_1/FVC < 0.70$  post broncodilatador

- GOLD1: Leve ( $FEV_1 > 80\%$  del valor predicho)
- GOLD2: Moderada ( $FEV_1$  50-80% del valor predicho)
- GOLD3: Grave ( $FEV_1$  30-50% del valor predicho)
- GOLD 4: Muy grave ( $FEV_1 < 30\%$  del valor predicho)

#### 1.1.6 Epidemiología

La EPOC representa una carga global creciente que afecta a más de 600 millones de personas y que corresponde a aproximadamente el 5% de todas las muertes en el mundo<sup>(10)</sup>. Su prevalencia está directamente relacionada con la prevalencia del tabaquismo, aunque en muchos países la contaminación atmosférica al aire libre, factores ocupacionales, quema de madera y otros combustibles de biomasa son factores de riesgo importantes<sup>(7)</sup>. El incremento en la mortalidad ha sido sustancial en los últimos 30 años; la EPOC se convertirá en la tercera causa de muerte en el mundo para el año 2030. Este aumento se debe principalmente a la creciente epidemia de tabaquismo, la reducción de la mortalidad por otras causas comunes y el envejecimiento de la población mundial<sup>(8)</sup>.

La morbilidad debida a la EPOC aumenta con la edad del paciente, y puede verse afectada por otras enfermedades crónicas del mismo, así como interferir con su manejo<sup>(8)</sup>. De acuerdo con el estudio PLATINO en poblaciones mayores de 60 años, la prevalencia oscila en un rango de 18.4% a 32.1% (México y Paraguay, respectivamente). La prevalencia calculada para México en el estudio PLATINO y de acuerdo con el criterio GOLD es de 7.8% en personas mayores de 40 años. Al igual que en otros estudios internacionales, la prevalencia es mayor en hombres (11%) que en mujeres (5.6%), se incrementa considerablemente con la edad (18.4% en personas > de 60 años versus 4.5% en personas de 50 a 59 años) y al número de cajetillas fumadas (15.7% en personas que han fumado  $\geq 10$  cajetillas/año versus 6.3% cuando se fuma < 10 cajetillas/año<sup>(11)</sup>). En países en desarrollo como México, es también un problema de salud en las mujeres por la exposición crónica a humo de biomasa que origina daño pulmonar; es importante porque en nuestro país el uso de leña para cocinar, en algunos estados, continúa siendo muy alto. La muestra censal sobre condiciones de vivienda y uso de leña del XII Censo General de Población del 2000<sup>(11)</sup>, reveló que el 56.9% de las viviendas rurales utiliza leña como combustible para cocinar. En términos de personas, aproximadamente equivale a 14.5 millones en todo el país. Este estudio reveló que 37.5% de la población mayor de 40 años utiliza biomasa para cocinar. Y casi el 30% de los pacientes con EPOC diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) son casos relacionados a la exposición al humo de leña y de ellos, más del 88% son mujeres<sup>(12, 13)</sup>.

En cuanto a los gastos que genera la enfermedad, en evaluaciones económicas se ha visto que el 40% de los gastos directos se atribuyen a la medicación y por encima del 50% a hospitalización en Estados Unidos.

Recientemente, se informó que las hospitalizaciones por exacerbaciones de la EPOC por sí solas farmacoterapia, oxigenoterapia, atención domiciliaria y rehabilitación pulmonar representan un aumento del 75% en los costos totales por paciente. La gravedad de la enfermedad se relaciona con los gastos médicos, ya que mientras más avanzada esté, los pacientes tendrán peor pronóstico y, por ende, mayores gastos para su tratamiento. Los costos de los sujetos con clasificación GOLD III / IV son de 2 a 6 veces más altos que aquellos en las etapas GOLD I / II. Mientras que los gastos directos e indirectos aumentaron de \$696 a \$20 260 dólares de GOLD I hasta GOLD IV, en 2010 <sup>(15)</sup>. Las exacerbaciones de la EPOC han demostrado tener importantes consecuencias en la salud y calidad de vida de los pacientes porque se consideran factores clave en términos de aumento de las visitas médicas y hospitalizaciones que crean un sustancial impacto económico en los sistemas de salud de todo el mundo<sup>(15)</sup>.

### 1.2 Insuficiencia Cardíaca (IC) y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Existe una relación estrecha entre corazón y pulmón, por lo que la disfunción de alguno de ellos puede tener consecuencias en el otro, debido a interacciones neurológicas, humorales y mecánicas que pueden coexistir en un mismo paciente con enfermedad pulmonar y que, por diversos mecanismos provoquen alteraciones estructurales o funcionales en el ventrículo derecho o ambos. Estas enfermedades comparten el mismo mecanismo patogénico y factores de riesgo, por lo tanto, el pronóstico de la EPOC e IC concomitante es peor.

La IC y EPOC son las epidemias globales más apremiantes, cada una afecta a más de 10 millones de pacientes. Ambas condiciones generan una significativa morbilidad y mortalidad. Se estima que el diagnóstico de EPOC aumenta dos veces el riesgo de enfermedad cardiovascular (RR 2.7, [IC 95%; 2.3 – 3.2],  $p < 0.01$ ) y tres veces el riesgo de desarrollar IC (RR 3.9 [IC 95%; 2.8-5.5],  $p < 0.01$ )<sup>(10)</sup>. Se ha visto que los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de morir por causas cardiovasculares que por insuficiencia respiratoria. El riesgo de morir en pacientes con EPOC e IC es dos veces mayor (RR 2.91 [IC 95%; 1.2 – 3.6],  $p = 0.01$ ) comparado con los pacientes que únicamente tienen EPOC, debido a que en general el riesgo de mortalidad a 5 años por IC es mucho mayor que en EPOC<sup>(16)</sup> y se ha observado que los pacientes con IC y EPOC concomitante tienen un riesgo de 35% más readmisiones hospitalarias<sup>(16)</sup>.

La prevalencia de IC no diagnosticada alcanza el 20.9% y 17% en pacientes ambulatorios con EPOC estable, respectivamente. De acuerdo con estudios epidemiológicos y la carga global de las proyecciones de la enfermedad, la IC y la EPOC son las principales causas de morbilidad y mortalidad. Se estima que la IC y la EPOC serán, en breve, los principales problemas de salud pública y una

importante carga económica y asistencial para el sistema de salud, debido al envejecimiento de la población<sup>(17)</sup>.

### 1.3 Tratamiento nutricional en IC

El tratamiento nutricional en los pacientes con IC se ha enfocado a la reducción de sodio y mayor consumo de ácidos grasos poliinsaturados, ya que han demostrado disminuir la mortalidad, respuesta inflamatoria y pueden ayudar a la prevención de IC. Respecto al consumo de sodio, lo reportado en la literatura científica aún es controversial. La Sociedad Europea de Cardiología sugiere evitar una ingesta excesiva de sal (<6 g/día) <sup>(1)</sup>. Así mismo, la Sociedad Americana de Insuficiencia Cardíaca recomienda una ingesta de 2-3 g/d, sin embargo, reconocen la falta de evidencia hacia esa práctica clínica<sup>(18)</sup>. Respecto a los ácidos grasos poliinsaturados, la evidencia clínica sugiere que la ingesta de éstos en pacientes con IC disminuye el riesgo de muerte y las readmisiones hospitalarias<sup>(19)</sup>. En un ensayo clínico, *GISSI-HF investigators*, observó que 1 g de EPA-DHA al día en 7,046 pacientes con IC mayores de 18 años con NYHA I-IV, durante 3.9 años, redujo el riesgo de mortalidad, morbilidad y admisiones hospitalarias (RR 0.72 [IC 95%; 0.55 – 0.93], p=0.013) comparado con los sujetos del grupo control<sup>(20)</sup>. Así mismo, se ha demostrado que la dieta mediterránea tiene efectos cardioprotectores con efectos positivos sobre los niveles de inflamación, perfil lipídico y mortalidad, y es culturalmente aceptada en gran parte del mundo<sup>(21)</sup>, de igual forma la dieta DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*), la cual se caracteriza por una ingesta rica en calcio, magnesio, potasio. Ha demostrado mejoría en sensibilidad a la insulina, reducción en los niveles inflamación, estrés oxidativo y especialmente, sobre la presión arterial con una reducción de la presión arterial sistólica (- 5.2 mmHg [IC 95%; -7.0 – -3.4], p= 0.001) y diastólica (-2.6 mmHg [IC 95%; -3.5 – -1.7], p= 0.001), <sup>(22)</sup>. Como lo demostrado por Levitan et al., en una cohorte prospectiva en la cual incluyó a mujeres de entre 50 a 79 años y observaron que en aquellas quienes tuvieron mayor apego a la dieta DASH, disminuyó la mortalidad 25% (RR 0.75 [IC 95%; 0.63 – 0.89], p <0.001) <sup>(23)</sup>.

### 1.4 Tratamiento nutricional en EPOC

El objetivo del tratamiento nutricional en pacientes con EPOC es mejorar la eficiencia ventilatoria, razón por la cual anteriormente el enfoque estaba asociado a la reducción de hidratos de carbono, debido a la producción de dióxido de carbono que producen al ser metabolizados<sup>(24)</sup>. Diversos estudios sostienen el hecho de que el apoyo de un tratamiento nutricional muestra resultados positivos sobre la fuerza respiratoria y muscular, ya que se ha observado que una intervención nutricional mejora la masa muscular, representada con la circunferencia media de brazo, la cual es un predictor de

mortalidad en pacientes con EPOC<sup>(7)</sup>. Al igual que en la IC, la evidencia demuestra que la suplementación con ácidos grasos n-3 tiene efectos antiinflamatorios, mientras que, la disminución de carbohidratos tiene efectos favorables en estos pacientes, mejorando la capacidad funcional<sup>(25)</sup>.

Por otro lado, en pacientes con EPOC es común la deficiencia de antioxidantes, mismos que juegan un papel importante en la prevención de la disfunción muscular, reducción de inflamación, modulación celular y reducción en el número de exacerbaciones de la enfermedad. Así lo demostró Jolliffe et al., en un metaanálisis donde se concluyó que la suplementación de 2-3 mg/d con vitamina D se asoció a un 45% de reducción en el riesgo de exacerbaciones (RR 0.55[IC 95%; 0.36 a 0.84], p=0.006) en sujetos con EPOC moderada a severa cuando éstos tienen niveles basales de vitamina D <25 nmol/L pero no en sujetos con niveles >25nmol/L de vitamina D. <sup>(26)</sup>.

### 1.5 Alteraciones en la composición corporal

Los músculos experimentan cambios permanentes a lo largo del tiempo, después de los 50 años, hay una pérdida de masa muscular anual que oscila entre el 1-2%, mientras que la fuerza muscular va disminuyendo en 1.5%. Este desgaste muscular no sólo se debe al envejecimiento, también es consecuencia de enfermedades crónicas las cuales se caracterizan por pérdida de masa muscular esquelética impactando en el pronóstico<sup>(27)</sup>. Los pacientes con IC tienen menor tolerancia al ejercicio, fatiga y disnea al esfuerzo. Un 10-15%, pueden sufrir un proceso generalizado debilitador de compartimentos, como tejido magro, óseo y adiposo. Así mismo, los pacientes con EPOC presentan depleción nutricional, ocasionando desgaste muscular<sup>(1)</sup> y pérdida de peso. La pérdida de masa muscular se asocia con hospitalizaciones frecuentes, peor capacidad funcional, aumento de costos en la atención médica y de mortalidad<sup>(28)</sup>. En la EPOC e IC se desarrollan anomalías en músculo esquelético, la pérdida de masa muscular es exacerbada y afecta tanto músculos periféricos como respiratorios. Dichas alteraciones tienen implicaciones clínicas graves, así como impacto en el pronóstico de los pacientes con ambas patologías<sup>(29)</sup>.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 $\beta$ -Hidroxi- $\beta$ -Metilbutirato (HMB)

El HMB es un metabolito de la leucina, la cual es un aminoácido esencial de cadena ramificada además de ser un potente regulador del recambio de proteína muscular y su producción endógena ocurre en músculo e hígado. El primer paso para su formación es mediante la transaminación de leucina a  $\alpha$ -ketoisocaproate (KIC), lo cual ocurre en mitocondria y citosol de células musculares. En la

mitocondria, el KIC se oxida a isovaleril-CoA, posteriormente por otros procesos metabólicos se produce  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Aproximadamente el 90% del KIC se oxida a isovaleril CoA en mitocondrias hepáticas y finalmente a acetoacetato y acetil-CoA. Mientras que, el 10% restante se oxida a HMB en el citosol celular<sup>(30-31)</sup>. La evidencia muestra que el HMB modula el recambio de proteínas del músculo esquelético y puede afectar las cascadas inflamatorias en diversas poblaciones clínicas. Ha sido estudiado solo y en combinación con otros agentes como un suplemento ergogénico<sup>(32)</sup>. Se cree que el recambio de HMB es relativamente rápido, debido a que las concentraciones plasmáticas basales varían de 1-4 nm. Los niveles plasmáticos se aumentan después de la ingestión de 1 g de HMB y 12 horas después regresan a los niveles basales, lo que sugiere un metabolismo rápido<sup>(30)</sup>.

#### 2.1.1 Absorción

La absorción del HMB parece ser rápida y completa. Se ha demostrado que los niveles de este metabolito se elevan en plasma 30 minutos después del consumo de 1 g, alcanzando su pico máximo 2 horas después de la ingestión aproximadamente, y después de una dosis oral de 3 g, los niveles plasmáticos alcanzan un máximo de 480 nM aproximadamente después de una hora. La absorción no aumenta con la ingestión simultánea de glucosa, sino que es ligeramente más lenta. Sin embargo, en general es igual con o sin ingestión simultánea de glucosa<sup>(30)</sup>.

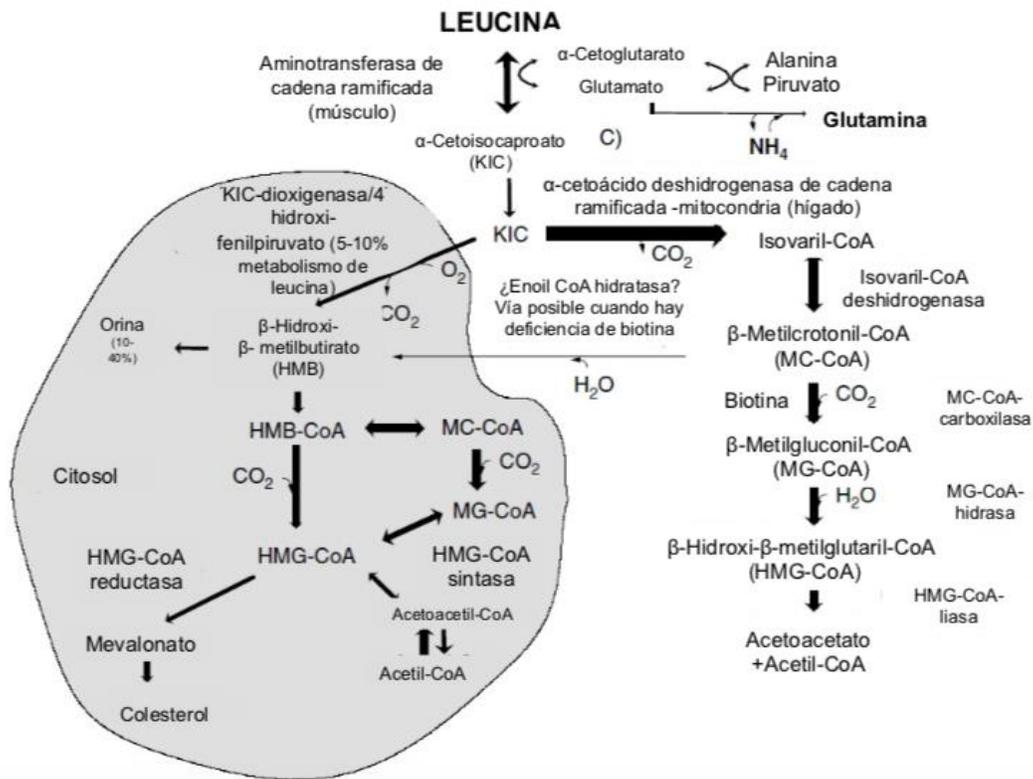
#### 2.1.1 Dosis y Seguridad

De acuerdo con la literatura revisada, la dosis óptima sugerida de HMB es de 3 g/d en población joven, sin embargo, no está claro si esa dosis es la ideal en condiciones clínicas o envejecimiento o si pueden requerir más para optimizar los efectos. Se ha observado que un consumo de hasta 6 g/d no muestra ningún efecto sobre enzimas hepáticas, función renal, colesterol, glóbulos blancos, hemoglobina o glucosa en sangre. De igual forma, se ha estudiado en poblaciones sanas y clínicas, y los estudios concluyen que es seguro y sin efectos adversos a corto plazo, mejorando masa corporal magra, fuerza, aparición retardada en el dolor muscular, marcadores de daño muscular y meseta de consumo de oxígeno<sup>(33, 34)</sup>.

#### 2.1.1 Metabolismo

La leucina se transamina a  $\alpha$ -ketoisocaproate (KIC) en citosol y mitocondria del músculo. Sin embargo, la mayor parte de la oxidación de KIC se produce en el hígado. En la mitocondria hepática, se oxida irreversiblemente a isovaleril CoA a través de la enzima cadena ceto-ácido deshidrogenasa

(BCKAD) y se produce un catabolismo adicional dentro de las mitocondrias para producir otros metabolitos, lo que lleva a la formación de HMG-CoA que finalmente produce acetoacetato y acetil-CoA<sup>(33,34)</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Descripción general del metabolismo de la leucina, el α-cetoisocaproato (KIC) y el del β-Hidroxi-β-Metilbutirato (HMB) en los mamíferos. Las enzimas y los cofactores principales se enumeran con cada reacción. El metabolismo de HMB se basa en datos isotópicos que sugieren que HMB se convierte en el β-Hidroxi-β-Metilglutaril-CoA (HMG-CoA) en el citosol y, al final, en colesterol. Tomado y modificado de Niesen SL

### 2.1.2 Mecanismo de acción

La relación equilibrada entre la síntesis y degradación de proteína muscular mantienen la masa muscular del tejido. El balance neto de proteínas es positivo cuando la síntesis excede la degradación, por lo tanto, cuando la degradación es mayor a la síntesis este balance es negativo y ocurre durante el envejecimiento o cuando se presenta alguna patología<sup>(33, 35)</sup>.

Se ha demostrado que el HMB disminuye la degradación de proteína muscular y proteólisis en todo el cuerpo in vivo por diversas vías catabólicas como una regulación al alza del factor 1 de crecimiento muscular similar a la insulina y al aumento de la proteína diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR, por sus siglas en inglés), inhibiendo así la degradación de proteínas para estimular

su síntesis

Por otro lado, disminuye la inflamación por la disminución de la expresión de ubiquitina-proteosoma y de la vía de señalización de las caspasas (activadas en estados catabólicos)<sup>(33, 35)</sup> (Figura 2).

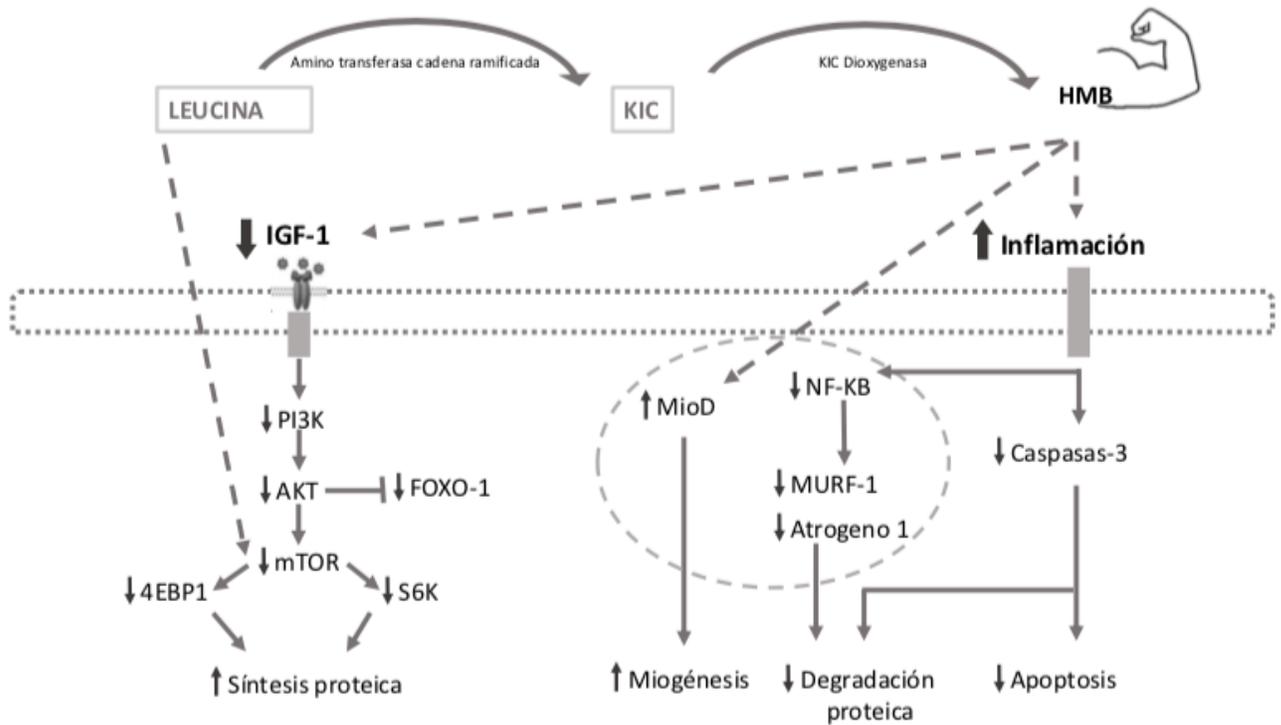


Fig 2. Mecanismo de acción del  $\beta$ -Hidroxi- $\beta$ -Metilbutirato. Tomado y modificado de Rahman A. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.

## 2.2 Suplementación con HMB

El HMB desempeña un papel nutricional importante, la suplementación diaria de éste tiene un efecto anticatabólico, mejora la síntesis de proteínas, atenúa la proteólisis, aumenta masa muscular y disminuye daño muscular en adultos mayores. Existen diversos estudios que han evaluado los efectos de la administración de suplementos con HMB, tanto de manera independiente como mezclado con otros nutrimentos sobre la función muscular, fuerza, mortalidad y calidad de vida en condiciones patológicas<sup>(33)</sup>. El efecto de la suplementación de Ca-HMB con y sin ejercicio de resistencia en mayores de 75 años fue evaluado por Stout et al., en un estudio piloto, donde se realizaron 2 fases; la fase 1 (sin ejercicio) con suplementación de 3 g/día de CaHMB vs placebo y la fase 2 (con ejercicio de

resistencia), con y sin suplementación, los resultados de la fase 1 mostraron que la suplementación de 12 semanas con CaHMB mejoró la masa magra total, fuerza, función y calidad muscular, mientras que en la fase 2 los beneficios fueron parecidos, por lo que los autores concluyeron que la suplementación con HMB combinada con ejercicio no tiene efectos sinérgicos<sup>(31)</sup>. Por otra parte, en un ensayo clínico realizado Vukovich M. et al., que tuvo como objetivo determinar si la suplementación de HMB aportaría un beneficio en adultos mayores de 70 años sometidos a un programa de ejercicios de 5 días a la semana, en el cual se aleatorizaron a 31 personas para que un grupo recibiera placebo y otro 3 g/día HMB durante 8 semanas. Demostraron que la suplementación incorporada al ejercicio aumentó masa magra y disminuyó la masa grasa en comparación con el placebo<sup>(32, 36)</sup>. En la tabla 3, se muestran 4 estudios que destacan por evaluar el impacto del suplemento con HMB en mejora de masa muscular, así como reducción de sintomatología generada por la enfermedad.

### 2.3 Rehabilitación pulmonar

La rehabilitación pulmonar (RP) es una intervención integral basada en una evaluación exhaustiva del paciente seguidas de terapias adaptadas que incluyen, educación y cambio de comportamiento, posteriormente intervención mediante fisioterapia pulmonar (técnicas de reeducación del patrón respiratorio, higiene bronquial) y acondicionamiento para optimizar la condición física y psicológica que promueva la adherencia terapéutica a largo plazo y mantener este estilo de vida. Puede atenuar la degradación de proteínas a través de la inhibición de múltiples vías catabólicas<sup>(37)</sup>.

Para la prescripción adecuada de ejercicio es necesario realizar una evaluación médica para definir si el paciente es candidato para ingresar a un programa de acondicionamiento físico, posteriormente realizar pruebas de esfuerzo para así identificar el estado físico y tolerancia a la actividad del paciente. Una vez que un paciente es elegible para hacer ejercicio, se prescriben regímenes de ejercicios aprobados y que el ejercicio en sí mismo sea monitoreado apropiadamente. Tanto el entrenamiento de resistencia continua tradicional como el entrenamiento de intervalo recientemente desarrollado han demostrado ser seguros y efectivos en la IC. Idealmente, se debe iniciar el entrenamiento de intensidad moderada y luego combinarlo con un entrenamiento de intervalo que se agrega con un entrenamiento de resistencia moderado para mejorar la calidad de vida y el pronóstico<sup>(38, 39)</sup>. Actualmente, la literatura describe tres tipos de ejercicio para IC: aeróbico, de resistencia y entrenamiento muscular respiratorio, en los cuales se han observado cambios sobre la capacidad funcional, debido a los diferentes regímenes de ejercicio, aunque también debe tomarse en

cuenta la variación interindividual de estos cambios<sup>(38)</sup>.

La intensidad del ejercicio se determina de acuerdo con una prueba de esfuerzo, la cual se basa en la frecuencia cardíaca máxima o el consumo de oxígeno máximo ( $VO_2$  Max)<sup>(38)</sup>. A pesar de que actualmente no se ha encontrado evidencia acerca de un programa de RP con el tipo de ejercicio indicado para pacientes con ambas patologías (EPOC e IC), se ha demostrado que un programa de rehabilitación y entrenamiento muscular permitirían revertir la disfunción muscular, mejorar síntomas, aumentar la tolerancia al ejercicio y mejorar la calidad de vida de los enfermos, así como reducir hospitalizaciones y por ende, mortalidad<sup>(39)</sup>

#### 2.4 Rehabilitación pulmonar en IC y EPOC

El ejercicio tiene diversos beneficios, tanto en las personas enfermas como en personas sanas. La evidencia demuestra que el ejercicio a corto y largo plazo mejora peso corporal con énfasis en el incremento de masa magra, fuerza muscular y disminución de masa grasa. La función muscular anormal puede desencadenar intolerancia al ejercicio, como en IC crónica, incluso la gravedad de esta enfermedad puede medirse por la reducción en la tolerancia al ejercicio y  $VO_2$  Max, ambos pueden ser buenos predictores de mortalidad<sup>(39)</sup>. La EPOC y la IC comparten síntomas similares como disnea al esfuerzo y fatiga. En la literatura se ha demostrado que el entrenamiento físico basado en el modelo de RP en el manejo de ambas enfermedades resulta ser factible y efectivo, ya que éste se enfoca principalmente en los síntomas y educación de patrón respiratorio. Recientemente, en un evento preliminar a consenso se concluyó que la rehabilitación combinada para pacientes con EPOC y/o IC proporciona resultados favorables en quienes presentan una o ambas enfermedades<sup>(40)</sup>.

El entrenamiento físico en pacientes con IC es una estrategia no farmacológica para mejorar el transporte y utilización de  $O_2$  del músculo esquelético y mejorar la tolerancia al ejercicio, sin embargo, hay una baja adherencia hacia estos programas de entrenamiento<sup>(41)</sup>. En un ensayo clínico, Keteyian et al., evaluaron la adaptación fisiológica que resulta del entrenamiento físico en pacientes con fracción de expulsión reducida, así como la seguridad y efectos en los resultados clínicos durante un seguimiento de 2-5 semanas consistente en ejercicios de tipo aeróbico como caminatas y uso de bicicleta estática por un tiempo de 20-60 minutos, concluyeron que el ejercicio es seguro y mejora el estado de salud, la tolerancia al ejercicio y atenúa la fisiología anormal que se desarrolla en la IC<sup>(42)</sup>. En otro ensayo clínico realizado por O'Connor et al., se demostró la eficacia y seguridad del entrenamiento físico en pacientes con IC, incluyeron a pacientes con IC estable y fracción de expulsión reducida. La intervención consistió en cuidado habitual más ejercicios aeróbicos (bicicleta, caminadora) seguidos durante 30 meses, se

observó que disminuyó mortalidad y hospitalizaciones, por lo que concluyeron que el ejercicio es seguro para estos pacientes<sup>(43)</sup>.

Aunado a esto, en pacientes con EPOC también se han visto diversos beneficios. Petersen et al., realizaron un estudio para determinar si el entrenamiento físico en pacientes con EPOC produce efectos antiinflamatorios y disminuye la degradación de proteínas corporales, incluyeron 19 pacientes con EPOC, y los siguieron durante 7 semanas, realizaron ejercicios de resistencia con frecuencia de 2 veces por semana. Demostraron que el entrenamiento regular mejora la tolerancia al ejercicio y disminuye la degradación acelerada de proteínas<sup>(44)</sup>. En la tabla 4 se muestran 3 estudios que destacan por el impacto de la RP sobre tolerancia al ejercicio, calidad de vida y composición corporal en poblaciones como IC o EPOC.

**Tabla 3. Evidencia sobre suplementación con HMB y RP**

AUTOR	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	RESULTADOS	DISCUSIÓN																								
Deutz, N. et al. 2015	Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial	Evaluar la incidencia posterior al alta de reingreso hospitalario, índices de estado nutricional y eventos mórbidos en adultos mayores hospitalizados	<p>n= 562</p> <p><b>Población:</b> Pacientes ingresados por ICC, IAM, neumonía, EPOC</p> <p><b>Tipo de estudio:</b> ECA</p> <p><b>Intervención:</b> 1.5 g HP-HMB/ 2 veces al día</p> <p><b>Evaluaciones:</b> 30, 60, 90 días</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> &gt;65 años con ingreso hospitalario reciente. Desnutridos</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> DM, cáncer, daño renal, hepático</p> <p>Tiempo seguimiento: 90 días</p> <p><b>Evaluación de composición corporal:</b> Peso corporal</p> <p>-Extracción de sangre para conocer concentraciones de HMB y vitamina D.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>GI</th> <th>GC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cambio peso D30</td> <td>0.55*</td> <td>-0.26*</td> </tr> <tr> <td>Cambio peso D60</td> <td>1.09</td> <td>0.32</td> </tr> <tr> <td>Cambio peso D90</td> <td>1.47</td> <td>0.65</td> </tr> <tr> <td>TM D90</td> <td>4.8*</td> <td>9.7*</td> </tr> </tbody> </table>		GI	GC	Cambio peso D30	0.55*	-0.26*	Cambio peso D60	1.09	0.32	Cambio peso D90	1.47	0.65	TM D90	4.8*	9.7*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sesgo de notificación</li> <li>Los grupos de acuerdo con NYHA no fueron comparables, *NYHA IV en grupo placebo</li> <li>HMB mezclado con proteínas y micronutrientes por lo que componentes específicos en HP-HMB que pueden ser responsables de la reducción de la mortalidad no pudieron determinarse.</li> </ul>									
	GI	GC																											
Cambio peso D30	0.55*	-0.26*																											
Cambio peso D60	1.09	0.32																											
Cambio peso D90	1.47	0.65																											
TM D90	4.8*	9.7*																											
Olveira G. et al 2015	Oral supplement enriched in HMB combined with pulmonary rehabilitation improves body composition and health related quality of life in patients with bronchiectasis (Prospective, Randomised Study)	Determinar los efectos de un programa de rehabilitación (RP) vs RP más suplemento oral hiperproteico enriquecido con HMB.	<p>n=30</p> <p><b>Población:</b> Pacientes con bronquiectasias 18-80 años</p> <p><b>Tipo de estudio:</b> ECA</p> <p><b>Intervención:</b> RP +Ensure plus advance (1.5 kcal / ml), 18 g de proteína, 1.5 g de HMB y 1.7 g de fibra prebiótica) / 2 veces al día. Control: RP/60 min</p> <p><b>Evaluaciones:</b> inicio, semana 12 y 24.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Bronquiectasia no fibrosa, edad de 18 y 80 años, IMC &gt;18.5 en &lt;65 años y &gt;20 en mayores de esta edad.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Uso corticoides orales, exacerbación respiratoria, suplementos orales o parenterales, enfermedades neurológicas o cardiovasculares, Cáncer, Cx mayor, enfermedad intestinal, IC aguda, gastroparesia</p> <p><b>Tiempo seguimiento:</b> 12 semanas</p> <p><b>Evaluación de composición corporal:</b> DXA, Tanita, Dinamómetro.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>GI</th> <th>GC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FFM</td> <td>46±9.3*</td> <td>42.7±9.8</td> </tr> <tr> <td>FFMI</td> <td>17.8±2.4**</td> <td>17.3±2.3</td> </tr> <tr> <td>Angulo fase</td> <td>5.6±0.8</td> <td>5.3±0.7</td> </tr> <tr> <td>Peso</td> <td>70.5±11.8*</td> <td>70.1±18.2</td> </tr> <tr> <td>Fuerza mano máx</td> <td>32.2±11.9**</td> <td>30.4±15.2</td> </tr> <tr> <td>Fuerza mano media</td> <td>30.3±11.4**</td> <td>28.6±14.9**</td> </tr> <tr> <td>DMO</td> <td>+++</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table>		GI	GC	FFM	46±9.3*	42.7±9.8	FFMI	17.8±2.4**	17.3±2.3	Angulo fase	5.6±0.8	5.3±0.7	Peso	70.5±11.8*	70.1±18.2	Fuerza mano máx	32.2±11.9**	30.4±15.2	Fuerza mano media	30.3±11.4**	28.6±14.9**	DMO	+++	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sesgo de selección: ocultamiento de asignación no mencionado</li> <li>Sesgo alto de realización, puesto que no mencionan acerca del cegamiento de participantes e investigadores</li> <li>Sesgo de notificación</li> <li>El objetivo del estudio no fue para conocer el efecto aislado del HMB</li> </ul>
	GI	GC																											
FFM	46±9.3*	42.7±9.8																											
FFMI	17.8±2.4**	17.3±2.3																											
Angulo fase	5.6±0.8	5.3±0.7																											
Peso	70.5±11.8*	70.1±18.2																											
Fuerza mano máx	32.2±11.9**	30.4±15.2																											
Fuerza mano media	30.3±11.4**	28.6±14.9**																											
DMO	+++	+																											

<p>Gurgun A. et al (2013)</p>	<p>Effects of nutritional supplementation combined with conventional pulmonary rehabilitation in muscle-wasted chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, randomized and controlled study</p>	<p>Determinar los efectos de la suplementación nutricional oral incorporada en RP de 8 semanas principalmente en la composición corporal, área de la sección transversal del muslo medio (CSA).</p>	<p><b>n= 46</b>  <b>Población:</b> Pacientes con EPOC estable.  <b>Tipo de estudio:</b> ECA  <b>Intervención:</b> RP + Soporte nutricio (53.3% HCO, 30% grasas y 16.7% proteína)  <b>Evaluaciones:</b> inicio y 8 semanas después  <b>Criterios de inclusión:</b> Dx EPOC, pacientes con depleción nutricional (IMC 21 kg/m2, FFM: 15 kg/m2 para mujeres o 16 kg/m2 para hombres o IMC 25 kg/m2 más pérdida de peso de al menos 5% en 1 mes o al menos 10% en 6 meses antes estudio. <b>Criterios de exclusión:</b> Pacientes con afecciones incapacitantes (neuromusculares, trastornos malignos, enfermedades cardiovasculares inestables, problemas ortopédicos, HP grave. Exacerbaciones 4 semanas previas.  <b>Tiempo de seguimiento:</b> 8 semanas  <b>Evaluación de composición corporal:</b> TANITA</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>GI</th> <th>GRP</th> <th>GC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Disnea</td> <td>-0.6± 0.6*</td> <td>-1.2± 0.9*</td> <td>0.0± 0.5</td> </tr> <tr> <td>C6M</td> <td>62.6 ± 42.4 *</td> <td>63.3 ± 70.1 *</td> <td>-10.3 ± 16.5 *</td> </tr> <tr> <td>SGRQ Síntomas</td> <td>-10.2 ± 15.4 *</td> <td>-10.7 ± 14.7 *</td> <td>0.4 ± 1.08</td> </tr> <tr> <td>Peso</td> <td>1.1± 0.9*</td> <td>0.6± 0.7*</td> <td>-0.4± 0.7*</td> </tr> <tr> <td>IMC</td> <td>0.2± 1.4*</td> <td>0.08 ± 0.2*</td> <td>-1.1 ±3.9</td> </tr> <tr> <td>FFM</td> <td>0.6± 0.5*</td> <td>0.1± 0.6*</td> <td>0.1± 0.9</td> </tr> </tbody> </table>		GI	GRP	GC	Disnea	-0.6± 0.6*	-1.2± 0.9*	0.0± 0.5	C6M	62.6 ± 42.4 *	63.3 ± 70.1 *	-10.3 ± 16.5 *	SGRQ Síntomas	-10.2 ± 15.4 *	-10.7 ± 14.7 *	0.4 ± 1.08	Peso	1.1± 0.9*	0.6± 0.7*	-0.4± 0.7*	IMC	0.2± 1.4*	0.08 ± 0.2*	-1.1 ±3.9	FFM	0.6± 0.5*	0.1± 0.6*	0.1± 0.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sesgo de selección: ocultamiento de asignación no mencionado.</li> <li>• Sesgo de realización: no hubo cegamiento de participantes</li> <li>• Sesgo de detección: cegamiento de evaluadores no mencionado</li> <li>• Sesgo de notificación</li> <li>• Tanita sólo mide composición extremidades.</li> <li>• Dieta alta de HCO, pero no la detallan.</li> </ul>
	GI	GRP	GC																														
Disnea	-0.6± 0.6*	-1.2± 0.9*	0.0± 0.5																														
C6M	62.6 ± 42.4 *	63.3 ± 70.1 *	-10.3 ± 16.5 *																														
SGRQ Síntomas	-10.2 ± 15.4 *	-10.7 ± 14.7 *	0.4 ± 1.08																														
Peso	1.1± 0.9*	0.6± 0.7*	-0.4± 0.7*																														
IMC	0.2± 1.4*	0.08 ± 0.2*	-1.1 ±3.9																														
FFM	0.6± 0.5*	0.1± 0.6*	0.1± 0.9																														
<p>Courel J. (2019)</p>	<p>Health Benefits of β-Hydroxy-β-Methylbutyrate (HMB) Supplementation in Addition to Physical Exercise in Older Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis</p>	<p>Cuantificar los efectos del ejercicio además de la suplementación con HMB en la salud física y cognitiva en adultos mayores.</p>	<p><b>Revisión sistemática y meta-análisis</b>  <b>Inclusión Participantes &gt;50 años, fragilidad, sarcopenia, caquexia o debilidad muscular,</b>  <b>Intervención:</b> Cualquier intervención que combine ejercicio físico además de la suplementación oral con HMB. Comparadores: participantes que no recibieron suplementos de HMB (controles o placebo).  <b>Diseño: ECAS</b> para determinar si la suplementación oral de HMB (tratamiento de investigación) fue más efectiva que un grupo control o placebo cuando se proporcionó durante un programa de ejercicio físico</p>	<p>El ejercicio y la suplementación son tratamientos que funcionan para disminuir el desgaste muscular, sin embargo, en este meta-análisis, no se observan cambios significativos en masa muscular, masa grasa, probable mejoría en fuerza.</p>	<p>Dos de los 7 artículos evaluaron a población con fractura de cadera, para cuantificar la salud cognitiva; otro más a población con fibrosis no-quistica y bronquitis, ya que se observa pérdida progresiva y acelerada en ellos; y el resto era población "sana", y debido a ello es que la población comparada es muy heterogénea. Así como la diferencia entre los suplementos y grupos control y el tipo de ejercicio. Aunado a esto, dos estudios con alto riesgo de sesgo</p>																												
<p>ECA: Ensayo clínico aleatorizado; RP: Rehabilitación pulmonar; ICC: Insuficiencia cardiaca crónica; IAM: Infarto agudo al miocardio; DM: Diabetes Mellitus; HP: Hipertensión pulmonar; GI: Grupo intervención; GC: Grupo control; Cx: Cirugía; TM90: Tasa de mortalidad a 90 días; DXA: Densitometría Axial Computarizada; HCO: Carbohidratos; GRP: Grupo rehabilitación pulmonar; Dx: Diagnóstico; IMC: índice masa corporal; FFM: Fat Free Mass; SGR': Saint George's Respiratory Questionnaire. C6M: Caminata 6 minutos. p&lt;0.05 *; p&lt;0.01 **.</p>																																	

**Tabla 4. Evidencia de estudios previos sobre programas de rehabilitación en pacientes con IC y EPOC**

Pacientes con IC					
AUTOR	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	RESULTADOS	DISCUSIÓN
Pandey A. et al (2017)	Response to Endurance Exercise Training in Older Adults with Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction	Examinar sistemáticamente la magnitud relativa y los predictores de respuestas al entrenamiento físico en adultos mayores con ICFeR o ICFeP	<p><b>n=48</b>  <b>Población:</b> Pacientes con IC FeR y FeP  <b>Tipo de estudio:</b> ECA  <b>Intervención:</b> entrenamiento de resistencia supervisado (1h) /3 veces a la semana. Fases de calentamiento, estímulo (caminar y ciclismo) y enfriamiento.  <b>Evaluaciones:</b> basal y final  <b>Criterios de inclusión:</b> 65 años ICFeP (&lt;50%) e ICFeR(&lt;45%)  <b>Criterios de exclusión:</b> Pacientes con enfermedad valvular significativa, accidente cerebrovascular reciente o infarto de miocardio, diabetes no controlada o hipertensión, cáncer, insuficiencia renal significativa, demencia, incumplimiento o cualquier condición crónica que limite el ejercicio  <b>Tiempo de seguimiento:</b> 4 meses</p>	<p>Mayor VO<sub>2</sub> en respuesta al entrenamiento en pacientes con ICFeP</p> <p>-Mejora la capacidad de ejercicio, tiempo y umbral anaeróbico ventilatorio.</p> <p>-No hubo diferencias significativas en la caminata de 6 m</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sesgo de selección ya que la generación de la secuencia no está clara, al igual que el ocultamiento de asignación</li> <li>• Sesgo de Notificación selectiva de los resultados</li> </ul>
Pacientes con EPOC					
Pothirat, C. et al (2015)	Long-term efficacy of intensive cycle ergometer exercise training program for advanced COPD patients.	Determinar la eficacia a largo plazo del programa de ejercicio de cicloergómetro intensivo en varios parámetros clínicos de pacientes con EPOC avanzada.	<p><b>n= 41 pacientes</b>  <b>Población:</b> Pacientes diagnosticados con EPOC  <b>Tipo de estudio:</b> ECA  <b>Intervención:</b> Caminata de 6 minutos y resistencia por caminata de mayor duración y caminata en cinta. Cicloergómetro 30-40 m, incrementando a 50-60 m.  <b>Evaluaciones:</b> Al inicio, cada mes (primeros 3 meses), luego cada 3 meses.  <b>Criterios de inclusión:</b> Dx de EPOC moderada, severa o muy severa. &gt;40 años, ex fumadores  <b>Criterios de exclusión:</b> Px con oxigenoterapia a largo plazo, neumonía, y enfermedad cardíaca o cualquier enfermedad que limitara el entrenamiento  <b>Tiempo de seguimiento:</b> 24 meses</p>	<p>El entrenamiento con ergómetro produjo mejoras clínicamente significativas y estadísticamente significativas en la fuerza muscular respiratoria y periférica, capacidad de ejercicio, grado de disnea, aunque no se observó un efecto significativo en el resultado de supervivencia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sesgo de selección, no hubo generación de secuencia, ni ocultamiento de asignación.</li> <li>• Sesgo de realización alto, ya que no hubo cegamiento</li> <li>• Sesgo de detección.</li> <li>• Sesgo de desgaste</li> <li>• Sesgo de notificación resultados</li> </ul>

Van Wetering C. (2010)	Short- and long-term efficacy of a community-based COPD management programme in less advanced COPD: a randomised controlled trial	Estudiar la eficacia de la rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC cuya capacidad de ejercicio se ve afectada pero cuya obstrucción de la función pulmonar está menos avanzada	<p>n=199</p> <p><b>Población:</b> Pacientes con EPOC</p> <p><b>Tipo de estudio:</b> ECA</p> <p><b>Intervención:</b> Fase intensiva de rehabilitación supervisada de 4 meses y fase de mantenimiento activo de 20 meses. Intervención nutricional y apoyo para dejar de fumar. Entrenamiento intensivo: 2 veces (semana durante 30 min. Ejercicios de resistencia (bicicleta y caminata) +4 ejercicios específicos para extremidades</p> <p>Mantenimiento. Fisioterapeuta 1 vez/mes, para controlar capacidad y adherencia.</p> <p>Grupo control: Cuidado usual</p> <p><b>Evaluaciones:</b> inicio, 4, 12 y 24 meses (capacidad máxima inicio y 4 meses)</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> EPOC GOLD II y III, con capacidad de ejercicio deteriorada definida como la carga de trabajo máxima (Wmax) durante ergometría de ciclo incremental &lt;70%</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Pacientes con rehabilitación previa, comorbilidad grave que impidiera la terapia.</p> <p><b>Tiempo de seguimiento:</b> 2 años</p> <p><b>Evaluación de composición corporal</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>GC</th> <th>GI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>SGRQ</i></td> <td>0.3 (1.) **</td> <td>-3.9 (1.1) **</td> </tr> <tr> <td><i>6MWD (m)</i></td> <td>-15.3 (3.9) **</td> <td>-1.4 (3.9) **</td> </tr> <tr> <td><i>Wmax (W)</i></td> <td>-0.4 (1.7) **</td> <td>5.2 (1.6) **</td> </tr> <tr> <td><i>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)</i></td> <td>-0.23 (0.10) **</td> <td>0.15 (0.08) **</td> </tr> <tr> <td><i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i></td> <td>0.02 (0.10)</td> <td>0.28 (0.1)</td> </tr> <tr> <td><i>FEV<sub>1</sub></i></td> <td>-1.74 (1.04) **</td> <td>0.87 (0.72) **</td> </tr> </tbody> </table>		GC	GI	<i>SGRQ</i>	0.3 (1.) **	-3.9 (1.1) **	<i>6MWD (m)</i>	-15.3 (3.9) **	-1.4 (3.9) **	<i>Wmax (W)</i>	-0.4 (1.7) **	5.2 (1.6) **	<i>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	-0.23 (0.10) **	0.15 (0.08) **	<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	0.02 (0.10)	0.28 (0.1)	<i>FEV<sub>1</sub></i>	-1.74 (1.04) **	0.87 (0.72) **	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generación de la secuencia: no claro</li> <li>• Ocultamiento de la asignación: no claro</li> <li>• cegamiento de los participantes y el personal: no cegamiento de los evaluadores y del resultado: simple ciego</li> <li>• Notificación selectiva de los resultados Otros: No mencionan las comorbilidades en específico de los criterios de exclusión.</li> <li>• Tampoco mencionan en qué consistía la intervención nutricional, mencionan un suplemento "respifor nutricia" alto en proteínas, y en sus criterios no mencionan nada acerca de insuficiencia renal.</li> </ul>
					GC	GI																				
<i>SGRQ</i>	0.3 (1.) **	-3.9 (1.1) **																								
<i>6MWD (m)</i>	-15.3 (3.9) **	-1.4 (3.9) **																								
<i>Wmax (W)</i>	-0.4 (1.7) **	5.2 (1.6) **																								
<i>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	-0.23 (0.10) **	0.15 (0.08) **																								
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	0.02 (0.10)	0.28 (0.1)																								
<i>FEV<sub>1</sub></i>	-1.74 (1.04) **	0.87 (0.72) **																								

IC: Insuficiencia cardiaca; FEr: Fracción de eyección reducida; FEP: Fracción de eyección preservada; FEV1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo FVC: Capacidad vital forzada; Ev: Evaluación; C6M: Caminata 6 minutos; FFMI: Index fat free mass; GI: Grupo intervención; GC: Grupo control; IMC: Índice Masa corporal. p<0.05 \*; p<0.01 \*\*.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de personas con IC y EPOC va en aumento, en conjunto con los costos en salud pública que esto implica y con altas tasas de morbilidad y mortalidad. A nivel mundial la EPOC es causa importante de hospitalizaciones y elevación de costos debido a las exacerbaciones, además esta patología aumenta el riesgo de desarrollar IC. Los pacientes con alguna o ambas comorbilidades presentan cambios en la composición corporal, especialmente, la depleción de masa magra. Actualmente, los pocos estudios respecto a la suplementación y ejercicio para mejorar el estado clínico de los pacientes se enfocan sólo a personas con una patología, además la mayoría éstos presentan alto riesgo de sesgo como de selección debido a la falta de aleatorización y falta de ocultamiento de secuencia; de detección al no haber cegado a los evaluadores y de notificación, ya que la mayoría no tiene registro previo en clinical trials. Ambas estrategias parecen ser efectivas, sin embargo, no hay evidencia sobre los beneficios de la combinación de éstas en pacientes con IC y EPOC concomitante. Por otra parte, las guías clínicas de recomendaciones para el tratamiento, son ambiguas y la evidencia aun no es suficiente sobre el tratamiento no farmacológico específico que debe de ser utilizado en estos sujetos; por esta razón es importante realizar estudios con buena calidad metodológica que permitan proporcionar nueva evidencia sobre tratamientos no farmacológicos que eviten la reducción la masa magra, fuerza muscular y capacidad funcional, característica de estas poblaciones que favorece que estos pacientes sean independientes, además de evitar un mayor deterioro funcional, disminuir mortalidad, mejorar el pronóstico, así como reducir las readmisiones hospitalaria. Debido a lo anterior, este proyecto tiene como objetivo evaluar las características tanto del tratamiento nutricional, con énfasis en la suplementación con HBM, como la RP para mejorar el estado clínico en sujetos con estas patologías que coexisten.

### 4. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con la AHA, la incidencia de IC incrementa a partir de los 65 años, mientras que la prevalencia es de 1-2% de la población adulta, ésta aumenta al 10 % en los sujetos mayores de 70 años en países desarrollados. Por otro lado, se estima que la EPOC se convertirá en la tercera causa de muerte en el mundo, para el 2030. Considerando que las personas con EPOC tienen mayor riesgo de desarrollar IC y a la vez mayor riesgo de hospitalizaciones y mortalidad. Estos sujetos padecen de forma característica importantes alteraciones de la composición corporal, como pérdida de masa muscular, masa grasa, disfunción mitocondrial, cambio en las fibras musculares, etc., lo que favorece el desarrollo de caquexia, la cual tiene importantes repercusiones como son; mayor número de readmisiones hospitalarias, mayores gastos, peor calidad de vida y pronóstico.

En diversos estudios se ha observado que los sujetos que reciben RP tienen mejoras en la masa muscular y la funcionalidad física, sin embargo, es importante tener en cuenta que estos pacientes tienen alteraciones de la composición corporal debido al estado catabólico-proteico que provoca la misma patología, y en muchos de los casos alteraciones en la absorción de los nutrientes, como es el caso de los sujetos con disfunción del ventrículo derecho. Por lo que, es de vital importancia un adecuado soporte nutricional para mantener un balance positivo proteico, y así,

mayores posibilidades de incrementar la masa y la funcionalidad muscular. Por tanto, con la finalidad de buscar nuevas alternativas de tratamiento no farmacológico que mejoren el estado clínico y el pronóstico de nuestros pacientes, el presente estudio, permite evaluar si la suplementación nutricional con HMB en conjunto con RP mejora el estado clínico de los sujetos con IC y EPOC.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el efecto del tratamiento con suplementación nutricional de 4 g HMB y rehabilitación pulmonar comparado con un grupo control sobre el estado clínico (NYHA, GOLD, índice de masa muscular esquelética, ángulo de fase, fuerza muscular y tolerancia al ejercicio) de los pacientes con IC y EPOC durante un periodo de 3 meses?

## **6. HIPÓTESIS**

Los pacientes con IC y EPOC que reciben tratamiento con suplementación nutricional de 4 g HMB y rehabilitación pulmonar mejorarán su estado clínico (NYHA, GOLD, índice de masa muscular esquelética, ángulo de fase, fuerza muscular y tolerancia al ejercicio) en comparación con los que sólo reciben rehabilitación pulmonar.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1 Objetivo general**

Evaluar el efecto del tratamiento con suplementación nutricional de 4 g HMB y rehabilitación pulmonar sobre el estado clínico (NYHA, GOLD, índice de masa muscular esquelética, ángulo de fase, fuerza muscular y tolerancia al ejercicio) de los pacientes con IC y EPOC.

### **7.2 Objetivos particulares**

1. Evaluar el efecto del tratamiento nutricional con suplementación nutricional de HMB y rehabilitación pulmonar sobre índice de masa muscular esquelética comparado con el grupo control.
2. Evaluar el efecto del tratamiento nutricional con suplementación nutricional de HMB y rehabilitación pulmonar sobre el ángulo de fase comparado con el grupo control.
3. Evaluar el efecto del tratamiento nutricional con suplementación nutricional de HMB y rehabilitación pulmonar sobre la fuerza muscular comparado con el grupo control.
4. Comparar el efecto del tratamiento nutricional con suplementación de HMB y rehabilitación pulmonar sobre NYHA y GOLD con el grupo control.
5. Comparar el efecto del tratamiento nutricional con suplementación de HMB y rehabilitación pulmonar sobre la

tolerancia al ejercicio entre los grupos de estudio.

6. Evaluar el efecto del tratamiento nutricional con suplementación nutricional de HMB y rehabilitación pulmonar, sobre la dinámica circulatoria (TA, FC caminada en metros y SaO<sub>2</sub>)

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

### 8.1 Diseño de estudio

Ensayo clínico aleatorizado simple ciego.

### 8.2 Ubicación espacio-tiempo

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” del 01 de agosto de 2018 al 31 de Julio de 2020.

### 8.3 Descripción de la población de estudio

Pacientes con diagnóstico confirmado de IC y EPOC que asistieron a consulta externa en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Respiratoria del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, de agosto de 2018 a mayo de 2020.

### 8.4 Criterios de selección

#### Inclusión

- Pacientes mayores de 40 años.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.
- Pacientes con diagnóstico establecido de insuficiencia cardíaca mediante ecocardiograma de acuerdo con las Guías de la ESC<sup>11</sup>.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca estable NYHA I-III.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de EPOC, mediante espirometría con relación FEV1/FVC <7.0 post broncodilatador<sup>14</sup>.

#### Exclusión

- Pacientes con exacerbaciones previas menores a 3 meses.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica terminal con una tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min/m<sup>2</sup>.

- Pacientes que participen en otro protocolo de investigación.
- Pacientes con alguna limitación para realizar ejercicio.

#### Eliminación

- Pacientes que retiren su consentimiento.

### 8.5 Tamaño de muestra

Para determinar el tamaño de muestra se utilizó una fórmula para la comparación de medias, aceptando un error tipo 1 de 0.05 y un poder estadístico del 80%, los datos que se utilizaron se basaron en el Índice de masa libre de grasa Gurgun y cols.<sup>(45)</sup>, con una delta posterior a la intervención de  $0.60 \pm 0.5$  en el grupo que recibió rehabilitación pulmonar y soporte nutricional y  $0.10 \pm 0.6$  en el grupo de sujetos que recibieron rehabilitación pulmonar:

$$n = \frac{2 (0.05 + 0.8) 0.5^2}{0.9053^2}$$

Donde:

$$\alpha = 5\%$$

$$\beta = 80\%$$

$$d = 0.90$$

Por tanto;  $n = 21 \times 1.2$  (factor de pérdida) = 25 sujetos por grupo de estudio.

### 8.6 Muestreo

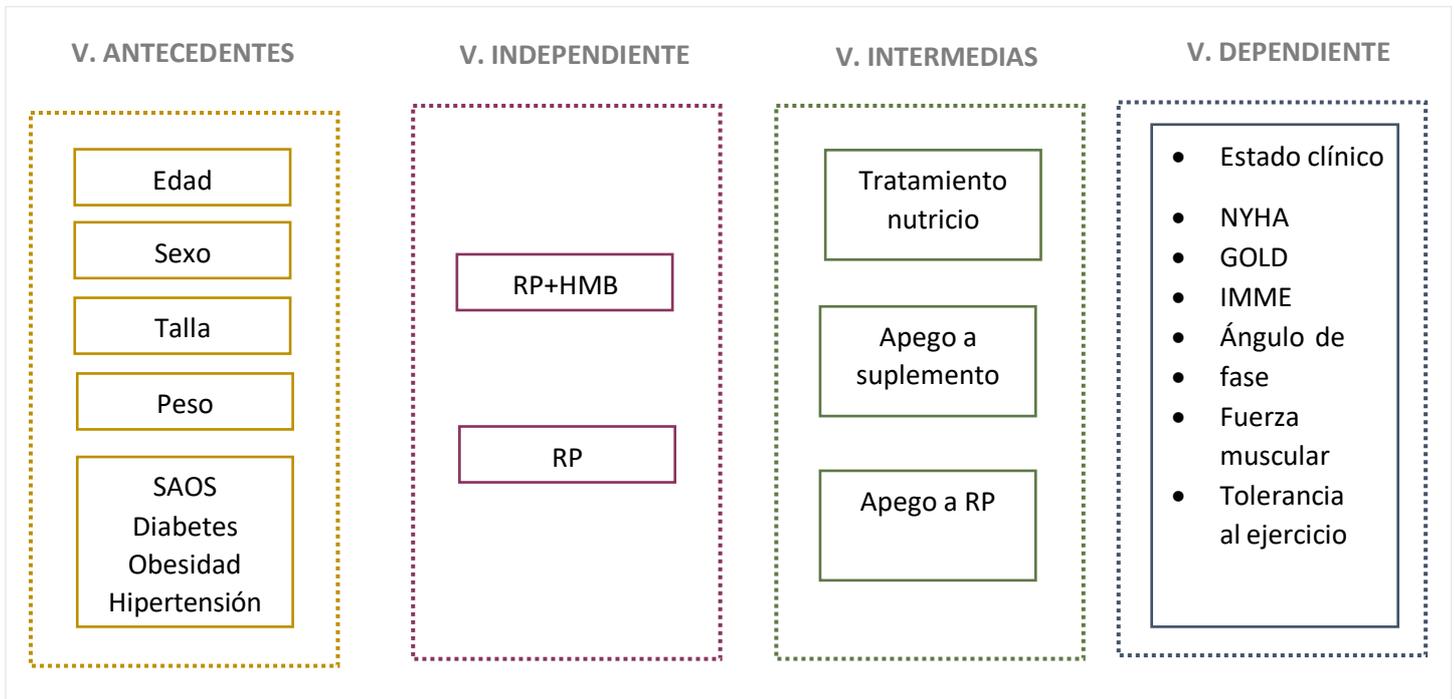
Muestreo no probabilístico a conveniencia.

### 8.7 Aleatorización y cegamiento

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a través de una lista de aleatorización creada en <http://www.randomization.com>, para recibir RP o RP-HMB durante 3 meses.

La secuencia de asignación se ocultó al investigador que reclutó y evaluó a los participantes. Lo anterior estuvo a cargo de una persona ajena al protocolo, quien determinó a qué grupo pertenecería cada paciente y proporcionó la información a otra persona, la cual le daba a conocer al paciente su grupo de tratamiento. El cardiólogo, rehabilitadores pulmonares y terapeutas físicos que realizaron las evaluaciones de los pacientes permanecieron cegados al proceso y a los grupos de tratamiento.

## 8.6 Modelo conceptual



## 8.6 Procedimientos

### 1. Invitación a participar

Se invitó a participar en el protocolo de investigación a los pacientes que acuden a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Respiratoria, al Departamento de Rehabilitación Pulmonar o consulta externa, que cumplieran con los criterios de inclusión. Se les informó en qué consistía el estudio, los posibles riesgos y beneficios de la intervención, así como, la posibilidad de abandonar el estudio en el momento que lo consideraran pertinente. Una vez que aceptaron, se firmó el consentimiento informado (Anexo 17.2, 17.2.1) y cada paciente conservó una copia de éste. Cada paciente incluido al estudio fue exhortado a no consumir ningún suplemento que pudiera afectar el resultado.

### 2. Asignación a los grupos de tratamiento

Cuando el paciente ingresaba al estudio, la persona a cargo de la evaluación inicial le proporcionaba el nombre del paciente a la persona responsable de la aleatorización, esta última ajena al protocolo. Se aleatorizó a los pacientes en 2 grupos, mediante la secuencia de asignación por bloques de cuatro, generada con una proporción 1:1 en el sitio web <http://www.randomization.com>. Los grupos fueron; 1) control: Rehabilitación pulmonar (RP), y 2) intervención: RP más HMB (RP-HMB) (4g). Una vez aleatorizados, a los sujetos se les dio las indicaciones de acuerdo al grupo al que fueron asignados.

#### Grupos del estudio:

Grupo control

Los sujetos del grupo control recibieron el tratamiento convencional médico y nutricional en el cuál, se incluyen

las recomendaciones no farmacológicas hechas por las Guías clínicas Europeas de Cardiología 2016<sup>(1)</sup> y las Guías de tratamiento de la EPOC <sup>(14)</sup> las cuales se basan en la restricción de sodio y líquidos de la dieta. Además de rehabilitación pulmonar indicada por el médico especialista de acuerdo con las necesidades y las capacidades físicas del paciente, el cual acudió tres veces a la semana (40-60 min por sesión) durante tres meses.

#### Grupo Intervención

Los sujetos del grupo intervención recibieron el tratamiento convencional médico, y nutricio en el cual, se incluyen las recomendaciones no farmacológicas hechas por las Guías Europeas de Cardiología 2016 <sup>(1)</sup> y las Guías de tratamiento de la EPOC <sup>(8)</sup> basadas en la restricción de sodio y líquidos de la dieta. Además de rehabilitación pulmonar indicada por el médico especialista de acuerdo a las necesidades y las capacidades físicas del sujeto, al cual acudió tres veces a la semana (40-60 min por sesión) durante tres meses. Adicionalmente recibieron suplementación con 4g de HMB disuelto en agua, después de la comida, 1 vez al día por el mismo tiempo.

### 3. Consultas

#### *Consulta inicial*

Evaluación clínica: Se determinó el estado clínico del sujeto por medio de evaluaciones como función pulmonar, función endotelial, fuerza de músculos respiratorios, tolerancia al ejercicio, signos y síntomas. Recibieron tratamiento convencional médico por parte del cardiólogo y el neumólogo.

Evaluación nutricional: Todos los pacientes recibieron una consulta nutricional, la cual constaba de preguntas como síntomas relacionados a la ingesta de alimentos, resolución de dudas acerca de su alimentación, asesoramiento sobre cambios en el estilo de vida, medidas antropométricas y composición corporal, además de brindarles un plan de alimentación de acuerdo a sus requerimientos. Recibieron tratamiento nutricional convencional por parte del nutriólogo.

Se realizaron medidas antropométricas como peso corporal (sujeto descalzo y con ropa ligera, se colocó en el centro de la plataforma de la báscula en bipedestación posición estándar erguida sin que el cuerpo se sostuviera con algo externo, el peso se registró en kilogramos), estatura (sujeto descalzo, con ropa ligera y sin objetos en la cabeza, se ubica en la parte central del estadímetro, el peso se distribuye en ambos pies y la cabeza se coloca en el plano horizontal Frankfort. Los brazos a los costados con las palmas hacia los muslos, los talones juntos, glúteos y la parte posterior de la cabeza en contacto con el tablero. Al momento de realizar la medición, la persona realizó una inspiración profunda, la estatura se registró en centímetros)<sup>(47)</sup>.

La composición corporal, se determinó por medio de impedancia bioeléctrica (BIA) utilizando un equipo multifrecuencia (Body Stat Quad Scan 4000). El método consiste en colocar cuatro electrodos (dos en el dorso de la mano y los otros dos en el pie) en el lado derecho, con el sujeto en posición de cúbito supino para evaluar la composición de todo el cuerpo. Los sujetos tuvieron un ayuno mínimo de 2 horas, y sin haber realizado ejercicio 12 horas antes del estudio, sin objetos metálicos que estuvieran en contacto con la piel para evitar sesgos. Los valores BIA se obtienen en frecuencias de 5, 50, 100 y 200 kHz. La frecuencia de 50 kHz se usa para obtener resistencia (R), reactancia (Xc) y ángulo de fase. R y Xc (estandarizados por altura) se evaluaron mediante análisis de vectores bioeléctricos (BIVA) para clasificar la composición corporal de cada paciente utilizando el gráfico R/Xc en una población sana de referencia mexicana<sup>(48,49)</sup>.

Para la determinación de fuerza muscular se utilizó un dinamómetro mecánico *Takei Smedley* ajustable al ancho de la mano, el sujeto se colocó en bipedestación y tomó el dinamómetro con la mano dominante, apretó con su máxima fuerza sin soporte, realizando esta acción tres veces con 1 minuto de descanso. Se tomó el valor más alto y se registró en kilogramos <sup>(50)</sup>.

Recolección de datos: La información obtenida se recolectó en una hoja de vaciado de datos (Anexo 17.3), en donde se incluye el apartado de asistencia a consultas, sesiones de rehabilitación pulmonar y consumo del suplemento (lista de consumo diario), con lo que vigilamos el apego. Posteriormente, los pacientes recibieron indicaciones orales y escritas por parte de un (a) Lic. en nutrición que explicó en que consiste el tratamiento nutricional y del suplemento con 4 g de HMB.

Rehabilitación pulmonar: Los pacientes acudieron a RP donde el especialista en rehabilitación pulmonar determinó la prescripción del ejercicio y estratificación de riesgo para definir el tipo de ejercicio dependiendo de las capacidades del paciente.

Posterior a dicha evaluación, debido a las características clínicas de los pacientes se seleccionó una prueba submáxima de tolerancia al ejercicio, como la caminata de 6 minutos, mediante la cual se identificó la respuesta cardíaca, pulmonar y neuromusculoesquelética, obteniendo los parámetros necesarios para la prescripción. Posteriormente, se diseñó un programa de ejercicio individualizado de 36 sesiones, dividido en 3 de éstas a la semana con una duración aproximada de 15 hasta 45 minutos continuos, dependiendo del estado inicial del paciente. El ejercicio puede ser de tipo interválico de manera inicial y progresar a continuo, esto último se define con base en la tolerancia y adaptación al ejercicio. En cuanto a la intensidad, ésta se dosificó de leve hasta moderada de acuerdo a su frecuencia cardíaca de reserva (65%) calculada mediante la fórmula de Karbonen y percepción de síntomas. Los pacientes que no pudieron iniciar con el ejercicio de resistencia lo hicieron con rutinas de movimiento, equilibrio y actividades de terapia ocupacional, en coordinación con patrón respiratorio.

Antes de empezar el acondicionamiento, se inició la fisioterapia pulmonar, la cual consistió en reeducación respiratoria, higiene bronquial y manejo de secreciones; una vez que el paciente logró coordinar su respiración mientras realizaba sus actividades de la vida diaria y comenzó a realizar la respiración diafragmática, continuó con el acondicionamiento prescrito por el médico rehabilitador desde la evaluación inicial con ejercicios supervisados por un fisioterapeuta, en donde se incluyeron ejercicios en bicicleta estacionaria, banda sin fin y ergómetro de brazo. Cada paciente fue monitorizado en cada sesión. (*Figura 3*)

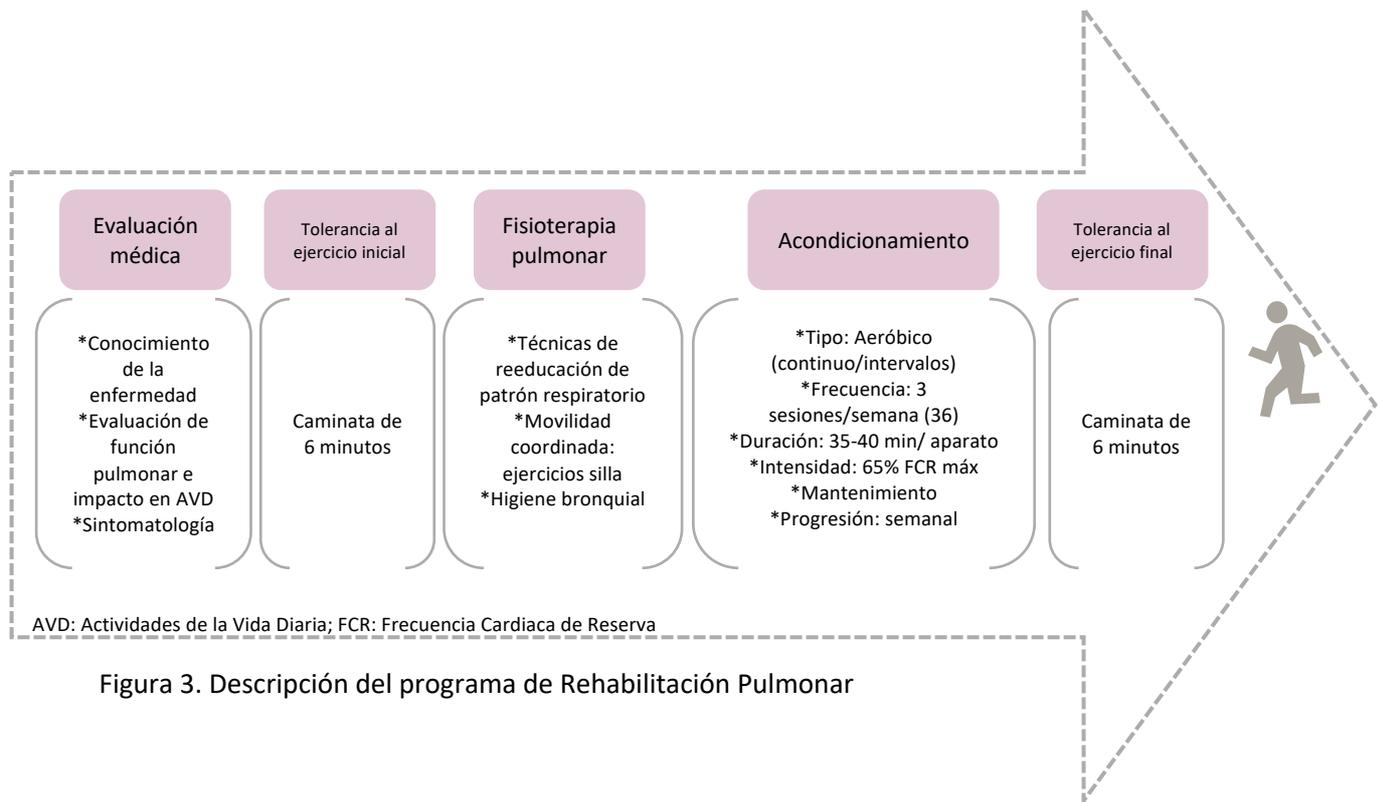


Figura 3. Descripción del programa de Rehabilitación Pulmonar

#### Consulta de seguimiento

Los sujetos de ambos grupos tuvieron un seguimiento de 3 meses, con consultas al inicio a la semana 6 y a los tres meses. Todas las consultas de seguimiento fueron programadas de manera que coincidieran con otras consultas que el paciente tuviera en otras áreas del hospital. Durante estas consultas se resolvieron las dudas de los pacientes y se alentó el apego al mismo. Además, se realizaron las mismas evaluaciones de la primera visita. Para conocer los efectos adversos del suplemento, en la hoja de recolección de datos, se le preguntaba al paciente sobre síntomas que podrían impedir el consumo adecuado de alimentos, y que podrían atribuirse al consumo del suplemento.

#### Apego

Con la finalidad de mejorar el apego tanto para el suplemento como para la rehabilitación pulmonar, se les hicieron recordatorios vía telefónica. Además, al asistir 3 veces por semana, la persona encargada de las evaluaciones los visitó en el área de rehabilitación pulmonar en donde se resolvieron las dudas sobre alimentación, rehabilitación o suplementación. Incluso se realizó un recordatorio de 24 h y frecuencia de consumo semanal para aclarar dudas y que continuaran con su plan de alimentación. De esta forma se monitoreó a los pacientes en su intervención.

A continuación, se muestra un diagrama en el cual se resume el procedimiento que se llevó a cabo a lo largo del estudio. (Figura 4)

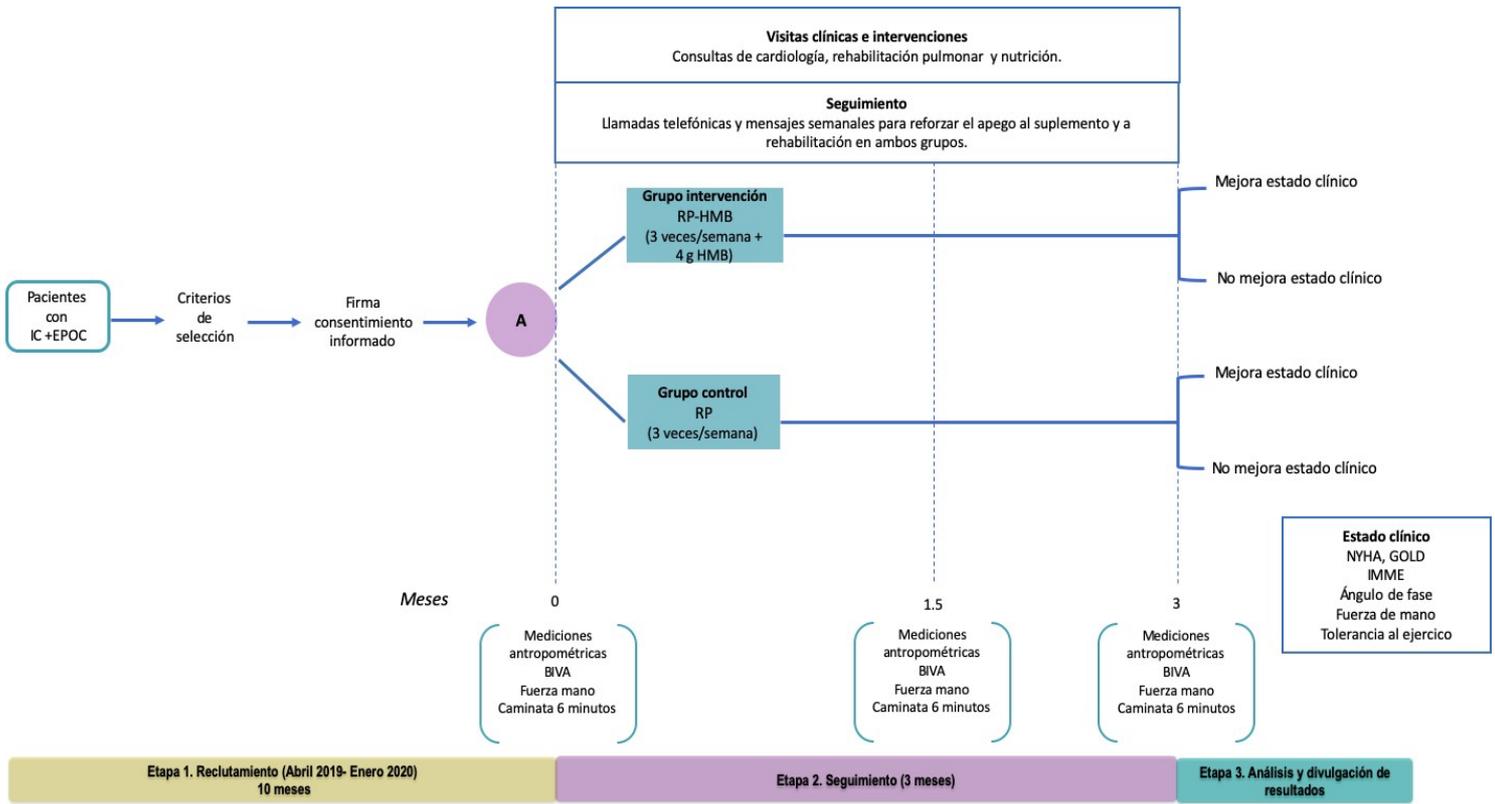


Figura 4. Diagrama de procedimientos

## 8.6 Operacionalización de variables

Variables demográficas				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad medición	Tipo
<b>Edad</b>	Número de años que ha vivido una persona.	Años cumplidos durante la recolección de información en consulta	Años	Cuantitativa continua
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Características físicas del individuo determinadas de acuerdo con el expediente clínico: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres= 1</li> <li>• Mujeres= 2</li> </ul>	Masculino/ Femenino	Cualitativa dicotómica
<b>Estatura</b>	Altura, medida de una persona desde los pies a la cabeza.	Se determina mediante un estadímetro	Centímetros	Cuantitativa continua
<b>Peso</b>	Masa o volumen de peso de un individuo. Expresado en unidades como libras o kilogramos.	Se determina el peso por medio de una báscula.	Kilogramos	Cuantitativa continua
<b>SAOS</b>	Enfermedad que se caracteriza por episodios repetitivos de obstrucción total o parcial de la vía aérea superior durante el dormir	Determinada mediante polisomnografía. Índice apnea/hipopnea > 5 <ul style="list-style-type: none"> <li>• No= 0</li> <li>• Sí= 1</li> </ul>	Sí/ No	Cualitativa dicotómica
<b>Diabetes</b>	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.	Determinado de acuerdo con su historia clínica, dentro de los antecedentes patológicos personales <ul style="list-style-type: none"> <li>• No= 0</li> <li>• Sí= 1</li> </ul>	Sí/ No	Cualitativa dicotómica
<b>Obesidad</b>	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo.	Determinado por impedancia bioeléctrica cuando el paciente está en el percentil 3, cuadrante 3. <ul style="list-style-type: none"> <li>• No= 0</li> <li>• Sí= 1</li> </ul>	Sí/ No	Cualitativa dicotómica

<b>Hipertensión</b>	Trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos. La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos al ser bombeada por el corazón. Cuanto más alta es la tensión, más esfuerzo tiene que realizar el corazón para bombear.	Determinado de acuerdo con su historia clínica, dentro de los antecedentes patológicos personales <ul style="list-style-type: none"> <li>• No= 0</li> <li>• Sí= 1</li> </ul>	Sí/ No	Cualitativa dicotómica
<b>Edema</b>	Acumulación de líquido en el espacio extracelular o intersticial, además de las cavidades del organismo	Determinado por análisis de Bioimpedancia eléctrica por vectores mayor percentil 75. <ul style="list-style-type: none"> <li>• No= 0</li> <li>• Sí= 1</li> </ul>	Sí/ No	Cualitativa dicotómica
<b>Variable independiente: Suplementación con 4 g HMB y RP</b>				
<b>HMB</b>	Metabolito del aminoácido ramificado leucina (LEU), que se produce a partir del ácido $\alpha$ -cetoisocaproico (CIC)	Suplemento nutricional HMB 4 g/día durante 3 meses. Asignado de acuerdo a la lista de aleatorización. <ul style="list-style-type: none"> <li>• No= 0</li> <li>• Sí= 1</li> </ul>	Sí/ No	Cualitativa dicotómica
<b>RP</b>	Intervención multidisciplinaria en enfermedades respiratorias crónicas que son sintomáticas y con frecuencia tienen una disminución de las actividades de la vida diaria	Intervención integral que incluye realización de acondicionamiento aeróbico, 3 veces/semana de 30- 40 min en ergómetro de brazo, bicicleta estacionaria y banda sin fin. Se clasifican con base a si asistieron o no a la rehabilitación. <ul style="list-style-type: none"> <li>• No= 0</li> <li>• Sí= 1</li> </ul>	Sí/ No	Cualitativa dicotómica
<b>Variables intermedias: Apego</b>				
<b>APEGO HMB</b>	Cumplimiento con el consumo de la suplementación con HMB	Porcentaje de pacientes que consumieron suplemento $\geq 65\%$ apego aceptable $\leq 65\%$ mal apego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1</li> <li>• 2</li> </ul>	Cualitativa dicotómica

<b>APEGO RP</b>	Cumplimiento de asistencia al programa de rehabilitación prescrito	Porcentaje de pacientes que asistieron a rehabilitación pulmonar ≥ 65% apego aceptable ≤65% mal apego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1</li> <li>• 2</li> </ul>	Cualitativa dicotómica
<b>Variable dependiente: Estado clínico</b>				
<b>NYHA</b>	Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca.	Cambio en la clasificación funcional de los pacientes, se toma mediante interrogatorio. <ul style="list-style-type: none"> <li>• I NYHA</li> <li>• II NYHA</li> <li>• III NYHA</li> <li>• IV NYHA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I</li> <li>• II</li> <li>• III</li> <li>• IV</li> </ul>	Cualitativa ordinal
<b>GOLD</b>	Clasificación en EPOC	Cambio en la clasificación de severidad de la EPOC, evaluado mediante GOLD. Se determina con valores de espirometría. <ul style="list-style-type: none"> <li>• GOLD 1 &gt; 80 % del FEV1 predicho</li> <li>• GOLD 2 80 - 50 % del FEV1 predicho</li> <li>• GOLD 3 50 - 30 % del FEV1 predicho</li> <li>• GOLD 4 &lt; 30 % FEV1 predicho</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• 3</li> <li>• 4</li> </ul>	Cualitativa ordinal
<b>índice de masa muscular</b>	Sistema complejo y heterogéneo en el que sus proteínas contráctiles están formadas por diferentes isoformas para formar varios tipos de fibra muscular, y cada tipo de fibra muscular tiene sus propias características histoquímicas y funcionales.	Se determina mediante la fórmula de Janssen et al. $MME = [(talla^2/R*0.401) + (sexo*3.825) + (edad* - 0.071)] + 5.102$ $IMME = MME / Talla$	Kg/cm	Cuantitativa continua
<b>Fuerza muscular</b>	Cantidad de fuerza generada por contracción muscular.	Fuerza ejercida al apretar el dinamómetro. Se determina el promedio de 3 mediciones hechas al paciente.	Kilogramos	Cuantitativa continua

<p><b>Ángulo de fase</b></p>	<p>Parámetro derivado del análisis de impedancia bioeléctrica, refleja la integridad de la membrana celular y distribución de agua en compartimentos intra y extracelular.</p>	<p>Indicador de la integridad de la membrana celular medida por análisis de impedancia bioeléctrica. Se obtiene del arco tangente entre la resistencia y la reactancia en un circuito en serie o paralelo. Esperando incremento de 10%</p>	<p>Grados</p>	<p>Cuantitativa continua</p>
<p><b>Tolerancia al ejercicio</b></p>	<p>Evaluación del impacto del sistema cardiopulmonar durante una actividad física y/o ejercicio.</p>	<p>Determinada mediante la caminata de 6 minutos de acuerdo a las guías de la ATS. Esperando incremento de 10%</p>	<p>Metros</p>	<p>Cuantitativa continua</p>

## 9. ASPECTOS ÉTICOS Y BIOSEGURIDAD

El tipo de riesgo considerado para este estudio es riesgo mínimo, de acuerdo con lo establecido en el Art. 17 del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Este estudio fue conducido en acuerdo con los principios éticos establecidos en los documentos adoptados por la comunidad internacional en relación con las investigaciones biomédicas en seres humanos.

El protocolo de investigación fue aceptado por la Coordinación del Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos, el título del proyecto es “Evaluación del tratamiento con suplemento y rehabilitación pulmonar en pacientes con Insuficiencia Cardíaca y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica sobre el estado clínico”, con el código asignado por el comité C68-18 del INER. Con número de registro en clinical trials: NCT04432194.

Se realizó conforme a lo promulgado en las Buenas Prácticas Clínicas, Reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki, así como en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E-6) y cualquiera que represente la mayor protección al individuo.

## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La captura de datos se llevó a cabo en Microsoft Excel para Mac versión 16.31, mientras que el análisis estadístico se realizó en el programa STATA/MP 14.1 para Mac. Con la finalidad de evaluar la normalidad de las variables cuantitativas se realizó una prueba de Shapiro Wilk. Los datos se presentaron en media y desviación estándar para las variables continuas con distribución normal, en caso contrario, para las variables continuas con distribución libre en mediana y percentiles 25 y 75. En cuanto a las variables nominales, se presentaron como frecuencias y porcentajes

Las diferencias entre los grupos al inicio del estudio, se usó  $X^2$  para variables cualitativas, o Fisher, según cumplieran los supuestos. Mientras que, para las variables continuas con distribución normal, se realizó una t-student para muestras independientes, en caso de no presentar distribución normal, se utilizó U de Mann Whitney. Con la finalidad de evaluar los cambios a través del tiempo se realizó t-student pareada para las variables continuas con distribución normal y Wilcoxon para las variables con distribución no normal, las variables categóricas fueron evaluadas mediante McNemar.

Se consideró estadísticamente significativo una  $p < 0.05$ . Para acercarse a los resultados reales, se realizó análisis por intención a tratar para los sujetos que no completaron el tratamiento o no se apegaron.

## 11. RESULTADOS

En la figura 5 se muestra el diagrama de flujo del muestreo, inclusión y aleatorización de la población de estudio. Durante el periodo de agosto 2019 a marzo 2020 se incluyeron 28 pacientes que fueron aleatorizados, 15 pertenecieron al grupo intervención y 13 al grupo control. De los cuales concluyeron 13 en el grupo intervención y 11 en el grupo en el control. Debido a la contingencia de salud, se interrumpió el reclutamiento y seguimiento de pacientes, por lo que se hizo un corte temporal donde se incluyó a los pacientes que tuvieran las mediciones de la semana 6.

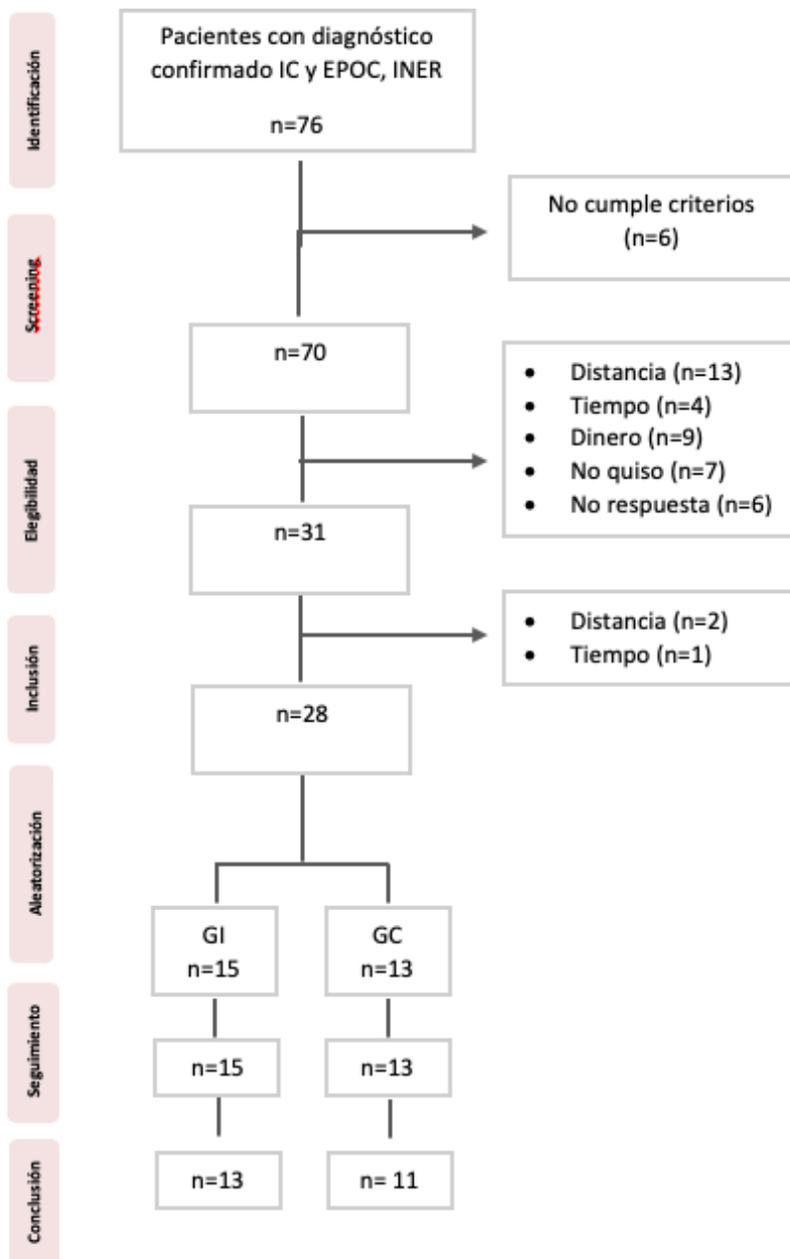


Figura 5. Diagrama de flujo de estrategia para el proceso de selección de pacientes

En la tabla 5 se muestran las características clínicas basales de la población de estudio. La edad media fue  $71.71 \pm 9.49$  años y el 75% fueron hombres. La prevalencia de diabetes fue del 29.17%, mientras que el 58.33% tenía hipertensión, el 29.17% obesidad y 20.83% SAOS. En cuanto a los signos clínicos, se observó que el 66% manifestó disnea, 58.33% fatiga, 41.67% tos y el 45.83% edema. Así mismo, en la tabla 6 se observan las características basales de composición corporal. Respecto a las diferencias entre los grupos de estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas y de composición corporal al inicio del estudio.

**Tabla 5. Características clínicas basales de la población de estudio**

Variables	Total n=24	RP-HMB n=13	RP n=11	<i>p</i>
Edad (años)	71.71 ± 9.49	71.61 ± 8.84	71.82 ± 10.66	0.96
Hombres n (%)	18 (75.00)	10 (76.92)	8 (72.73)	1.00
Diabetes Mellitus n (%)	7 (29.17)	3 (23.08)	4 (36.36)	0.66
Hipertensión n (%)	14 (58.33)	8 (61.54)	6 (54.55)	1.00
Obesidad n (%)	7 (29.17)	5 (38.46)	2 (18.18)	0.39
SAOS n (%)	5 (20.83)	2 (15.38)	3 (27.27)	0.63
Índice tabáquico	54.45 ± 27.86	52.26 ± 28.52	58.21±28.49	0.66
Disnea n (%)	16 (66.67)	9 (69.23)	7 (63.64)	1.00
Fatiga n (%)	14 (58.33)	7 (53.85)	7 (63.64)	0.70
Tos n (%)	10 (41.67)	7 (53.85)	3 (27.27)	0.24
Edema n (%)	11 (45.83)	6 (46.15)	5 (45.45)	0.97
NYHA				
I – II n (%)	12 (50.00)	6 (46.15)	6 (54.55)	0.68
III – IV n (%)	12 (50.00)	7 (53.85)	5 (45.45)	
GOLD				
I-II n (%)	10 (41.67)	4 (30.77)	6 (54.55)	0.41
III-IV n (%)	14 (58.33)	9 (69.23)	5 (45.45)	

Datos continuos presentados en media ± DE o mediana y percentiles. Mientras que las variables cualitativas en frecuencia y porcentajes

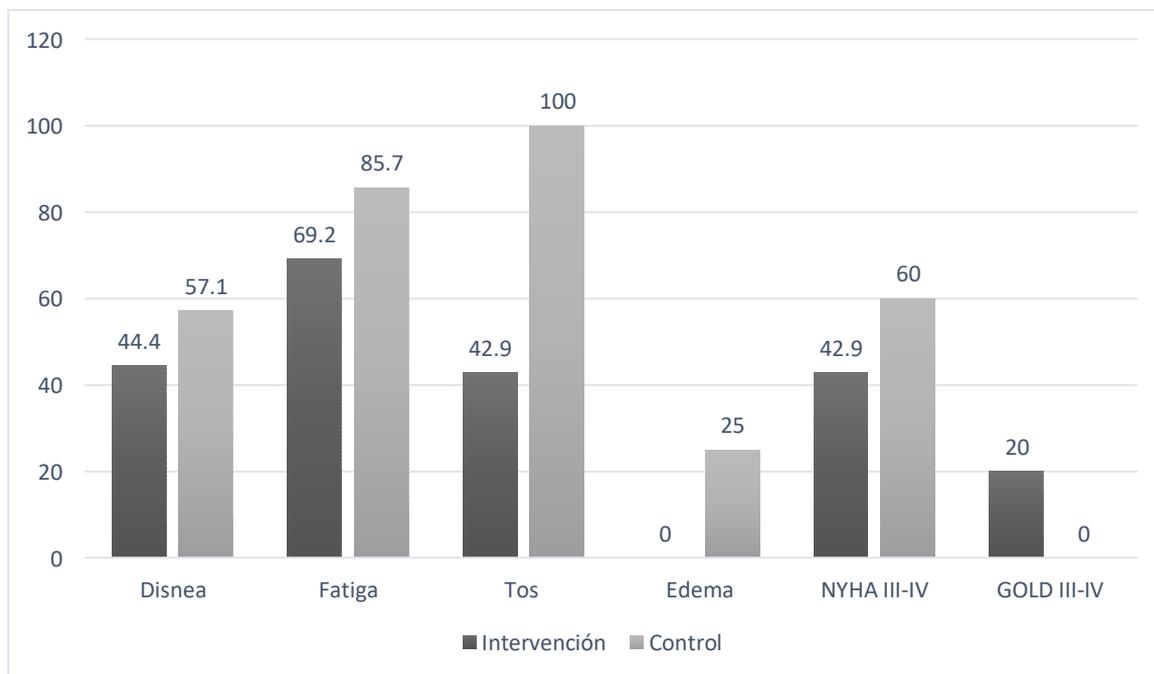
**Tabla 6. Características basales de composición corporal**

Variables	Total n=24	RP HMB n=13	RP n=11	<i>p</i>
Índice masa muscular esquelética (kg/cm)	9.31 ± 1.82	9.64 ± 1.85	8.91 ± 1.77	0.49
Angulo de fase (°)	5.48 ± 0.64	5.45 ± 0.78	5.51 ± 0.44	0.84
Fuerza (kg)	24.60 ± 8.21	26.04 ± 6.65	22.89 ± 9.80	0.36
Tolerancia al ejercicio (m)	310.04 ± 112.81	315.31 ± 99.32	305.64 ± 127.66	0.83
ACT (%)	50.4 [46.5-57.4]	49.1 [46.3-56.5]	50.7 [46.6-59.1]	0.54
Índice de impedancia	0.816 ± 0.03	0.826 ± 0.04	0.804 ± 0.03	0.14
Peso (kg)	78.40 ± 18.81	79.78 ± 21.44	76.78 ± 16.03	0.71
Saturación (%)	90.04 ± 3.13	90.15 ± 3.31	89.91 ± 3.04	0.85
Resistencia (r/h)	311.12 ± 62.68	298.55 ± 55.31	325.97 ± 70.12	0.29
Reactancia (xc/h)	29.91 ± 6.26	28.83 ± 6.74	31.18 ± 5.69	0.37

SAOS. Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño; NYHA: Clasificación New York Heart Association; GOLD: Global Obstructive Lung Disease; ACT: Agua corporal total.

Datos continuos presentados en media ± DE o mediana y percentiles. Mientras que las variables cualitativas en frecuencia y porcentajes

En el gráfico 1 se muestra el porcentaje de mejoría de signos y síntomas al final del estudio, en éste se observan cambios clínicamente significativos, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.



**Gráfico 1. Porcentaje de mejoría en signos y síntomas después de la intervención**

En la tabla 7 se muestran los cambios en variables como IMME, ángulo de fase, fuerza, tolerancia al ejercicio y saturación. La fuerza aumentó 1.04 kg (de  $26.04 \pm 6.65$  a  $27.08 \pm 6.21$ ),  $p < 0.05$  en el grupo intervención, en cuanto a la tolerancia al ejercicio ésta mejoró tanto en el grupo intervención como en el control (50.0 [ 11.0– 83.0] vs 42.0 [12.0 – 96.0] respectivamente,  $p=0.95$ ). Así mismo, la recuperación de la saturación en la caminata mejoró en el grupo intervención y redujo en el control (1.0 [-1.0–3.0] vs -0.5 [-4– 0.1] respectivamente,  $p=0.06$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 7. Cambios en el estado clínico y la composición corporal a lo largo del estudio**

Variables	Grupo	Basal	Final	Δ cambio	p
Índice masa muscular esquelética (kg/cm)	Intervención	9.64 ± 1.85	9.68 ± 2.24	0.015[-0.7– 0.6]	0.91
	Control	8.91 ± 1.77	9.02 ± 1.64	0.18 [ -0.2– 0.7]	0.50
Angulo de fase (°)	Intervención	5.45 ± 0.78	5.58 ± 0.85	0.20 [ -0.2– 0.5]	0.45
	Control	5.51 ± 0.44	5.49 ± 0.67	0.10 [ -0.3 – 0.5]	0.92
Fuerza (kg)	Intervención	26.04 ± 6.65	27.08 ± 6.21	0.80 [-0.1– 2.44]	0.04
	Control	22.89 ± 9.80	23.32 ± 9.80	1.30 [ -1.9– 3.8]	0.70
Tolerancia al ejercicio (m)	Intervención	315.31 ± 99.32	389.23 ± 89.73	50.0 [ 11.0– 83.0]	0.02
	Control	305.63 ± 127.66	374.72± 118.35	42.0 [12.0 – 96.0]	0.02
Saturación (%)	Intervención	90.15 ± 3.31	90.38 ± 4.15	1.0 [-2.0 – 4.0]	0.88
	Control	89.91 ± 3.04	89.54 ± 3.36	1.0 [-4.0– 2.0]	0.71
Presión arterial sistólica, mm/Hg	Intervención	108.23 ± 15.24	109.69 ± 14.36	1.06 [ -5.0– 5.0]	0.65
	Control	109.09 ± 13.75	109.73 ± 10.18	0.06 [ -8.0– 18.0]	0.89
Presión arterial diastólica, mm/Hg	Intervención	69.38 ± 11.86	68.61 ± 8.73	-0.04 [ -5.0– 4.0]	0.74
	Control	66.45 ± 6.89	68.36 ±12.18	1.40 [-10– 7]	0.67
Frecuencia cardiaca, lpm	Intervención	72.15 ± 13.89	70.08 ± 14.00	-3.0 [ -7.0– 5.0]	0.45
	Control	72.45 ± 11.42	74.09 ± 10.36	1.0 [ -2.0– 5.0]	0.64
Recuperación de saturación caminata, %	Intervención	-1.15 ± 2.93	-0.85 ± 2.07	1.0 [-1.0–3.0]	0.66
	Control	0.400 ± 3.03	-1.40 ± 4.25	-0.5 [-4– 0.1]	0.10

Kg: kilogramos; m: metros; mm/Hg: milímetros de mercurio; lpm: latidos por minuto.

Las variables continuas se presentan media ± DE o mediana y percentiles \* p<0.05 Δ cambio entre grupo intervención y grupo control

Además, no se observaron efectos adversos como náuseas, vómito, pérdida de apetito, estreñimiento o diarrea en ninguno de los grupos de estudio.

Por otra parte, el grupo control tuvo un mejor apego que el grupo intervención (72.73% vs 69.23%, respectivamente). En cuanto al suplemento, 92.31% tuvo un apego aceptable y 7.69% fue malo.

## 12. DISCUSIÓN

El hallazgo principal de este estudio fue que la suplementación de 4 g de HMB junto con la RP en pacientes con EPOC e IC demostró aumento en fuerza de mano, la cual podría estar asociada a la sinergia que hay con el suplemento y la RP. De acuerdo con la evidencia disponible, la suplementación de aminoácidos esenciales estimula la síntesis proteica y por otras vías de señalización el HMB puede disminuir la proteólisis muscular<sup>(30,51)</sup>. Esto proporciona beneficios para este tipo de pacientes que debido a la pérdida acelerada de músculo esquelético que sufren, se potencia con el envejecimiento por un aumento de la infiltración de grasa en el músculo, la cual puede ser un factor de riesgo en el desarrollo de sarcopenia. Además de provocar aumento de la morbilidad y un peor pronóstico, que a su vez provocará limitaciones en la movilidad, adopción de estilos de vida sedentarios y la entrada a un círculo vicioso que los conduce a un deterioro físico<sup>(52)</sup>. En un estudio con la misma población, realizado por Deutz, et al., evaluaron la incidencia de reingreso hospitalario y observaron que la ganancia de peso se asocia a la disminución de la tasa de mortalidad, esta mejora en el pronóstico, se debió seguramente, a un incremento de la masa muscular. Sin embargo, en poblaciones con alteraciones hídricas, como es el caso de los pacientes con IC, la evaluación del peso corporal debe hacerse con prudencia, ya que se pudiera confundir un aumento de la masa magra con la sobrecarga hídrica, es por esta razón que se deben tomar en cuenta otros indicadores como fuerza y masa muscular, como se hizo en el presente estudio, los cuales se consideran importantes factores pronósticos en pacientes con IC y EPOC<sup>(xx)</sup>.

También se observó mejoría en la tolerancia al ejercicio, la cual se valoró con la caminata de 6 minutos. Ambos grupos incrementaron los metros recorridos, esto debido a que la RP mejora los síntomas que limitan la capacidad de ejercicio de estos pacientes, como disnea y/o fatiga<sup>(39)</sup> ocasionados por trastornos de ventilación alveolar e intercambio gaseoso, disfunción músculo-esquelética y falla cardíaca. Cabe destacar, que los sujetos del grupo intervención recorrieron mayor cantidad de metros, sugiriendo que la suplementación con HMB tiene un mejor impacto en la tolerancia al ejercicio. Se observó mejoría en signos y síntomas en ambos grupos siendo más evidente en el grupo control, y aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa, esto puede deberse al apego a la rehabilitación pulmonar en este grupo. En cuanto al apego al tratamiento farmacológico se sabe que éste es bajo en poblaciones con IC o EPOC. En este estudio no se evaluó esta variable lo que puede ser una limitación, no obstante, al aleatorizar a los grupos se puede subsanar este sesgo. No hubo diferencia estadísticamente significativa en ninguna variable entre los grupos de estudios, lo cual se puede deber al tamaño de muestra y al tiempo de seguimiento.

Los pacientes con ambas comorbilidades se encuentran en estado inflamatorio permanente que genera alteración en fibras musculares, disminución en el área transversal y cambios histológicos en la célula muscular, disminución en mitocondrias y menor capacidad oxidativa lo cual provoca que los músculos resistentes a fatiga se vuelvan rápidamente fatigables (remodelación muscular). Esto a su vez causa que los músculos de mayor volumen, que son los que llevan a cabo el movimiento, tengan una respuesta lenta y el paciente no logre tolerar actividad física prolongada o intensa<sup>(44)</sup>. Aunado a lo anterior, se encuentra el problema obstructivo, disnea y baja perfusión tisular, lo cual repercute también en la actividad física. No obstante, la RP ha demostrado reducir la disnea, mejorar la capacidad de ejercicio y mejorar calidad de vida en pacientes con EPOC<sup>(54)</sup>. Olveira et al, en un ensayo clínico en

pacientes con bronquiectasias que recibieron RP más un suplemento enriquecido con HMB por 12 semanas mostró que la suplementación en conjunto con la RP mejora la composición corporal, fuerza y calidad de vida <sup>(55)</sup>.

El estrés oxidativo es un factor nocivo que conduce a la disfunción y atrofia muscular resultado del desequilibrio entre la producción de ROS y déficits de antioxidantes. Sin embargo, al llevar a cabo el tratamiento nutricional y un programa de ejercicio de rehabilitación pulmonar en conjunto, genera que la fibra muscular se recupere paulatinamente ya que la sinergia entre el ejercicio y una dieta rica en antioxidantes pueden mejorar la función mitocondrial, amortiguar los ROS, disminuir la inflamación, mejorar consumo de O<sub>2</sub> y modular la función celular. <sup>(51)</sup>. En un metaanálisis realizado por Pearson et al., mostró que el entrenamiento físico en pacientes con IC mejora la función endotelial debido a que el ejercicio incrementa la biodisponibilidad de óxido nítrico, incremento de antioxidantes y disminución en la producción de citocinas proinflamatorias <sup>(56)</sup>.

La composición muscular se puede ver modificada por intervenciones farmacológicas, nutricionales y ejercicio, como se mostró en el presente estudio, para disminuir la infiltración en músculo y prevenir o ralentizar el deterioro de la función física producida por la enfermedad y edad<sup>(52)</sup>. Debido a las características clínicas de los pacientes, el tipo de ejercicio que se eligió fue aeróbico, ya que esta modalidad promueve el incremento en el consumo de O<sub>2</sub> lo cual se traduce en que los pacientes pueden lograr mejor desempeño en sus actividades diarias. En una cohorte realizada en sujetos de entre 70 a 79 años sin limitaciones de movilidad autoinformadas, con seguimiento a 2.5 años, se observó que la baja fuerza muscular se asocia el doble de riesgo de movilidad en hombres (HR 2.16 [IC 95%; 1.48–3.14], p<0.001) y 1.98 en mujeres (HR 1.98 [IC 95%, 1.43–2.76], (p<0.0001). Una de las limitaciones de los pacientes con IC es la percepción de síntomas en reposo y que al realizar ejercicio sin supervisión los exacerba<sup>(57,58)</sup>. Es por esto que, la RP supervisada, más el tratamiento con suplemento nutricional puede mejorar aún más el estado clínico de estos pacientes.

En nuestro estudio existen ciertas limitaciones, la principal es que se muestran resultados preliminares debido a la contingencia de salud que se presentó en el mundo debido al COVID-19. Por lo anterior, se tuvo que detener de forma temporal el reclutamiento y seguimiento de los sujetos de nuestro estudio por cuestiones de seguridad de los mismos pacientes, por ello no se logró llegar a la muestra estimada y sólo se incluyeron a quienes que contaban con la medición de la semana 6. Otra limitación importante, es que debido a que no hubo emparejamiento de los sobres que contenían el suplemento nutricional, los pacientes conocían el grupo al que pertenecía, por lo que podría haber sesgo de contaminación. Además, el 9.68% abandonó el estudio debido a las condiciones físicas y económicas que conlleva la enfermedad y la necesidad de realizar diversos estudios complementarios en sus otras consultas lo cual provocó que faltaran a sus sesiones o dejaran el protocolo, incluso, la mayoría necesita de un cuidador que lo acompañe a sus sesiones, éste a su vez, no tiene disponibilidad de tiempo, implica mayores costos de transporte ya que vienen de lugares lejanos al instituto, o tienen que trasladarse en autos rentados por las condiciones que sufren. El abandono es una limitación frecuente en los ensayos clínicos con rehabilitación pulmonar, la mayoría de los estudios reportan causas de abandono similares a las nuestras, lo cual nos obliga a buscar nuevas alternativas con la finalidad de que el paciente reciba la RP, como, por ejemplo, capacitación al paciente y su cuidador para que los ejercicios se realicen en el hogar. Otra limitación que encontramos, es que la mayoría de los pacientes que asistieron al programa fueron de la

zona centro del país, y aunque existen muchos pacientes con estas patologías en otros estados, no a todos les fue posible asistir por la distancia.

Es importante resaltar que, aunque no todas las variables mostraron significancia estadística, hubo mejoría clínica en estos pacientes ya que ambos grupos tenían un tratamiento nutricional óptimo, lo que apoya el hecho de que el trabajo con un equipo multidisciplinario donde se involucre la parte no farmacológica tiene implicaciones clínicas favorables. Entre las fortalezas del estudio están que se trata de un estudio aleatorizado, en el cual los evaluadores estuvieron cegados, todos los pacientes tuvieron con un tratamiento nutricional óptimo y no hubo placebo por cuestiones éticas. Por otra parte, este estudio aporta información de la utilidad del tratamiento no farmacológico en pacientes con EPOC e IC concomitantes a la escasa evidencia que existe.

### 13. CONCLUSIONES

El tratamiento con suplemento nutricional con HMB aunado a rehabilitación pulmonar mejora la tolerancia al ejercicio y fuerza muscular, parámetros importantes en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes. Además, la suplementación con HMB, así como la rehabilitación pulmonar mejoran los signos y síntomas característicos de la IC y EPOC concomitantes.

### 14. CONSIDERACIONES GENERALES

El estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, en relación a las consultas de nutrición, cardiología y rehabilitación pulmonar, estudios de composición corporal y de función pulmonar. Los suplementos de HMB, fueron un donativo de laboratorio Pronat.

#### Recursos humanos

- Consulta cardiología
- Consulta nutrición
- Rehabilitación pulmonar

#### Recursos materiales

- Evaluación de composición corporal: Impedancia bioeléctrica, estadímetro, cinta, báscula, dinamómetro
- Suplemento 2100 sobres de 4 g, patrocinado por el laboratorio Pronat
- Hoja de recolección de datos/ Base de datos
- Equipo de cómputo y papelería

## 15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2018-2					2019-1							2019-2					2020-1					
ACTIVIDAD	A G O	S E P	O C T	N O V	D I C	E N E	F E B	M A R	A B R	M A Y	J U N	J U L	A G O	S E P	O C T	N O V	D I C	E N E	F E B	M A R	A B R	M A Y	
Revisión de literatura																							
Protocolo de investigación: Marco teórico y antecedentes																							
Elaboración hoja de llenado																							
Elaboración base datos																							
Protocolo de investigación: Metodología																							
Plan de análisis estadístico																							
Prueba piloto																							
Reclutamiento de pacientes																							
Intervención y seguimiento																							
Evaluaciones																							
Análisis de resultados																							
Redacción de resultados y discusión. Redacción de artículo de investigación. Divulgación de resultados en congresos nacionales e internacionales.																							

## 16. BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
4. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):368-76.
5. Dosh SA. Diagnosis of heart failure in adults. *Am Fam Physician*. 2004;70(11):2145-52.
6. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285(26):1441-6.
7. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2013;18(4):616-29.
8. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-65.
9. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, Pearce N, Hemingway H, Wedzicha J, et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*. 2015;101(14):1103-10.
10. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;94(5):649-51.
11. Ampliado Ecdc. XII Censo de Población y vivienda 2000. INEGI [Available from: <http://www.conapo.gob.mx>].
12. Menezes AM, Wehrmeister FC, Perez-Padilla R, Viana KP, Soares C, Müllerova H, et al. The PLATINO study: description of the distribution, stability, and mortality according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification from 2007 to 2017. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1491-501.
13. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al.

Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81.

14. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.

15. Ehteshami-Afshar S, FitzGerald JM, Doyle-Waters MM, Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(1):11-23.

16. Laratta CR, van Eeden S. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: cardiovascular links. *Biomed Res Int*. 2014;2014:528789.

17. Orea A, Navarrete AG, Verdeja L, Jiménez A, González DG, Hernández R, et al. Right heart failure as a risk factor for severe exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Prospective cohort study. *Clin Respir J*. 2018.

18. Piepoli M. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Int J Behav Med*. 2017;24(3):321–419

19. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):2015-21.

20. Eschen O, Christensen JH, LA Rovere MT, Romano P, Sala P, Schmidt EB. Effects of marine n-3 fatty acids on circulating levels of soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2010;56(1):45-51.

21. Gómez-Huelgas R, Jansen-Chaparro S, Baca-Osorio AJ, Mancera-Romero J, Tinahones FJ, Bernal-López MR. Effects of a long-term lifestyle intervention program with Mediterranean diet and exercise for the management of patients with metabolic syndrome in a primary care setting. *Eur J Intern Med*. 2015;26(5):317-23.

22. Siervo M, Lara J, Chowdhury S, Ashor A, Oggioni C, Mathers JC. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2015;113(1):1-15.

23. Baldrick FR, Elborn JS, Woodside JV, Treacy K, Bradley JM, Patterson CC, et al. Effect of fruit and vegetable intake on oxidative stress and inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1377-84.

24. Efthimiou J, Mounsey PJ, Benson DN, Madgwick R, Coles SJ, Benson MK. Effect of carbohydrate rich versus fat rich loads on gas exchange and walking performance in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1992;47(6):451-6. PubMed PMID:

1496505. Pubmed Central PMCID: 463811.

25. Colín Ramírez E, Castillo Martínez L, Orea Tejeda A, Rebollar González V, Narváez David R, Asensio Lafuente E. Effects of a nutritional intervention on body composition, clinical status, and quality of life in patients with heart failure. *Nutrition*. 2004;20(10):890-5.
26. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathyssen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2019;74(4):337-45.
27. Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2009;13:708–12
28. Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J*. 2013;34(7):512-9
29. De Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:305-12.
30. Nissen S, Sharp RL, Panton L, Vukovich M, Trappe S, Fuller JC. beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation in humans is safe and may decrease cardiovascular risk factors. *J Nutr*. 2000;130(8):1937-45.
31. Stout JR, Smith-Ryan AE, Fukuda DH, Kendall KL, Moon JR, Hoffman JR, et al. Effect of calcium  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (CaHMB) with and without resistance training in men and women 65+yrs: a randomized, double-blind pilot trial. *Exp Gerontol*. 2013;48(11):1303-10.
32. Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM. Body composition in 70-year-old adults responds to dietary beta-hydroxy-beta-methylbutyrate similarly to that of young adults. *J Nutr*. 2001;131(7):2049-52.
33. Fitschen PJ, Wilson GJ, Wilson JM, Wilund KR. Efficacy of  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate supplementation in elderly and clinical populations. *Nutrition*. 2013;29(1):29-36.
34. Rahman A, Wilund K, Fitschen PJ, Jeejeebhoy K, Agarwala R, Drover JW, et al. Elderly persons with ICU-acquired weakness: the potential role for  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB) supplementation? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(5):567-75.
35. Sanz-Paris A, Camprubi-Robles M, Lopez-Pedrosa JM, Pereira SL, Rueda R, Ballesteros-Pomar MD, et al. Role of Oral Nutritional Supplements Enriched with  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylbutyrate in Maintaining Muscle Function and Improving Clinical Outcomes in Various Clinical Settings. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(6):664-75.
36. Courel-Ibáñez J, Vetrovsky T, Dadova K, Pallarés JG, Steffl M. Health Benefits of  $\beta$ -Hydroxy-  $\beta$ -Methylbutyrate (HMB) Supplementation in Addition to Physical Exercise in

- Older Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(9).
37. Smart N, Fang ZY, Marwick TH. A practical guide to exercise training for heart failure patients. *J Card Fail*. 2003;9(1):49-58.
  38. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.
  39. O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V, Casaburi R, Davenport PW, Gandevia SC, et al. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(2):145-68.
  40. Jones AV, Evans R, Man W, et al. Outcome measures in a combined exercise rehabilitation programme for adults with COPD and chronic heart failure: A preliminary stakeholder consensus event. *JChronic Respiratory Disease*. 2019;
  41. Poole DC, Richardson RS, Haykowsky MJ, Hirai DM, Musch TI. Exercise limitations in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985). 2018;124(1):208-24.
  42. Keteyian SJ. Exercise training in congestive heart failure: risks and benefits. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;53(6):419-28.
  43. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-50.
  44. Petersen AMW, Mittendorfer B, Magkos F, Iversen M, Pedersen BK. Physical activity counteracts increased whole-body protein breakdown in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Scand J Med Sci Sports*. 2008;18(5):557-64.
  45. Gurgun A, Deniz S, Argin M, Karapolat H. Effects of nutritional supplementation combined with conventional pulmonary rehabilitation in muscle-wasted chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, randomized and controlled study. *Respirology*. 2013;18(3):495-500.
  46. Gosker HR, Lencer NHMK, Franssen FME, Van Der Vusse GJ, Wouters EFM, Schols AMWJ. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest*. 2003;123(5):1416–24.
  47. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books Bridged Edition; 1991.
  48. Kyle UG, Bosaeus I, Lorenzo AD De, Go M, Lilienthal B, Deurenberg P, et al. Bioelectrical impedance analysis — part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004;1430–53.
  49. Macias N, Alem an-Mateo H, Esparza-Romero J, Valencia ME. Body fat measurement by bioelectrical impedance and air displacement plethysmography: a cross-

validation study to design bioelectrical impedance equations in Mexican adults. *Nutr J* 2007;6:18.

50. Rodríguez-García WD, García-Castañeda L, Orea-Tejeda A, Mendoza-Núñez V, González-Islas DG, Santillán-Díaz C, et al. Handgrip strength: reference values and its relationship with bioimpedance and anthropometric variables. *Clin Nutr ESPEN* 2017;19:54–8.

51. Haykowsky MJ, Daniel KM, Bhella PS, Sarma S, Kitzman DW. Heart Failure: Exercise-Based Cardiac Rehabilitation: Who, When, and How Intense? *Can J Cardiol*. 2016;32(10 Suppl 2):S382-S7.

52. Barreiro E, Gea J. Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD. *COPD*. 2015;12(4):413- 26.

53. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, Luo M, Baggs GE, Nelson JL, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2016;35(1):18–26

54. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8).

55. Oliveira G, Oliveira C, Doña E, Palenque FJ, Porras N, Dorado A, et al. Oral supplement enriched in HMB combined with pulmonary rehabilitation improves body composition and health related quality of life in patients with bronchiectasis (Prospective, Randomised Study). *Clin Nutr*. 2016;35(5):1015–22.

56. Pearson MJ, Smart NA. Effect of exercise training on endothelial function in heart failure patients: A systematic review meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;231:234–43.

57. Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(3):324-33

58. Neill WA, Branch LG, De Jong G, Smith NE, Hogan CA, Corcoran PJ, et al. Cardiac disability. The impact of coronary heart disease on patients' daily activities. *Arch Intern Med*. 1985;145(9):1642-7.

## 17. ANEXOS

### 17.1 Aprobación comité de ética

  INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL COSÍO VILLEGAS

Comité de Ética en Investigación  
CONBIOÉTICA-09CEI-003-20160427

Ciudad de México a 15 de Noviembre de 2018  
INER/CEI/412/18

Dr. Arturo Orea Tejeda  
Investigador Principal

Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.  
**APROBACIÓN**

Título del Proyecto: EVALUACIÓN DEL EFECTO LA SUPLEMENTACIÓN Y LA REHABILITACIÓN PULMONAR SOBRE EL ESTADO CLÍNICO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.

Código asignado por el Comité: **C68-18**

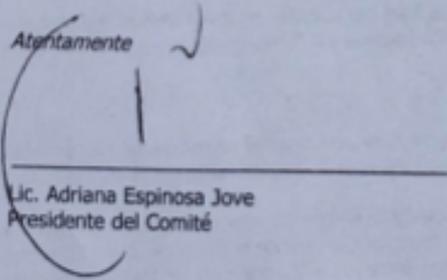
Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

No. y/o Fecha Versión	Decisión
Protocolo	Versión 1, Octubre 2018
Consentimiento Informado	Versión 1, Octubre 2018
Historia Clínica	Versión 1, Octubre 2018

Este protocolo tiene vigencia de noviembre 2018 a enero 2021.

*En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso al menos 30 días antes de la fecha de término de su vigencia. El Comité dispone en su página electrónica de un formato estándar que podrá usarse al efecto. Lo anterior forma parte de las obligaciones del Investigador las cuales vienen descritas al reverso de esta hoja.*

Atentamente



Lic. Adriana Espinosa Jove  
Presidente del Comité

Calle de Tlalpan No. 4502, Col. Sección XVI, Deleg. Tlalpan, México, D.F., C.P. 14080  
Tel. (55) 54 87 17 00 www.iner.salud.gob.mx



### REVOCACIÓN

En caso de revocación, libero al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas de las consecuencias de mi acto de revocación.

En caso de revocación: revoco el consentimiento de \_\_\_\_\_

Por lo anterior firmo como constancia y efectos legales a que haya lugar.

### SECCIÓN DE FIRMA DEL PACIENTE, FAMILIAR, RESPONSABLE O REPRESENTANTE LEGAL DEL PACIENTE Ó PERSONA QUE REVOKA

Nombre completo: \_\_\_\_\_  
Domicilio: \_\_\_\_\_  
Identificación: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_  
Firma y/o huella digital

### INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre completo: \_\_\_\_\_  
Firma

### FUNDAMENTO LEGAL

#### REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE ATENCIÓN MÉDICA, CAPÍTULO IV, ARTÍCULOS 80, 81, 82 y 83

Art. 80.- En todo hospital y siempre que el estado del paciente lo permita, deberá recabarse a su ingreso autorización escrita y firmada para practicarle, con fines de diagnóstico o terapéuticos, los procedimientos médico-quirúrgicos necesarios de acuerdo al padecimiento de que se trate, debiendo informarle claramente el tipo de documento que se le presenta para su firma.

Esta autorización inicial no excluye la necesidad de recabar después la correspondiente a cada procedimiento que entrañe un alto riesgo para el paciente.

Art. 81.- En caso de urgencia o cuando el paciente se encuentre en estado de incapacidad transitoria o permanente, el documento a que se refiere el artículo anterior, será suscrito por el familiar más cercano en vínculo que le acompañe, o en su caso, por su tutor o representante legal, una vez informado del carácter de la autorización.

Cuando no sea posible obtener la autorización por incapacidad del paciente y ausencia de las personas a que se refiere el párrafo que antecede, los médicos autorizados del hospital de que se trate previa valoración del caso y de acuerdo de cuando menos dos de ellos, llevarán a cabo el procedimiento terapéutico que el caso requiera, dejando constancia por escrito en el expediente clínico.

Art. 82.- El documento en que conste la autorización a que refieren los artículos 80 y 81 de este reglamento, deberá contener:

- I. Nombre de la institución a la que pertenece el hospital.
- II. Nombre, razón o denominación social del hospital.
- III. Título del documento.
- IV. Lugar y fecha.
- V. Nombre y firma de la persona que otorgue la autorización, y
- VI. Nombre y firma de los testigos.

El documento deberá ser impreso, redactado en forma clara, sin abreviaturas, enmendaduras o tachaduras.

Art. 83.- En caso que deba realizarse alguna amputación, mutilación o extirpación orgánica que produzca deformación física permanente en el paciente o en la condición fisiológica o mental del mismo, el documento a que se refiere el artículo anterior, deberá ser suscrito además por dos testigos idóneos designados por el interesado o por la persona que lo suscriba.

Estas autorizaciones se ajustarán a los modelos que señalen las Normas Técnicas.

#### LEY GENERAL DE SALUD, REGLAMENTO EN MATERIA DE CONTROL SANITARIO DE LA DISPOSICIÓN DE SUS ÓRGANOS, TEJIDOS Y CADÁVERES DE SERES HUMANOS

Art. 12 El disponente originario podrá en cualquier tiempo revocar el consentimiento que haya otorgado para fines de disposición de sus órganos, tejidos o productos de su propio cadáver sin que exista responsabilidad alguna por su parte.

En caso de que el disponente originario no haya revocado su consentimiento en vida, no tendrá validez la revocación que, en su caso, hagan los disponentes secundarios.

Se entiende por necropsia o estudio post-mortem el estudio exhaustivo de los órganos del paciente, que se obtienen cuando éste fallece ya que permite establecer en lo posible, las causas definitivas de la muerte.



LICENCIA SANITARIA  
NÚ. 024098888

Calzada de Tlalpan 4502, Col. Sección XVI, C.P. 14080, México, D.F. Teléfono 54.87.17.00

INER CEECL-02 (03.2012)  
LA FIRMA DEL FAMILIAR O RESPONSABLE DEL PACIENTE SERÁ CONFORME A LOS ARTÍCULOS 80 Y 81 DEL REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE ATENCIÓN MÉDICA.

17. 2. 1 Carta de consentimiento del paciente

**75**  
AÑOS  
1943 - 2018

**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**INER**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS  
ISMAEL COSÍO VILLEGAS

Versión 1 pág. 4/4

### CARTA DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

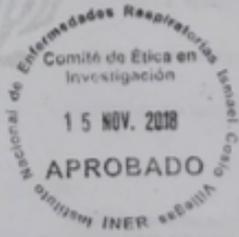
El Dr. Arturo Orea Tejeda del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", ubicado Calz de Tlalpan 4502, Tlalpan, Ciudad de México, D.F., CP. 1400 y con teléfono 54-87-1700 extensiones 5124 y 5051, me han invitado a participar en una investigación que tiene por objeto evaluar el efecto de la suplementación y la rehabilitación pulmonar sobre el estado clínico de los pacientes con IC y EPOC comparado con aquellos sujetos que reciben las recomendaciones no farmacológicas de las guías de tratamiento

Estoy informado de todos los beneficios, riesgos, responsabilidades y derechos que tendré al participar en dicha investigación y que podré interrumpir mi participación en cualquier momento del estudio sin que ello afecte mis beneficios como paciente del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". Así mismo, menciono que he leído, entendido y aclarado el "informe de consentimiento para participar en el estudio: "Evaluación del efecto la suplementación y la rehabilitación pulmonar sobre el estado clínico de pacientes con Insuficiencia Cardíaca y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica". Por lo tanto, mi firma significa que acepto libremente en este estudio.

_____ Nombre y firma del Paciente	_____ Fecha	_____ Nombre y Firma del Investigador	_____ Fecha
--------------------------------------	----------------	--	----------------

Mi firma como testigo certifica que el/ la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

_____ Nombre y firma del Testigo	_____ Fecha	_____ Nombre y Firma del Testigo	_____ Fecha
-------------------------------------	----------------	-------------------------------------	----------------



Calzada de Tlalpan 4502, Col. Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C. P. 14080, Ciudad de México.  
Tel. (55) 54871700 [www.iner.salud.gob.mx](http://www.iner.salud.gob.mx)



**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**  
**"Ismael Cosío Villegas"**  
 Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Respiratoria

DATOS GENERALES		Fecha:
Nombre:		Sexo: (F) (M)
Fecha de nacimiento:	Edad:	Folio
Ocupación:	Teléfono:	Expediente

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS							
(B)	(1.5m)	(3m)	Fecha Dx	(B)	(1.5m)	(3m)	Fecha Dx
( )	( )	( )	Obesidad	( )	( )	( )	Cáncer
( )	( )	( )	Hipertensión	( )	( )	( )	Nefropatía
( )	( )	( )	Diabetes	( )	( )	( )	Dislipidemia
( )	( )	( )	Enf. Cardio	( )	( )	( )	TVP
( )	( )	( )	EPOC ( )Bio ( )Tab	( )	( )	( )	EVC
( )	( )	( )	Asma	( )	( )	( )	HAP
( )	( )	( )	SAOS	( )	( )	( )	Enf Tiroidea
( )	( )	( )	TEP	( )	( )	( )	FA

CUADRO CLÍNICO							
(B)	(1.5m)	(3m)		(B)	(1.5m)	(3m)	
( )	( )	( )	Disnea	( )	( )	( )	Tos
( )	( )	( )	DPN	( )	( )	( )	Sibilancias
( )	( )	( )	Intolerancia decúbito	( )	( )	( )	Espujo
( )	( )	( )	Edema	( )	( )	( )	Ortopnea
( )	( )	( )	Fatiga	( )	( )	( )	Rendicenea

TOXICOMANÍAS											
	Exp. Previa	(B)	(1.5m)	(3m)		Exp. Previa	(B)	(1.5m)	(3m)		
Tabaquismo	( )	( )	( )	( )		IT	( )	( )	( )	( )	
Humo de leña	( )	( )	( )	( )		IHL	( )	( )	( )	( )	
Biomasa	( )	( )	( )	( )	¿Cuál?	IB	( )	( )	( )	( )	
Alcoholismo	( )	( )	( )	( )							

FÁRMACOS			
Fecha			
BB			
IECAS			
BRAS			
ARM			
Diuréticos			
Hipoglucemiantes			
Hipolipemiantes			
Ca antagonistas			
Digital			
Nitratos			
Ivabradina			
AINE			
B2 agonista			
Anticolinérgicos			
Teofilina			
Corticoides inhalados			
Glucocorticoides			
Inhibidor FD-5			
Antiarrítmicos			
Uso de O2			
Anticoagulantes			
Otros			

BB = Betabloqueadores; IECAS = Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; BRAS = Antagonistas de los receptores de angiotensina; ARM = Antagonistas de receptores de mineralocorticoides; Inhibidor FD-5=Inhibidor de fosfolipasa

INDICADORES CLÍNICOS			
Fecha			
Tipo de disfunción			
TAS/TAD			
NYHA			
GOLD			
Frecuencia cardíaca			
Frecuencia respiratoria			
Dolor precordial			
Reflujo hepatoyugular			
Ruido R3			
Ruido R4			
Soplo			
Hepatomegalia			
Esplenomegalia			
Ascitis			
Ingurgitación yugular			
Edema			
Tipo de falla: 1= Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección reducida (ICFr). 2= Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección preservada (ICFep). 3= Mixta (ICFr+ICFep). 4= Desconocida			

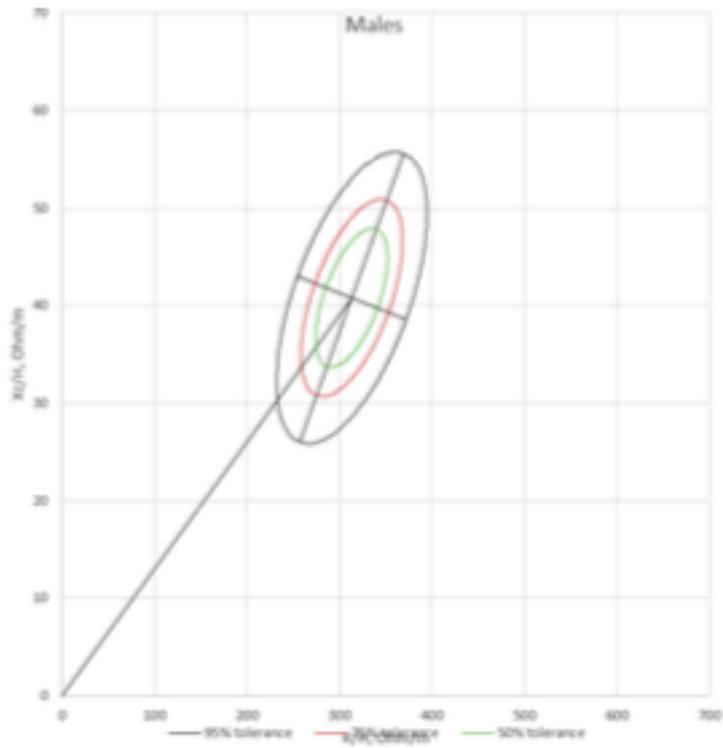
FOTOPLETISMOGRAFÍA			
Fecha			
PA a la toma			
Clasificación de la onda			
Dist insura-fin de onda			
Distancia R-R			
Tiempo isquemia			
Dist inicio-incisura			
Dist pico max-pico max			
TAM 30			
TT 30			
Amplitud 30			
Clasificación de la onda			
Dist insura-fin de onda			
Distancia R-R			
Dist inicio-incisura			
Dist pico max-pico max			
TAM 60			
TT 60			
Amplitud 60			
Clasificación de la onda			
Dist insura-fin de onda			
Distancia R-R			
Dist inicio-incisura			
Dist pico max-pico max			
TAM 90			
TT 90			
Amplitud 90			
Clasificación de la onda			
Dist insura-fin de onda			
Distancia R-R			
Dist inicio-incisura			
Dist pico max-pico max			
TAM 120			
TT 120			
Amplitud 120			

SÍNTOMAS QUE LE IMPIDEN COMER ADECUADAMENTE				CONSUMO DE ALIMENTOS			
(B)	(1.5m)	(3m)		(B)	(1.5m)	(3m)	
( )	( )	( )	Falta de apetito	( )	( )	( )	Náuseas
( )	( )	( )	Estreñimiento	( )	( )	( )	Vómito
( )	( )	( )	Boca seca	( )	( )	( )	Diarrea
( )	( )	( )	Dolor a la ingesta	¿Dónde?			

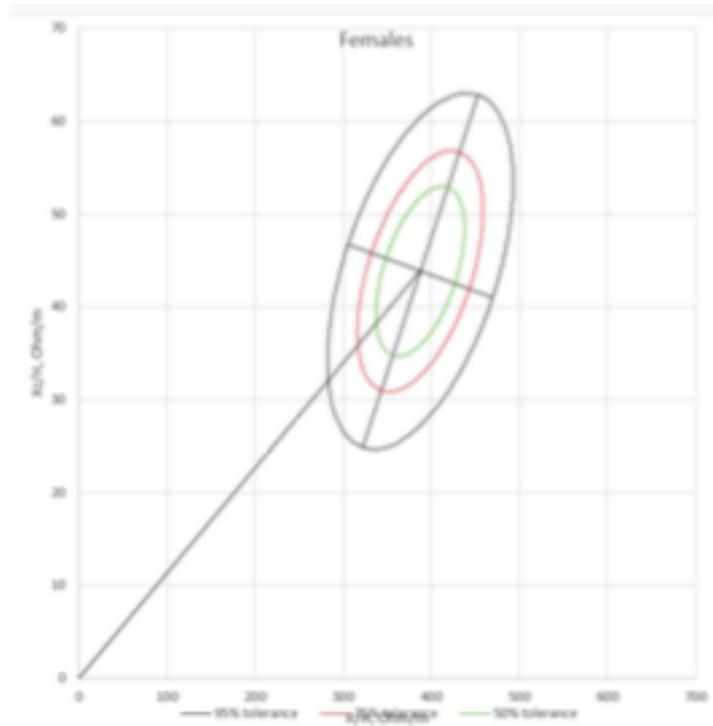
INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS							
Fecha							
Indicador							
Edad (años)							
Peso (kg)							
Talla (cm)							
Fuerza de mano (kg)							
CMB (cm)							
Cintura (cm)							
Cadera (cm)							
Superficie corporal							
TBW (%/lt)							
ECW (%/lt)							
ICW (%/lt)							
Tercer espacio							
Índice de impedancia							
5 Hz							
50 Hz							
100 Hz							
200 Hz							
		R.L	BODY	R.L	BODY	R.L	BODY
Resistencia ( R )							
Reactancia (Xc)							
Ángulo de fase							
R/H							
Xc/H							
Cuadrante							
Hidratación							
Percentil							

Saturación de oxígeno	Sentado	Sentado	Sentado
-----------------------	---------	---------	---------

TERAPIA FÍSICA			
Fecha			
Tipo de terapia			
N° Sesiones sugeridas			
N° Sesiones asistidas			



Simbolo	Fecha



DISTRIBUCIÓN MACRONUTRIMENTOS					
Fecha		Fecha		Fecha	
HCO		HCO		HCO	
Proteínas		Proteínas		Proteínas	
Lípidos		Lípidos		Lípidos	
GET (Kcal)		GET (Kcal)		GET (Kcal)	

NIVELES DE CONSULTA			
Fecha:	Fecha:	Fecha:	Fecha:
NIVEL 1	NIVEL 2	NIVEL 3	NIVEL 4
GRUPOS DE ALIMENTOS	CONTENIDO NUTRICIONAL	PORCIONES/EQUIVALENTES	RECORDATORIO CON EQUIVALENTES EXPLICADO POR PACIENTE
Objetivo 1	Objetivo 1	Objetivo 1	Objetivo 1
Objetivo 2	Objetivo 2	Objetivo 2	Objetivo 2
*Recordatorio y frecuencia de consumo.	*Recordatorio y frecuencia de consumo	*Recordatorio y frecuencia de consumo con ayuda de las réplicas	*Recordatorio y frecuencia de consumo
*Macronutrientes (CHO, proteínas y grasa).	*Explicación macro y micronutrientes		
*Explicación breve con réplicas	*Relación alimento-cuerpo	*Lista de equivalentes	*Reforzamiento en equivalentes
*Dudas	*Dudas	*Dudas	*Dudas
Observaciones	Observaciones	Observaciones	Observaciones

HOSPITALIZACIONES			
	Ingreso	Egreso	Causa
Hospitalización			
Hospitalización			
Hospitalización			
Muerte			