



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.
CAMPO DE CONOCIMIENTO: EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

Evaluación Del Pronóstico De La Sobrecarga Y Alteración En La Distribución De Los Líquidos Corporales De Pacientes Con Insuficiencia Cardíaca Secundaria A EPOC: Estudio De Cohorte

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

Manuel Abraham Gómez Martínez.

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES

Dr. Arturo Orea Tejeda.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dra. Guadalupe Silvia García de la Torre

Departamento de Salud Pública Facultad de Medicina UNAM, Ciudad Universitaria

Dr. Antonio Rafael Villa Romero

Facultad de Medicina UNAM

Dra. Dulce González Islas

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas

Ciudad Universitaria, Ciudad de México. Septiembre 2023



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.

Contenido

| | |
|---|----|
| Agradecimientos..... | 5 |
| Glosario..... | 6 |
| Introducción..... | 10 |
| Marco Teórico..... | 14 |
| Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica..... | 14 |
| Daños respiratorios por inhalantes..... | 15 |
| Diagnóstico por espirometría..... | 16 |
| Daños vasculares..... | 17 |
| Insuficiencia Cardíaca..... | 18 |
| Clasificación de la IC..... | 20 |
| Comorbilidades que complican el estado clínico de los pacientes con IC..... | 22 |
| Relación Tabaco – Pulmón – Corazón..... | 24 |
| Pronóstico de Insuficiencia cardiaca secundaria a Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica..... | 25 |
| Hipertensión pulmonar y falla cardiaca derecha en pacientes con EPOC..... | 26 |
| Composición hídrica del cuerpo humano..... | 30 |
| Agua corporal total..... | 30 |
| Alteraciones del estado hídrico..... | 33 |
| Síndrome Cardio-Renal..... | 33 |

| | |
|---|----|
| Redistribución vs acumulación de líquidos en Insuficiencia Cardíaca y | |
| Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica..... | 43 |
| Evaluación del edema en sujetos sanos, pacientes de Enfermedad Pulmonar | |
| Obstructiva Crónica e Insuficiencia Cardíaca..... | 46 |
| Tabla 3. Revisión sistemática | 48 |
| Estudios antecedentes..... | 49 |
| Planteamiento del problema..... | 60 |
| Justificación..... | 61 |
| Metodología..... | 63 |
| Pregunta de investigación..... | 63 |
| Hipótesis..... | 63 |
| Objetivos..... | 63 |
| Tipo de estudio | 65 |
| Población | 65 |
| Muestreo | 65 |
| Criterios de selección..... | 66 |
| Tamaño de muestra..... | 67 |
| Figura 7 Modelo conceptual..... | 68 |
| Tabla 5. Operacionalización de las variables..... | 69 |
| Procedimientos..... | 74 |

| | |
|---|-----|
| Invitación..... | 74 |
| Evaluaciones (basal, al año y final)..... | 75 |
| Figura 9. Diseño arquitectónico..... | 78 |
| Consideraciones Éticas..... | 79 |
| Aprobación del comité de ética..... | 80 |
| Análisis estadístico..... | 81 |
| Resultados..... | 82 |
| Discusión..... | 109 |
| Limitaciones..... | 111 |
| Conclusiones..... | 112 |
| Recursos..... | 114 |
| Tabla 27. Recursos humanos..... | 114 |
| Tabla 28. Recursos financieros..... | 115 |
| Cronograma de Actividades..... | 116 |
| Bibliografía..... | 117 |
| ANEXOS..... | 130 |
| ANEXO 1. Consentimiento Informado..... | 131 |
| ANEXO 2. Instrumento de recolección de datos..... | 136 |
| ANEXO 3. Comprobación de confusión e interacción y ajuste de los modelos de COX..... | 143 |

Agradecimientos.

Quisiera agradecer este logro a mis padres, a mi hermano quienes me han enseñado y acompañado durante todos estos años de vida y de crecimiento académico tanto como profesional pues sin esto tal vez no estaría redactando estas palabras. También quiero agradecer a los seres tanto queridos como amados que han sido parte de mi vida y de este proyecto que a pesar de que al inicio no estaban muy seguros de si sería lo mejor para mi, decidieron apoyarme e impulsarme y aunque hoy no estén tan presentes en mi vida como aquellos días siempre estarán ahí con mi gratitud.

Y sin duda no podría dejar de agradecer al Doctor Arturo Orea y la Doctora Dulce Gónzales quienes volvieron a sembrar la inquietud por la investigación cuando pensaba que no podría volver a hacer o a participar en un proyecto así y que además fueron parte fundamental en el desarrollo de esta tesis. A la Dra. Guadalupe S. Garcia de la Torre por siempre ofrecerme una mano cuando tenía una duda así como una sonrisa calida y palabras cuando me encontraba con algún muro durante el desarrollo de este trabajo. Es indudable que son parte de este logro que en lo personal es invaluable.

A todos ustedes muchas gracias por ser parte de este camino de crecimiento y reencuentro con aquello que disfruto hacer.

*“Y desafiando el oleaje sin timón ni timonel
Por mis sueños va, ligero de equipaje
Sobre un cascarón de nuez, mi corazón de viaje...”*

Joaquín Sabina-Peces de ciudad

Glosario.

➤ Activación neurohumoral:

La activación neurohumoral se refiere al aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina, la vasopresina y el péptido natriurético auricular (produciendo vasoconstricción, retención de sodio y participa en el remodelado ventricular). Ahora se sabe que la activación neurohumoral contribuye a la transición de la disfunción ventricular, a la insuficiencia cardíaca clínica, y es un factor predictivo independiente de mal pronóstico en la insuficiencia cardíaca.

➤ Agua Corporal Total (ACT):

Elemento que representa un 50-60% del peso corporal total y se divide en dos compartimentos principales agua intracelular y agua extracelular.

➤ Agua Extracelular (AEC):

Líquido que se encuentra fuera de la célula y que representa el 20% del agua corporal total y que a su vez se divide en líquido intravascular, plasma e intersticial.

➤ Agua Intracelular (AIC):

Líquido que representa el 40% del agua corporal total en el organismo y se encuentra dentro de la membrana celular.

➤ Alteraciones Hídricas:

Alteraciones en el equilibrio de agua - electrolito. El balance de fluidos en los compartimentos de flujo corporal; agua corporal total; volumen de sangre; espacio extracelular; espacio intracelular, mantenido por procesos en el cuerpo que regulan la ingesta y la excreción de agua y electrolitos, particularmente sodio y potasio.

➤ Capacidad Vital Forzada (CVF)

Máximo volumen exhalado después de una inspiración máxima

➤ Diabetes Mellitus:

La diabetes mellitus es una enfermedad que se produce cuando el páncreas no tiene la capacidad suficiente de producir insulina, o cuando ésta no logra actuar en el organismo porque las células no responden a su estímulo. Se caracteriza

inicialmente por una escasa o nula producción de insulina, y eventualmente por la resistencia de glucosa (hiperglucemia).

➤ Disnea:

Sensación subjetiva de dificultad en la respiración, que engloba sensaciones cualitativamente diferentes y de intensidad variable. Su origen es multifactorial, pudiendo intervenir factores fisiológicos, psíquicos, sociales y medioambientales del sujeto.

➤ Edema:

Acumulación anormal de líquido en tejidos o cavidades corporales, la mayoría de los casos de edema están presentes bajo la piel en tejido subcutáneo.

➤ Enfermedad aguda:

Se llama enfermedad aguda a aquella que tiene un inicio y un fin claramente definidos y es de corta duración. Generalmente, se considera que su duración es menor de tres meses

➤ Enfermedad cardiometabólica:

Son aquellas enfermedades caracterizadas por la presencia de enfermedades cardiovasculares y enfermedades como Diabetes Mellitus II, dadas principalmente por cambios en los hábitos de alimentación y actividad física que pueden llegar a desencadenar otras complicaciones, tales como ceguera, neuropatía, cardiopatía, eventos vasculares cerebrales, infartos y fracturas.

➤ Enfermedad crónica:

Las enfermedades crónicas son enfermedades de larga duración y generalmente de progresión lenta. Las enfermedades crónicas son la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo. Las más comunes son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la diabetes.

➤ Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC):

Es una enfermedad tratable y prevenible caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo de aire debido a anomalías de las vías

respiratorias usualmente causadas por una exposición significativa a partículas nocivas o gases

➤ Epidemia:

Ocurrencia en una comunidad o región, de casos de una enfermedad transmisible o no, de naturaleza aguda o crónica, que excede claramente lo esperado en condiciones normales

➤ Fracción de Expulsión:

Cantidad de sangre bombeada fuera del corazón por latido, no debe confundirse con el gasto cardíaco (volumen / tiempo). Se calcula como la diferencia entre el volumen diastólico final y el volumen sistólico final.

➤ Insuficiencia cardíaca con Fracción de Expulsión preservada (ICFEp):

El volumen de sangre expulsado del corazón es aproximadamente entre el 50% – 70%.

➤ Insuficiencia cardíaca Fracción de Expulsión de rango medio (ICFErm):

Volumen sanguíneo expulsado del corazón entre 41% y 49%

➤ Insuficiencia cardíaca Fracción de Expulsión reducida (ICFEr):

Volumen de sangre expulsado igual o menor al 40%.

➤ Hipercapnia:

Manifestación clínica de aumento anormal en la cantidad de dióxido de carbono en la sangre arterial.

➤ Hipertensión arterial pulmonar (HAP):

La HP se define como un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) media (PAPm) \geq 25 mmHg en reposo, calculada mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD)¹. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar

➤ Hipertensión Arterial (HTA):

Presión arterial sistémica arterial persistentemente alta. Según las lecturas múltiples, la hipertensión se define actualmente cuando la presión sistólica es consistentemente mayor a 140 mm hg o cuando la presión diastólica es consistentemente de 90 mm hg o más.

➤ Impedancia Bioeléctrica:

Técnica utilizada para medir la composición corporal, basada en la capacidad que tiene el organismo para conducir una corriente eléctrica.

➤ Insuficiencia cardiaca (IC)

Condición heterogénea en la que el corazón no puede bombear suficiente sangre para satisfacer la necesidad metabólica del cuerpo. La insuficiencia cardíaca puede ser causada por defectos estructurales, anomalías funcionales (disfunción ventricular) o una sobrecarga repentina que supera su capacidad.

➤ Insuficiencia Cardíaca crónica (Derecha)

Se presenta como la hipertrofia del Ventrículo Derecho (VD), así como dilatación, o en su defecto ambas, debido a la elevación de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) como resultado de enfermedades que involucran al parénquima pulmonar, la circulación pulmonar o al intercambio gaseoso

➤ Masa Grasa (MG)

El cuerpo humano está formado por diferentes tejidos. La masa grasa es el tejido adiposo que se genera en el cuerpo. En personas adultas el rango normal del porcentaje en hombres es entre 8-19% y en mujeres adultas es entre 18-29%

➤ Masa Libre de Grasa (MLG)

La masa libre de grasa está compuesta por minerales, proteínas, glucógeno y agua, esto es, agrupa el agua corporal total intracelular y extracelular, siendo su grado de hidratación medio del 73%

➤ Volumen Expiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1)

Volumen de aire exhalado durante el primer segundo de la maniobra espiratoria forzada. El VEF1 es de utilidad para detectar enfermedades obstructivas, ya que una persona con obstrucción de las vías aéreas no será capaz de exhalar tanto aire durante el primer segundo, como lo haría una persona con pulmones normales.

Introducción.

Existe una relación muy estrecha entre el sistema respiratorio y cardiovascular ya que mediante las arterias pulmonares se transporta la sangre desaturada que proviene del organismo al ventrículo derecho y posteriormente al pulmón donde se llevará a cabo el intercambio gaseoso, oxigenando nuevamente la sangre para devolverla al corazón izquierdo mediante las venas pulmonares derechas e izquierdas, por lo que cualquier alteración en las funciones del sistema respiratorio ocasionará a su vez alteraciones del sistema cardiovascular.

Estas entidades comparten una alta prevalencia de morbilidad y mortalidad entre la población. Coexistiendo en el mismo paciente, con las consiguientes dificultades respecto al diagnóstico y tratamiento adecuados de ambas afecciones. La relación entre la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y los eventos cardiovasculares considerando que la hipoxia, hipercapnia, policitemia e inflamación sistémica comunes en la EPOC desempeñan un papel importante en la progresión de la remodelación vascular y la aterosclerosis, disminuyendo la luz de las arterias pulmonares y aumentando la presión sanguínea, contribuyendo a eventos cardiovasculares adversos como enfermedad de las arterias coronarias,¹⁻⁴ disfunción miocárdica, hipertensión arterial pulmonar (HAP) y más adelante Cor Pulmonale (Insuficiencia cardíaca derecha secundaria a EPOC). Sin embargo, esta última puede presentarse con manifestaciones clínicas similares a las de la EPOC, posiblemente debido a un edema intersticial - alveolar y pulmonar que comprime las vías respiratorias pequeñas.⁵

Estas entidades han sido reconocidas en todo el mundo por ocupar un sitio entre los principales problemas de salud pública debido a los cambios demográficos impulsados por aumento de la esperanza de vida, dando pie a un incremento en las prevalencias, donde la Insuficiencia Cardíaca (IC) aumentó en 96.4% de su prevalencia mundial en un periodo de 23 años (1990 – 2013) y tan sólo en el 2017 se estimó que cerca de 61 millones de personas tenían la enfermedad, proyectando así un incremento de 46% en EUA en un periodo de 18 años (2012 – 2030). Por su parte, la EPOC aumentó su prevalencia en 65.1% en el mismo periodo y en 2010 estimó aproximadamente 384 millones de personas en todo el mundo, respecto a Europa y Estados Unidos, la primera reportó 6 millones de casos en estos continentes y 66 millones de personas mayores de 30 años, lo que correspondería a prevalencias del 11.7% y 13.7% respectivamente, implicando un aumento de los costos para los sistemas sanitarios y proyectando un incremento de ambas en los próximos años.⁶⁻¹⁰

Además, comparten factores de riesgo comunes, como el tabaquismo, edad avanzada y la inflamación sistémica de bajo grado, así como la mayoría de los síntomas y signos físicos, como disnea, ortopnea, tos nocturna, intolerancia al ejercicio, debilidad muscular.¹¹

Se ha reconocido a la IC como la causa más común de hospitalización en adultos. Más de un millón de hospitalizaciones se producen anualmente en los Estados Unidos o en Europa, y la mayoría de los pacientes ingresan en centros de medicina interna; entre los síndromes más reportados esta la descompensación aguda de la IC crónica. Datos epidemiológicos han reportado que entre el 25% a un

35% de los pacientes mueren un año después del alta. La EPOC se encuentra entre las comorbilidades más comunes en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca, los cuales, al ingreso la mayoría presenta obstrucción de vías respiratorias, de los cuales el 9% recupera la capacidad ventilatoria,¹² igualmente ha sido señalado que en promedio la prevalencia que oscila entre el 9% y el 52% tanto en pacientes de EUA y de aquellos pertenecientes a cohortes Europeas. Por otro lado, la prevalencia de IC en pacientes con EPOC fluctúa debido a diversas razones, ya que de acuerdo con algunos autores, el 20% presenta IC no diagnosticada¹³ y aumenta a un 80% cuando se trata de IC con disfunción diastólica,¹⁴ aunque generalmente se estima entre 11% y 70%.^{13, 10}

Entre algunas de las variables que pueden agravar el estado de salud del paciente llevándolo a estos eventos, así como defunciones, se han señalado que, en pacientes de IC con fracción de expulsión conservada o reducida, la presencia de EPOC se ha considerado como un factor de riesgo independiente que aumenta la mortalidad. Por otro lado, la gravedad de la obstrucción del flujo de aire está directamente relacionada con la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca.¹¹

Mientras que algunos autores señalan que en la EPOC, la gravedad de la enfermedad está estrechamente asociada con la gravedad de las exacerbaciones, es decir, aquellos enfermos graves tienen más probabilidades de ser hospitalizados debido a una exacerbación. A largo plazo, los pacientes que experimentan exacerbaciones graves tienen un mayor riesgo de eventos en el futuro. Sin embargo, en coexistencia con la enfermedad cardíaca puede influir en la gravedad de una exacerbación. De hecho, los pacientes de EPOC con enfermedad cardíaca

presentan un mayor riesgo de hospitalización debido a una exacerbación y un mayor riesgo de mortalidad.¹⁵ Sin embargo, otros autores mencionan que el pronóstico de la EPOC depende más de la frecuencia de las exacerbaciones que del grado de disfunción respiratoria. Mientras la función pulmonar disminuye, aumenta el riesgo cardiovascular y mortalidad.¹⁶

Estudios que han incluido a pacientes con EPOC, y de los cuales una pequeña proporción tenía IC concurrente, mostraron que la tasa de mortalidad es el doble en pacientes con EPOC e IC que en aquellos con solo EPOC.¹¹

A pesar de que el interés en las interacciones entre ambas enfermedades ha crecido recientemente, la descripción de los predictores de supervivencia es aún escasa. Aún más en pacientes con ambas entidades y alteraciones en la composición corporal resaltando el desequilibrio de los líquidos corporales.

Marco Teórico.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Se ha definido por la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstrucvía Crónica (por sus siglas en inglés GOLD) como una enfermedad tratable y prevenible caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo de aire debido a anormalidades de las vías respiratorias, usualmente causadas por una exposición significativa a partículas nocivas o gases.¹⁷ Además de afectar de manera crónica las estructuras pequeñas del sistema respiratorio y cuyas manifestaciones varían de persona a persona.¹⁷

La EPOC se considera un problema de salud pública ya que se estima que esta patología afecta a 600 millones de personas en el mundo¹⁷ y es la cuarta causa de mortalidad a nivel global, pero, se prevé que para el 2060 existan 5.4 millones de muertes anuales en mayores de 40 años¹⁸, mientras que en México es la quinta causa de mortalidad en mayores de 60 años.¹⁹

Su prevalencia es cercana al 10% en personas mayores de 40 años; sin embargo, aumenta hasta un 70% en pacientes fumadores mayores de 60 años, con un incremento sostenido.^{20,21} De acuerdo con el Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO), la prevalencia nacional fue 11.7% y de 7.8% sólo para la Ciudad de México en mayores de 40 años. La EPOC suele ser más frecuente en hombres, debido a sus factores de exposición (humo de tabaco en sus diferentes tipos de consumo “pipa, cigarro, y pipa de agua”) que en mujeres (contaminación atmosférica y combustión de biomasa como las causas más frecuentes en mujeres).^{22,23} (hombres 15,1% y mujeres 5,7%),²⁴⁻²⁹ así mismo

mayor en áreas urbanas que rurales.³⁰

Además, una proporción de las personas que desarrollan EPOC está constituida por no fumadores, como resultado de una compleja interacción en un periodo largo a dichos factores de riesgo, combinadas con los factores propios del huésped como los genéticos, hiperreactividad de las vías aéreas y un crecimiento deficiente de los pulmones durante la infancia.³¹⁻³³

Respecto a los diferentes estudios de supervivencia en pacientes de EPOC, se encuentran aquellos con medias de tiempo de seguimiento que van de los 4 años como mínimo y un máximo de 7, donde ocurre un mayor riesgo de mortalidad global, estimada entre el 30% y el 48%, y con edades promedio de 65 a los 70 años.

34-36

Estos estudios de supervivencia han identificado algunos factores de riesgo más allá de los conocidos, como la obstrucción de las vías aéreas, hiperinflación, reducción de la capacidad para hacer ejercicio, disnea, así como la inflamación sistémica de bajo grado, tal como los cambios en la composición corporal como la disminución de la masa libre de grasa, la masa músculo esquelética, y tejidos adiposo y muscular.³⁷

Daños respiratorios por inhalantes.

El humo de cigarro contiene más de seis mil componentes químicos que lo componen así como los que resultan de su quema, donde la nicotina es la responsable de la adicción entre sus consumidores, la cual comienza a actuar después de 20 segundos de haber sido inhalada. Entre los efectos que tiene están

los sistémicos (cardiovasculares: taquicardia, vasoconstricción coronaria y disfunción endotelial).

Dicho humo contiene partículas finas que se absorben rápidamente la circulación pulmonar y alcanzando la circulación arterial.

El tabaquismo ha sido asociado a enfermedades como la bronquitis crónica, enfisema, disminución de la función pulmonar y enfermedad coronaria. Y en los fumadores pasivos se asocia a un aumento del 30% de incidencia de enfermedad arterial coronaria.³⁸

Diagnóstico por espirometría.

La espirometría es la prueba con la que se determina la presencia y el grado de severidad de la EPOC mediante tres parámetros, **volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1)**; **la capacidad vital forzada** (máximo volumen exhalado después de una inspiración máxima **CVF**) y el cociente de los anteriores **VEF1/CVF** representa la proporción del volumen total expirado en el primer segundo, cuando es menor de **0.70** después de la administración de un broncodilatador inhalado, es indicador de un proceso obstructivo (ver tabla 1).¹⁷.

Tabla 1. Clasificación GOLD para diagnóstico de severidad en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica post broncodilatador.¹⁷

| | Estadio | FEV1/FVC | Predicción (FEV1) |
|------------|-------------------|-----------------|--|
| I | Leve | < 70% | FEV1 > 80% |
| II | Moderado | < 70% | 50% < FEV1 < 80% |
| III | Severo | < 70% | 30% < FEV1 < 50% |
| IV | Muy severo | < 70% | FEV1 < 30% o FEV1 < 50% con falla crónica respiratoria |

Capacidad Vital Forzada (FVC)

Volumen de Expiración Forzada en un segundo en 1 segundo (VEF1)

Fuente: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. Pocket Guide To COPD Diagnosis, Management, And Prevention. 2017 EDITION.

Además, la IC se puede presentar a partir de esta primera patología, debido a la activación de diversos mecanismos fisiopatológicos que pueden incidir en la aparición de alteraciones vasculares y cardíacas.

Daños vasculares.

La presencia de hipertensión arterial pulmonar suele ocurrir en pacientes con estados avanzados, especialmente cuando el flujo de aire está limitado severamente o se asocia con la hipoxia. Entre otros daños vasculares de esta enfermedad se encuentran el embolismo pulmonar y la enfermedad coronaria, aunque no todas estas alteraciones ocurren en estadios avanzado de la EPOC.³⁹

Insuficiencia Cardíaca.

Ha sido definida por la Sociedad Europea de Cardiología (por sus siglas en inglés ESC) como un síndrome clínico caracterizado por síntomas sugestivos como disnea, taquicardia y fatiga, que pueden acompañarse por signos como presión yugular venosa elevada, crepitaciones pulmonares y edema periférico causado por anomalías cardíacas funcionales y/o estructurales que provocan un gasto cardíaco reducido en reposo o en estrés.³⁸

Como se mencionó previamente, en estos pacientes es común que ocurran alteraciones estructurales o funcionales que provocan disminución de la función ventricular que puede ser en sístole o diástole, en ausencia de los síntomas sugestivos de IC, lo que se ha denominado disfunción ventricular.⁴⁰

Se considera un problema de Salud Pública a nivel mundial, debido a que en 2012 el gasto estimado en materia de salud a causa de la IC fue cercano a *31 billones de dólares*, lo que equivale a más del 10% del total del gasto en salud para enfermedades cardiovasculares en Estados Unidos, sin embargo, las proyecciones son alarmantes con un incremento del gasto en un 127% entre el 2012 y 2030.⁴¹

La ESC menciona que entre 1–2% de la población adulta de países desarrollados tiene IC, pero en sujetos mayores de 70 años es más del 10%, (se estima que en poblaciones de países en vías de desarrollo esta prevalencia es aún mayor), además, esta organización ha reportado que la supervivencia en estos pacientes a 5 años es de 33% para los hombres y 28% para las mujeres.⁴⁰ Por otro lado en nuestro país la supervivencia después de cinco años es del 25% para los hombres y 38% para las mujeres cuando son diagnosticados en hospital.⁴²

En México se ha estimado que existen 750,000 pacientes que viven con IC, sin embargo, se ha proyectado un incremento en las cifras, y se calcula que cada año 75,000 personas desarrollarán IC, tomando en cuenta los cambios demográficos de nuestro país.⁴³

Clasificación de la IC.

La IC suele clasificarse en dos grandes clases que son la derecha e izquierda (crónica y aguda) que, a su vez puede clasificarse de acuerdo con la fracción de expulsión, la cual puede ser reducida (ICFEr), rango medio (ICFErm) y preservada (ICFEp) como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de IC por Fracción de expulsión. ⁴⁰

| Clase | | | |
|-------|----------|--|--|
| | ICFEr | ICFErm | ICFEp |
| | FEV <40% | FEV 40 – 49% | FEV > 50% |
| | | 1. Elevación de los niveles de péptidos natriuréticos. (BNP >35pg/mL y/o Pro-BNP >125pg/mL) 2. Por lo menos uno de los siguientes criterios. a. Hipertrofia del ventrículo izquierdo o alargamiento del atrio izquierdo. (Índice de volumen del atrio izquierdo > 34ml/m² o un índice de masa > 115g/m² para hombres y >95g/m² para mujeres.) b. Disfunción diastólica. (E/e'≥13 y una media de e' de la pared del septo y lateral de 9 cm/s.) | 1. Elevación de los niveles de péptidos natriuréticos. (BNP >35pg/mL y/o Pro-BNP >125pg/mL) 2. Por lo menos uno de los siguientes criterios. a. Hipertrofia del ventrículo izquierdo o alargamiento del atrio izquierdo. (Índice de volumen del atrio izquierdo > 34ml/m² o un índice de masa > 115g/m² para hombres y >95g/m² para mujeres.) b. Disfunción diastólica. (E/e'≥13 y una media de e' de la pared del septo y lateral de 9 cm/s.) |

ICFEr= Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICFErm= Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de rango medio; ICFEp= Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
 Fuente: ESC GUIDELINES. 2016 European Heart Journal.

Además de la anterior, la Asociación de Nueva York (por sus siglas en inglés NYHA) desarrolló una clasificación de acuerdo a la funcionalidad del paciente con IC, con 4 estadios pasando de los síntomas más leves a los más severos los cuales irán disminuyendo su capacidad física:

NYHA 1: En esta, el paciente no presenta limitaciones físicas, fatiga, taquicardia o dificultad respiratoria (disfunción asintomática).

NYHA2: El paciente presenta ligera limitación física por actividades ordinarias o iguales a las cotidianas ocasionando fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso (IC leve).

NYHA 3: Se observa una marcada limitación física por actividades físicas menores que la ordinaria, presentando fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso (IC moderada).

NYHA 4: En esta, el paciente es completamente incapaz de llevar a cabo cualquier actividad física, y los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo (IC severa).⁴⁴

Uno de los signos sugestivos de estos pacientes y sobre todo de la IC aguda es la sobrecarga de volumen de líquidos, ya sea visible o no. Hay que enfatizar que más que la retención (que en sí es importante) lo primordial en estos, es el sitio de acumulación ya que cuando esta se da a nivel torácico se ha asociado a una peor clasificación NYHA y riesgo de muerte.⁴⁵

Comorbilidades que complican el estado clínico de los pacientes con IC.

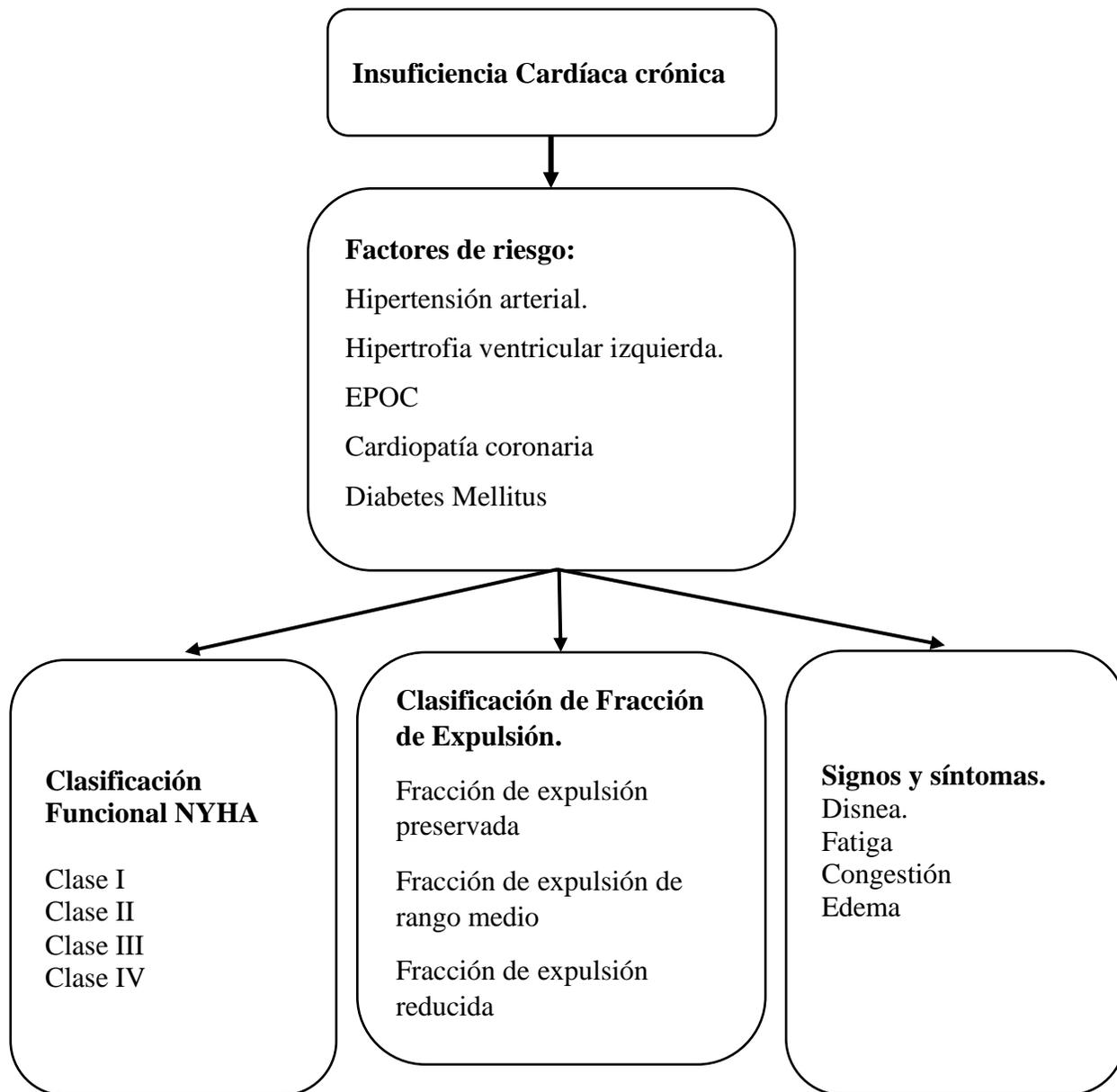
Pese a las complicaciones que pueden ocurrir con la IC por sí sola, bien merece la pena señalar que algunas enfermedades cardiometabólicas pueden preceder la aparición de esta y más aún, jugar un papel importante al presentarse como una comorbilidad.

Se ha señalado que la diabetes mellitus tipo 2 (DM), la hipertensión arterial (HTA), entre otras patologías suelen acompañarse de diversos mecanismos que promueven alteraciones metabólicas o funcionales que dan origen a la IC.

Se ha descrito que la presencia de diabetes puede acelerar los procesos que dan origen a la enfermedad arterial coronaria crónica al incrementar la capa de ateroma en lumen arterial, reduciendo el flujo coronario y desarrollando isquemia cardíaca, asimismo se relaciona a alteraciones y disminución del calibre de pequeños vasos; la HTA por otra parte produce un balance inadecuado de aporte/demanda del flujo coronario debido a la hipertrofia ventricular izquierda, además, la HTA produce pérdida de miocitos que son remplazados por tejido conectivo que induce una sobrecarga de trabajo en los miocitos restantes, deteriorando la función ventricular, lo cual puede evolucionar a una IC descompensada.²⁸ Además, de acuerdo a estudios que preceden a este, se ha estimado que casi el 19% de pacientes con HTA confirmada y así mismo en pacientes con DM2 se observó que el 22,3% de estos tenían IC congestiva.^{46,47}

Asimismo, estos pacientes desarrollan alteraciones en su capacidad de oxigenación que acarrear limitaciones funcionales y en su capacidad de expulsar la sangre del corazón (figura 1).

Figura 1. Factores de riesgo para la Insuficiencia Cardíaca, clasificaciones y síntomas.



Como bien se ha descrito en diferentes documentos, la demografía del país ha ido y seguirá cambiando pasando de ser una población joven a una de adultos mayores, por lo que se espera un aumento en la prevalencia de estas dos entidades como principales problemas de salud pública y como componentes críticos de la carga de la atención de los sistemas de salud.²⁹ Por ello es necesario conocer los estudios pronósticos respecto a la IC como patología secundaria a EPOC.

Relación Tabaco – Pulmón – Corazón.

El consumo de tabaco sin duda alguna se han incrementado con el paso de los años no tan sólo en México sino también en todo el mundo en consumidores de sexo masculino y más aún en el sexo femenino, lo cual ha disminuído las diferencias de riesgos para morir por ser hombre cuando se les compara con población que no consume tabaco.⁴⁸

Por otro lado, una de las consecuencias que ocurren por este hábito es la EPOC, la cual se ha observado que en las mujeres que sufren esta enfermedad tienen una clasificación GOLD II-III.³⁸

Como se señala más adelante el tabaquismo provoca una cascada de reacciones inflamatorias que pueden acarrear muchas complicaciones progresivas y multisistémicas asociadas a la nicotina.

Entre las diferentes sustancias de tipo irritantes, inflamatorios como óxido nítrico, amonio, acroleína nitrosaminas, aldehídos, alquitranes y cresoles, entre otros como los radicales libres de los cuales se pueden encontrar por billones en

tan solo 1 ml de humo, por lo cual son capaces de alcanzar estructuras tan pequeñas como los alveolos además de la circulación albeolo-capilar entre otros efectos derivados del consumo se encuentra la elevación de las cifras tensionales en un periodo de 15 minutos y a los 20 minutos la agregación plaquetaria.^{48,49}

Pronóstico de Insuficiencia cardíaca secundaria a Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Los pacientes con EPOC tienen un riesgo elevado de desarrollar insuficiencia cardíaca. De hecho, el 50% de estos pacientes mueren por causas cardiovasculares, más que por insuficiencia respiratoria.⁵⁰

Se ha mencionado que esta comorbilidad ha mostrado una aparente relación no lineal entre la edad y la frecuencia de ocurrencia de la IC en pacientes con EPOC.^{1, 51-53}

La prevalencia de IC tiende a ser mayor en pacientes con EPOC, respecto a la población con problemas puramente cardiovasculares de acuerdo con el *estudio de salud cardiovascular* (20% vs 13% respectivamente; $p= 0.001$)⁵⁴. Mientras que en Estados Unidos oscila entre el 11 - 52%, y de 9 a 41% en pacientes de países europeos,⁵⁵⁻⁵⁸ como en España donde la prevalencia ha sido estimada entre 9% y 33%.⁵⁹

Hipertensión pulmonar y falla cardiaca derecha en pacientes con EPOC.

El primer consenso de expertos en Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) fue realizado en Evian Francia 1998 hasta el último en Niza 2013 donde la HAP ha sido definida como el aumento de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) \geq 25mmHg. Aunque el pronóstico de la HAP depende del origen de ésta, y por ello se actualizaron 5 categorías durante el V consenso en Niza: **1)** Enfermedad venosa pulmonar obstructiva, **2)** HAP por enfermedad cardíaca izquierda, **3)** HAP por enfermedad pulmonar y/o hipoxia **4)** HAP por tromboembolismo pulmonar crónico, **5)** HAP por mecanismo incierto o multifactorial, donde la clasificación 2 y 3 son las que se podrían asociar con el Cor Pulmonale.^{60,61}

El Cor Pulmonale se define como el deterioro estructural y funcional del ventrículo derecho secundario: **1)** causas crónicas como la HAP, desde el punto de vista hemodinámico se define como una presión en la arteria pulmonar media (PAPm) mayor de 20 mmHg en un grado leve a moderada que se traduce en el daño a la estructura y función de los pulmones, resultado de la EPOC que es el mecanismo patológico subyacente para la hipertrofia ventricular derecha como se observa en la figura 1, y **2)** por causas agudas como tromboembolismo, y en ocasiones que no son pocas, ocurre por eventos de agudización, este Cor Pulmonale se asocia con aumento del riesgo de exacerbaciones y menor supervivencia.^{62,63}

Con un aumento en la poscarga, la presión sistólica del Ventrículo Derecho (VD) aumenta para mantener el gradiente circulatorio. En un punto crítico, un aumento adicional de la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular produce dilatación significativa del VD aumentando la presión diastólica final e insuficiencia circulatoria del VD.⁶³

Estudios pronósticos en pacientes de IC secundaria a EPOC han señalado la importancia en la atención de los mismos ya que tienen mayores riesgos para hospitalización, reingreso hospitalario y muerte en comparación con los pacientes que desarrollan IC o EPOC por separado.³⁷

De acuerdo al estudio transversal SUSPIRUM de Griffo y Cols. se evaluó a pacientes de IC, EPOC y EPOC + IC donde se observó que la IC crónica como una comorbilidad de la EPOC ocurría en 11.9%, IC_{95%} (8.8 – 16.6) mientras que la EPOC como una comorbilidad de la IC en 31.5%, IC_{95%} (26.8 – 36.4) y dentro del análisis de regresión se observaron las características que presentaban estos pacientes, la edad fue mayor en aquellos con IC+EPOC vs IC (72.3 ± 10.3 vs 63.7 ± 12.2 , $p= 0.0001$) respecto al sexo, se señaló que fueron más las mujeres que presentaban comorbilidad comparada con aquellas que solo presentaron EPOC ($p= 0.04$), así como mayor prevalencia de hipertensión cuando se les comparó con pacientes de solo IC o EPOC ($p= 0.0007$), y dentro de los predictores de EPOC para pacientes de IC se encontraron la edad OR 1.151, IC_{95%}(1.043–1.276, $p= 0.006$) y el tabaquismo (OR 3.107, IC_{95%} (1.642–5.878, $p= 0.0005$), mientras que para la predicción de IC en pacientes de EPOC fueron la edad OR 1.30, IC_{95%} (1.069 – 1.609, $p= 0.01$), obesidad OR 2.15, IC_{95%}(1.102 – 4.218, $p= 0.02$), hipertensión OR

2.06, IC_{95%}(1.038 – 4.092, p= 0.038) y sedentarismo OR 2.63, IC_{95%}(1.402 – 5.059, p= 0.002), de estos, el único que pudo ajustarse a un modelo multivariado fue este último OR 2.84, IC_{95%} (1.376 – 5.754, p= 0.004) ⁶⁴.

García – Rodríguez y cols., en una cohorte prospectiva con 1627 pacientes con diagnóstico primario de EPOC, encontraron que 153 pacientes desarrollaron IC, de los cuales el 22.9% fueron hospitalizados y el 8.5% murió, la EPOC se asoció a IC con un RR ajustado por edad y sexo: 2.94, IC_{95%} (2.46 - 3.51), para hospitalización después de un episodio de IC RR 2.81, IC_{95%} (1.94 – 4.07) y muerte RR: 2.48, IC_{95%} (1.36 – 4.54).⁶⁵ Por su parte Boudestein y Cols., señalaron que la mortalidad fue significativamente mayor en pacientes de EPOC con IC comparado con aquellos con sólo IC 25.6% vs 12.1%, (p= 0.002), de los cuales el 36.7% murieron por causas cardiovasculares comparado con el 26.7% que fueron por causas respiratorias. Además, los HR crudos y ajustados para las admisiones hospitalarias relacionadas EPOC con IC fueron el mismo en ambas HR=1.4, IC_{95%} (0.9 – 2.4) y HR= 1.4, IC_{95%} (0.8 – 2.3), ambas p ≤0.05, respectivamente. Para mortalidad se observaron los HR de 2.5, IC_{95%} (1.5 - 4.2); p ≤0.001 y 2.1, IC_{95%} (1.2 - 3.6); p= 0.01 respectivamente⁵⁰.

Algunos otros estudios midieron la prevalencia de EPOC en pacientes con IC congestiva evaluando el impacto en la supervivencia y en los resultados clínicos no fatales, con 1027 pacientes tratados y hospitalizados por IC crónica, clasificados por la Clasificación Internacional de enfermedades en su novena edición (por sus siglas en inglés ICD-9 CM). Del total de los pacientes, 241 tuvieron IC crónica y EPOC, de los cuales 44 murieron, OR de 1.5, IC_{95%} (1.00 – 2.26, p=0.05), con el tiempo de estancia hospitalaria promedio de 9 días, los HR crudos y ajustados para predecir

eventos de mortalidad después del alta hospitalaria fueron: HR de 1.46, IC_{95%} (1.12 – 1.92, p= 0.005) y 1.42, IC_{95%} (1.09 – 1.86, p= 0.010), respectivamente. El HR para reingreso hospitalario fue de 1.35, IC_{95%} (1.00 – 1.82); p= 0.05. Se observó una probabilidad aumentada para la mortalidad en pacientes de IC – EPOC, HR de 1.42, IC_{95%} (1.09 – 1.86, p= 0.01).²⁹ Se observó que de los pacientes con IC readmitidos 65.1% tenían comorbilidades como enfermedad pulmonar crónica (40.6%) e **insuficiencia renal / desequilibrio electrolítico (62.9%)** las cuales fueron más frecuentes. Entre las variables predictoras significativas para el aumento de reingresos durante 30 días se encontró la **insuficiencia renal / desequilibrio electrolítico OR=1.12, IC_{95%} (1.10 - 1.15); p= 0.001.** ⁶⁶

Al observar los HR, OR y porcentajes tanto de hospitalización y mortalidad (en pacientes con la comorbilidad) y la alta prevalencia del desequilibrio electrolítico es importante (más de la mitad, 62.9%), conocer mediante los índices y variables que se obtienen de la bioimpedancia a múltiples frecuencias eléctricas, así como vectorial (R/T, Xc/T y °F) que estiman y/o cuantifican las cifras de agua corporal total e intracelular en sujetos sanos o con patologías.

Composición hídrica del cuerpo humano.

Agua corporal total.

El organismo está compuesto por varios bioelementos como músculos, huesos, tejido adiposo y agua corporal total, esta última varía dependiendo de la edad, el sexo, y masa muscular; en un sujeto adulto el 50 - 60% del peso corresponde a fluidos.⁶⁷

El agua corporal total (ACT) se distribuye de la siguiente manera:

- 2/3 en el agua intracelular (AIC)
- 1/3 en el agua extracelular (AEC) y de ésta, 1/4 es intravascular y 3/4 intersticial

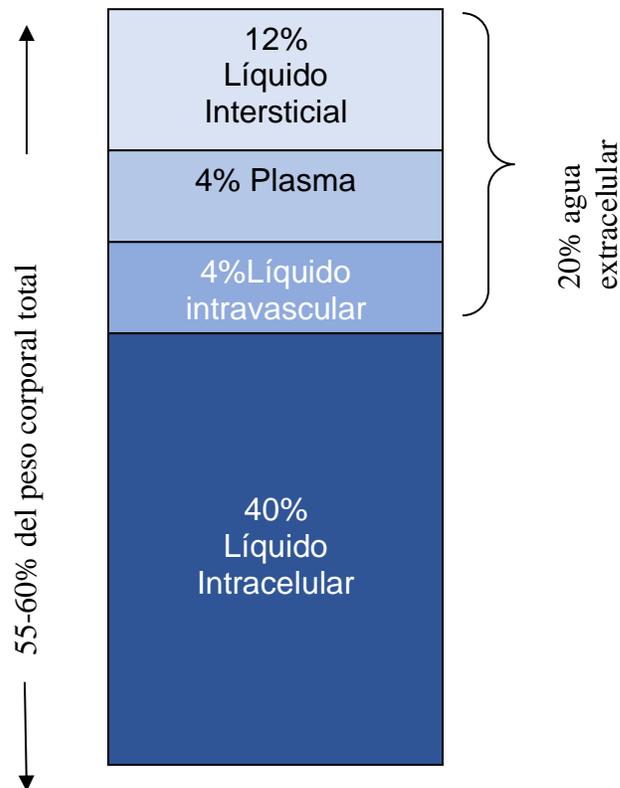
El ACT se puede estimar a partir de la masa libre de grasa (MLG) asumiendo que ésta tiene un grado de hidratación constante de 73.2% en sujetos saludables.⁶⁸

La mayoría del líquido corporal se encuentra alojado en el espacio intracelular y la podemos encontrar en la Masa Celular Corporal (MCC).

Se ha observado que los cambios en el AIC son proporcionales a los que ocurren en la MCC, ya que, un incremento en el AIC se traduce en anabolismo y una disminución catabolismo.⁶⁷

Por su parte el AEC se ubica fuera de la célula, forma parte de la masa extracelular, y se divide en líquido intersticial (comprendido entre las membranas celulares, por un lado, paredes arteriales, venas y capilares por el otro), y líquido intravascular contenido dentro del sistema circulatorio, así como en secreciones digestivas, humor acuoso, tejido conectivo denso y en hueso, el AEC contiene iones de sodio, cloro y bicarbonato, además transporta nutrientes a las células.⁶⁷

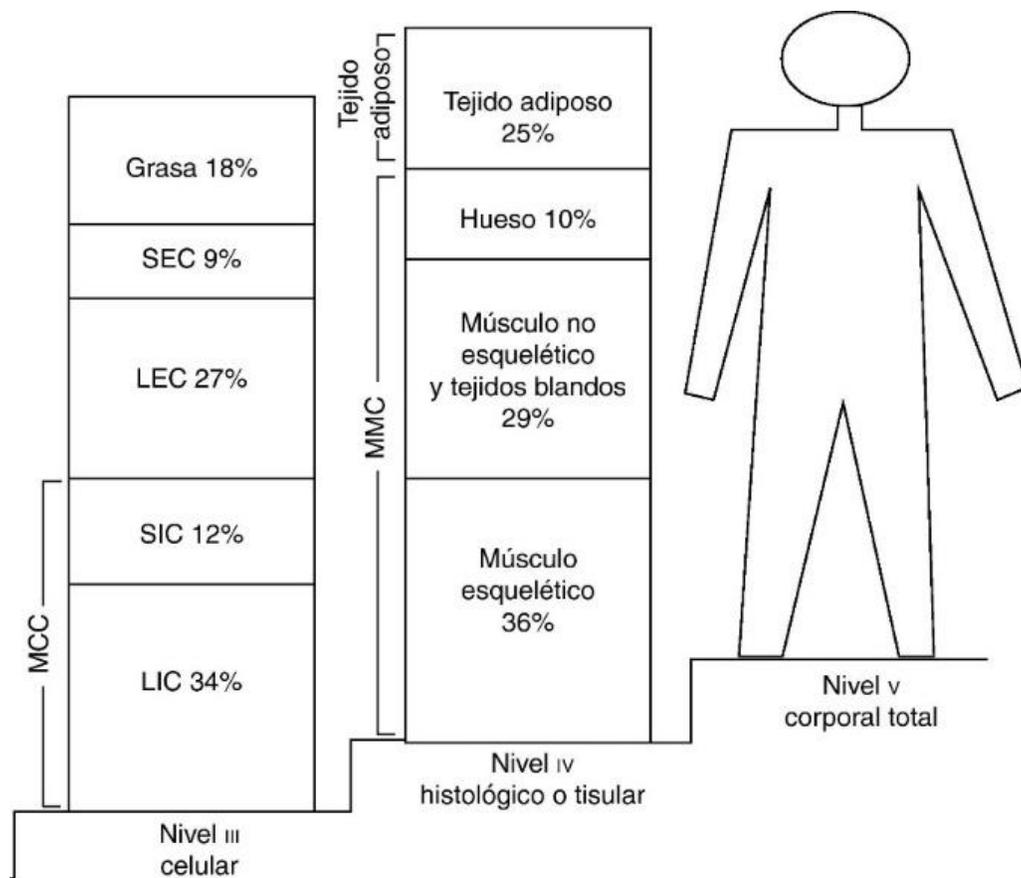
Figura 2 Distribución de líquidos por compartimentos.⁶⁷



La proporción de los fluidos corporales varía entre individuos, principalmente por la composición corporal mientras que la cantidad de agua en la masa libre de grasa es constante en los mamíferos alrededor de 73.2%, el tejido adiposo contiene 10% de agua. La edad, el sexo y la actividad física, influyen directamente sobre la masa grasa que a su vez modifica la cantidad de ACT, por lo que las mujeres y las personas mayores tienen menor cantidad de ACT, debido a que su proporción de masa grasa es mayor, comparado con los atletas que tienen mayor cantidad masa muscular y ACT.^{67,69,70}

El siguiente modelo profundiza la información previa acerca de la composición corporal tomando en cuenta que la materia líquida, sólida y adiposa se reparte a nivel celular e histológico; donde a nivel celular encontramos que la MCC está compuesta por el AIC (34%) y los sólidos intracelulares (12%), por otro lado, se encuentra el AEC (27%), los sólidos extracelulares (9%) y la grasa (18%) como se observa en la figura 3.

Figura 3. Modelo multicompartmental⁷¹



MCC= Masa Celular Corporal, SEC=Solidos Extracelulares, LEC= Líquidos Extracelulares, SIC= Solidos Intracelulares, LIC= Líquido Intracelular, Masa Muscular Corporal

Alteraciones del estado hídrico.

Síndrome Cardio-Renal.

Además la disfunción cardio-renal, la cual se acentúa en agudizaciones cardíacas con una elevación de la creatinina sérica en cantidades mayores de 0.3 a 0.5 mg/dL. Esta comorbilidad tiene una prevalencia entre el 20 y 57% en este tipo de pacientes.

Estas alteraciones fisiopatológicas que son adaptativas al inicio, comprometen posteriormente la función cardíaca posteriormente al aumentar el volumen de la postcarga por mecanismos que se detallan en los siguientes párrafos. Resultado de ello ocurre una disminución del inotropismo con reducción del flujo arterial y a su vez la presión arterial en la aorta. Como respuesta el sistema nervioso simpático se activa, aumentando la precarga por acción de los receptores beta adrenérgicos y la postcarga con los alfa adrenérgicos mediante el aumento de las resistencias periféricas, aumentando el gasto cardíaco, frecuencia cardíaca y contractibilidad miocárdica, sin embargo, aumenta el trabajo cardíaco y consumo de oxígeno⁷²

La sobrecarga de líquidos es un signo esencial en la IC y está presente en la mayoría de estos pacientes, como resultado de una serie de mecanismos vasculares, de intercambio gaseoso,^{73,74} neurohumorales e inflamatorios que promueven la reabsorción de sodio y agua a nivel renal, alterando la proporción y localización de los fluidos extracelulares cuyo exceso aumenta el volumen intravascular, así mismo se ha señalado que el equilibrio hídrico se ha relacionado con la viscosidad de la sangre y funcionamiento de arterias, lo cual se asocia a un

aumento de las cifras tensionales y un pronóstico de eventos cardiovasculares.⁷⁵

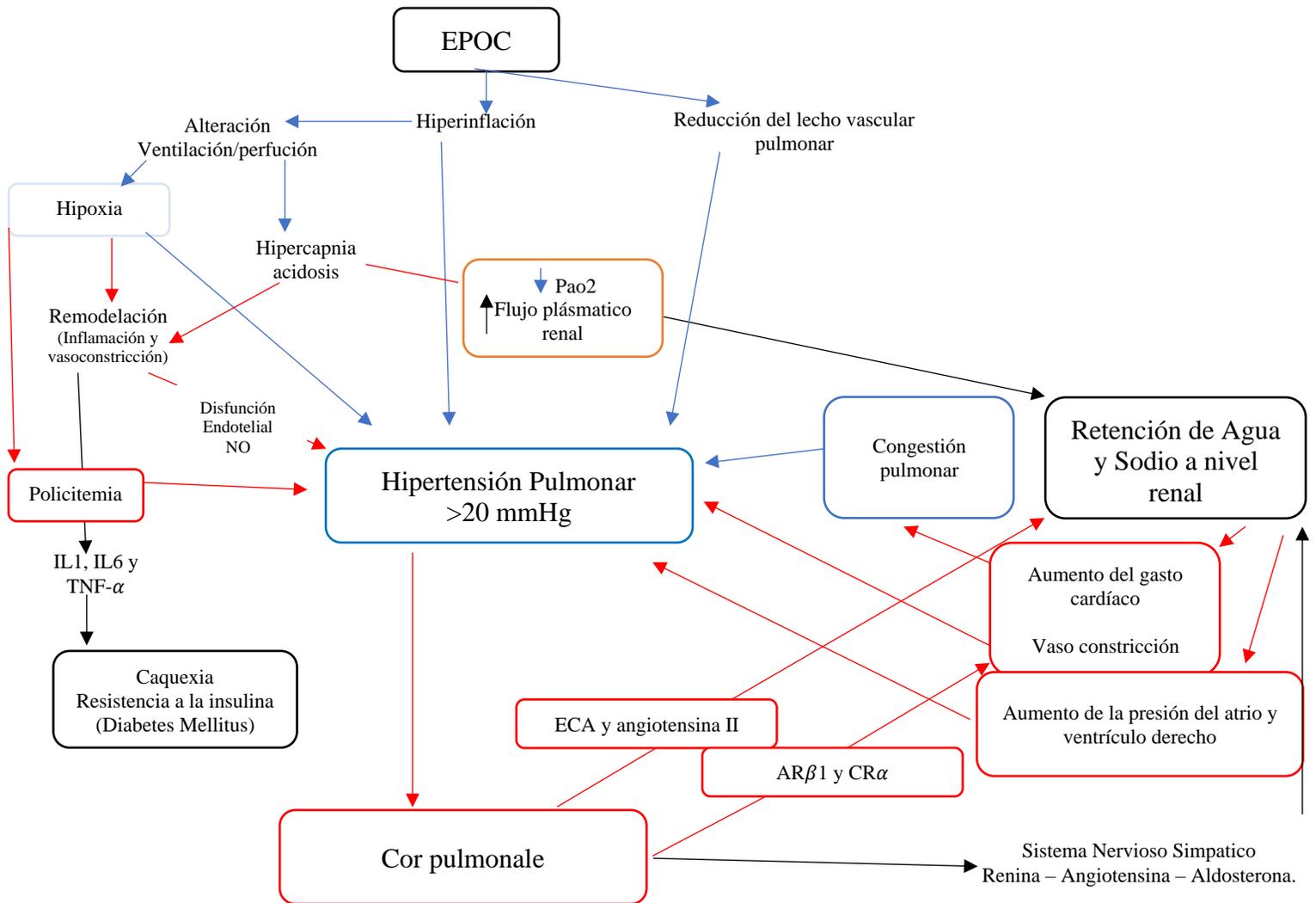
Dichos mecanismos junto con las fuerzas anormales de Starling, como el aumento de la presión capilar venosa y la disminución de la presión oncótica del plasma, provocan extravasación del AIC y la acumulación del AEC⁷⁶, la gravedad y distribución a nivel orgánico suele ser heterogénea, causando síntomas incapacitantes y disminuyendo la supervivencia.^{77,78} Por ello, la congestión clínica tiene un papel clave en el diagnóstico, pronóstico y en las terapias de pacientes con IC.

En la IC crónica, la congestión puede persistir, incidiendo en reingresos hospitalarios y muerte. Los signos y síntomas asociados con la acumulación de líquido como el edema en extremidades inferiores son el parámetro clínico más preciso para una evaluación reproducible de la congestión periférica, tal como ocurre en aproximadamente el 60% de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada (ICAD) y en el 20% con IC crónica⁷⁹. Sin embargo, no es infrecuente la acumulación de líquido de manera periférica.

En la EPOC, la retención de líquidos y la hiponatremia son características de los estadios avanzados de la patología, y el inicio de la sobrecarga como factor de mal pronóstico. Durante años, la patogénesis de una sobrecarga de líquidos en pacientes de EPOC se atribuyó a la IC, a la hipertensión pulmonar, pero la evidencia de que el gasto cardíaco es a menudo adecuado para las demandas metabólicas sugiere, que la patogénesis del edema en estos pacientes está correlacionada con el deterioro del intercambio gaseoso. La regulación de la concentración de CO² en el AEC y en los riñones determina la concentración de hidrógeno.⁷⁴ El deterioro del

intercambio gaseoso induce anormalidades hormonales en los pacientes secretando renina (Rn), angiotensina II (AnII), aldosterona (Ald), péptido natriurético auricular (ANP), vasopresina (ADH) y factores endoteliales, los cuales son algunos de los factores involucrados. La respuesta sistémica a la **hipercapnia** producida por dicho deterioro tiene el efecto de reducir el flujo sanguíneo renal y como resultado aumenta la retención de agua y sodio.⁷³

Fisiopatología de la EPOC – HAP – IC crónica (Cor Pulmonale).



ECA= Enzima convertidora de angiotensina, AR β 1= Adrenoreceptor beta 1; CR α = Catecolaminas receptoras alfa; NO= Oxido n3trico; IL1= interleucina 1; IL6= Interleucina 6; TNF α =Factor de necrosis tumoral alfa

Por ello, uno de los métodos más utilizados en décadas recientes por su precisión, aplicación, rapidez y seguridad en la valoración del líquido corporal es la impedancia bioeléctrica (IBE), la cual mide la conductividad eléctrica tisular. Posee una buena reproducibilidad y se ha implementado tanto en la práctica clínica como en el campo de la investigación científica.^{80, 81}

Estudios de validación compararon la IBE con varios métodos utilizados para evaluar la composición hídrica, tales como: espectrometría de masa por relación isotópica, espectroscopia infraroja y marcadores específicos de dilución señalando que existe una relación cercana entre los valores de la IBE y las técnicas de referencia para la predicción del ACT, con un rango de R^2 que varían de 0.92 a 0.996 y un error mínimo de predicción de ACT 230g⁸², y respecto a otros de composición corporal como: peso hidrostático, conductividad eléctrica corporal, análisis de activación de neutrones, absorciometría dual de rayos X (DEXA) y antropometría, se han encontrado coeficientes de correlación desde 0.74 a 0.98.⁸⁰

El fundamento de la IBE se basa en la medición de una frecuencia eléctrica denominada impedancia (Z), que a su vez se compone de dos variables: la resistencia y la reactancia dadas por una frecuencia estándar de 50 kHz o múltiples frecuencias eléctricas más altas. La resistencia (R) **es la fuerza con la que se opone un fluido a una corriente** a través de los espacios intra y extracelulares, mientras que la reactancia (Xc) está **determinada** por las propiedades de las estructuras o tejidos y por la capacidad de acumulación temporal de estas cargas eléctricas, además proporciona una medición indirecta del volumen intracelular de

la masa celular corporal, por lo tanto, la cantidad de grasa corporal no afecta a dicha X_c . Por otra parte al arco tangente producido por la R y X_c estandarizadas por talla se llama ángulo de fase ($^\circ F$), dónde la R/T es inversamente proporcional al contenido de líquidos corporales y minerales que se encuentran en ellos, mientras que la X_c/T mide de manera indirecta la integridad de la membrana celular.^{80, 83}

Es de gran utilidad en la detección de sobrecarga del volumen del ACT, así como para las mediciones del volumen de AEC y AIC que suelen ser indicadores que se encuentran alterados en múltiples patologías.⁶⁷ El conocimiento de la cantidad ACT que presentan los pacientes es de utilidad clínica en el control de la terapia con diuréticos.^{84,85}

Además de lo anterior, podemos encontrar diferentes tipos de IBE como la **monofrecuencia** en la cual se emplean corrientes alternas a frecuencias de 50 Khz, con dos electrodos colocados en la mano y dos en el pie lo que posibilita la estimación de los líquidos corporales así como la masa grasa y MLG con una alta precisión.

Con esta frecuencia (50 kHz), el índice de impedancia (II) que proporciona es directamente proporcional al ACT, pero no permite determinar el AIC y el AEC. La IBE monofrecuencia se limita al uso en sujetos sanos ya que al utilizarse en sujetos con alteraciones hidricas, se malinterpretaría a que es un sujeto con mayor cantidad con de MLG.⁶³

A diferencia del anterior, el método multifrecuencia emplea frecuencias por debajo y por arriba de los 50 kHz lo cual es permite estimar el AEC y AIC; estudios

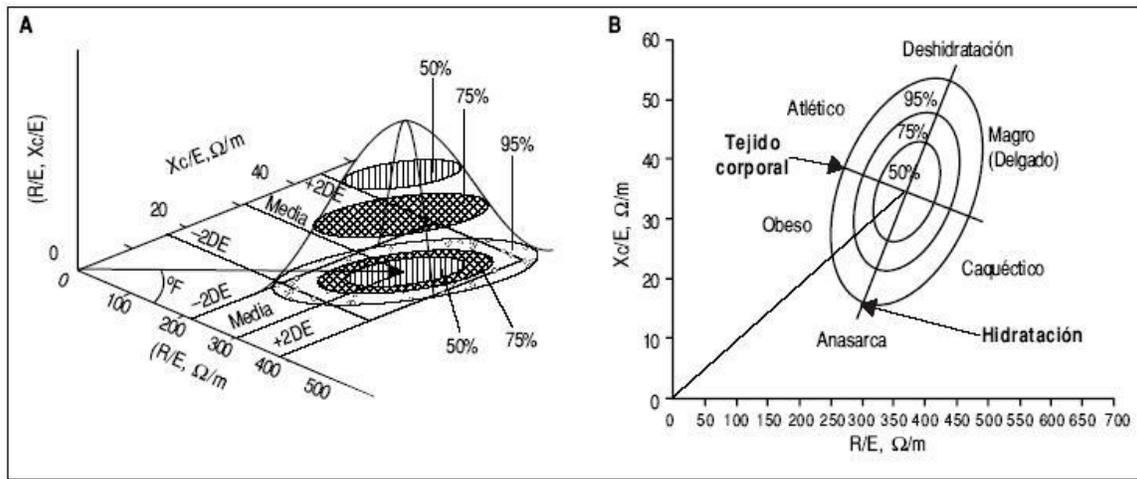
previos han descrito que los dispositivos de múltiples frecuencias tienen una mejor precisión y menor sesgo comparado con los monofrecuencia. ⁸⁶

En cuanto al método de evaluación segmentario, permite evaluar la cantidad de líquidos a nivel de extremidades superiores, inferiores y el segmento central (tronco, tórax y abdomen) el cual representa aproximadamente hasta el 50% del peso corporal total. Esto puede ofrecer mayores datos de importancia en la estimación y análisis del cuerpo entero. ⁸⁰

La IBE segmentaria centra su utilidad en la estimación de los líquidos en la amplia topografía del cuerpo humano (extremidades y cavidades torácicas o/ abdominales) durante un proceso patológico o quirúrgico en los cuales es importante para conocer la evolución o para la predicción de eventos de mal pronóstico. ⁸⁶

En la Bioimpedancia Eléctrica por Análisis de Vectores (BIVA) las variables R y Xc obtenidas, son componentes del vector de impedancia Z, el método vectorial no necesita asumir ningún modelo de composición corporal o de hidratación debido a que éste es independientemente del peso corporal y el cual ha sido validado en pacientes con hemodiálisis, cuya alteración en el estado hídrico es similar a la que sufren los pacientes con IC. El método de análisis vectorial, denominado análisis de resistencia – reactancia (gráfica RXc), determina el estado de hidratación mediante una escala de percentiles en cualquier condición clínica, confrontando el vector de impedancia medido en un individuo con el intervalo de referencia de la población normal, descrito mediante elipses de tolerancia (percentiles de 50%, 75% y 95%) específicas por sexo y etnia, la relación entre R/T y Xc/T determina la forma de las distribuciones, valores e intervalos de confianza de las elipses. ^{87,88}

Figura 5. Sectores del análisis por BIVA.⁸⁰



En la figura 5, se presentan dos imágenes A y B, donde la imagen A muestra como está compuesta la gráfica del BIVA o RXc , donde los intervalos bivariados de referencia en un sujeto sano se asemeja a la campana de Gauss en el que se considera una media ± 2 desviaciones estándar a partir de dos variables estandarizadas por la estatura (Xc/T y R/T), las cuales se representan como las elipses de tolerancia que son específicas por sexo. Por lo que en la práctica clínica, sí el valor del vector se encuentra dentro de la elipse al 95% se considera fuera del rango de normalidad, mientras que si cae dentro del rango de 50 y/o 75% estará en normalidad. Por otro lado, la figura B presenta la interpretación cualitativa de la composición corporal obtenida por los vectores de impedancia mediante los dos principales ejes (tejido corporal e hidratación).

Las fluctuaciones de la hidratación sin alteraciones de la estructura de los tejidos se asocian a un acortamiento del vector en el eje de hidratación que se

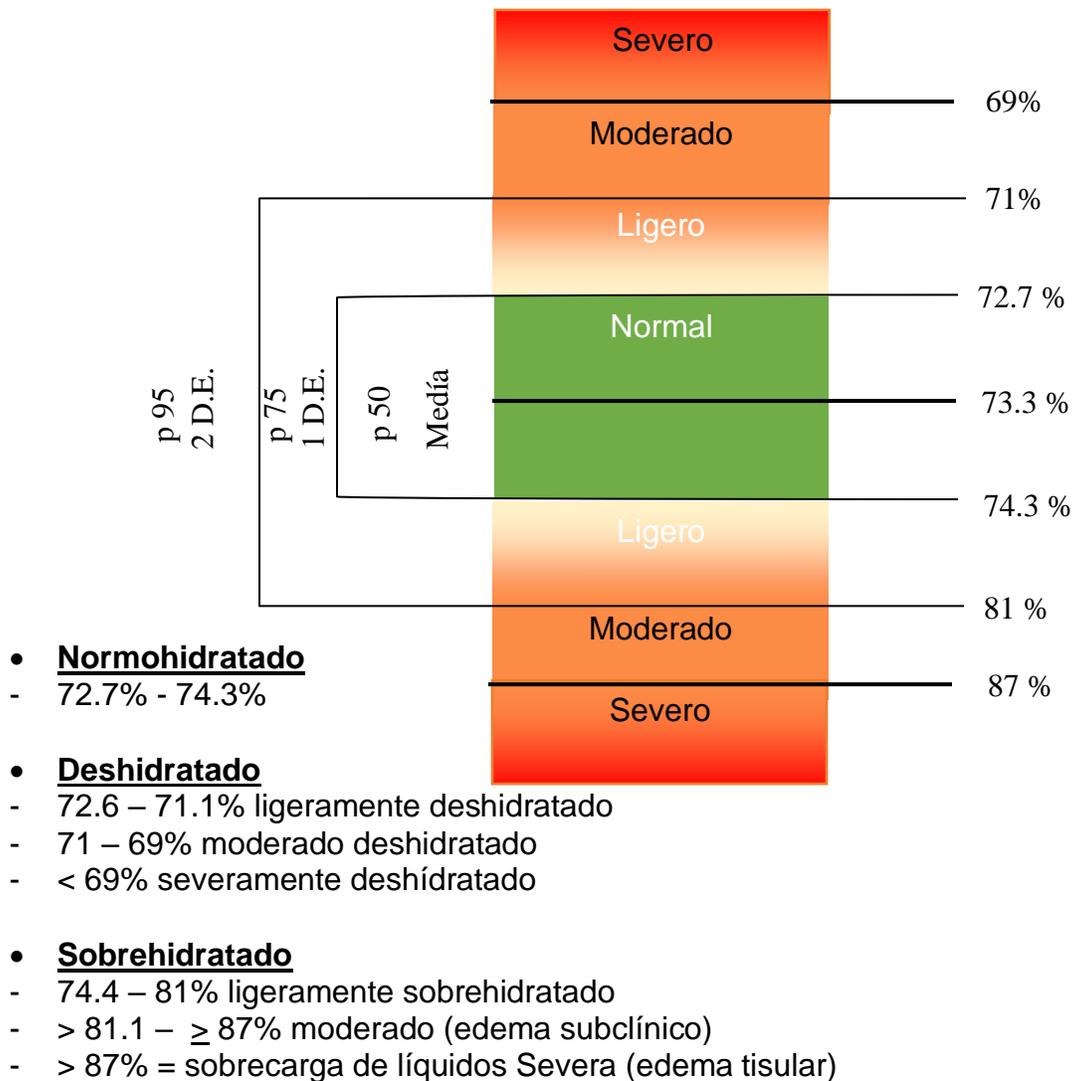
traduce en sobrehidratación o un alargamiento del mismo a la deshidratación respecto las elipses de tolerancia. Se ha identificado como punto de corte para edema en el adulto a partir del polo inferior de la elipse de tolerancia al 75%, por lo tanto, el análisis vectorial puede identificar la sobrecarga subclínica (antes de la aparición de un edema) en el paciente que está acumulando líquidos^{89,87}

Además, tanto la BIVA y la IBE a múltiples frecuencias nos permiten realizar un diagnóstico diferencial indirecto de la IC combinando estas técnicas, ya que la BIVA nos permite conocer si existe sobrecarga de líquidos, pero, no indica en donde se está acumulando, por lo que al utilizar el método a múltiples frecuencias por segmento corporal podemos diferenciar si la acumulación es en el tronco, tórax y abdomen. Para esto, se utiliza el índice de impedancia con los valores obtenidos a 200 y 5 kHz, dividiéndose entre sí y obteniendo un cociente, que es conocido como Índice de impedancia, el cual cuenta con valores de normalidad < 0.800 , con esto se puede realizar un diagnóstico diferencial indirecto de la IC de acuerdo a los siguientes criterios: a) si la congestión es a nivel abdominal se puede inferir que se trata de una IC derecha, b) si es a nivel tórax se considerará IC izquierda y c) si es en tronco se puede tomar como una IC mixta.⁹⁰

Otra variable importante es el $^{\circ}F$, el cual posee una alta predicción de deterioro clínico y, la mortalidad en diferentes enfermedades. Diversos autores señalan que el ángulo de fase, es un indicador de la salud celular, los valores más altos de este se asocian a mayor cantidad de células, integridad de la membrana celular y mejor función. En sujetos sanos, el $^{\circ}F$ suele oscilar entre 5° y 7° , pero se pueden alcanzar valores superiores a 9.5° en atletas.⁹¹

Respecto al °F en pacientes con IC congestiva, se ha señalado que existe una relación linear entre la clasificación funcional NYHA y el °F.⁹⁰

Figura 6 Representación gráfica del estado de hidratación en la escala visual por BIVA.⁹²



A pesar de que la BIVA multifrecuencia no proporciona directamente la cantidad de AIC, AEC y ACT, algunos autores han propuesto una escala visual a partir de la correlación de la gráfica RXc y la hidratación de los tejidos magros que en sujetos sanos con valores de 73.3% como se muestra en la figura 6.⁹³

Redistribución vs acumulación de líquidos en Insuficiencia Cardíaca y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Anteriormente se pensaba que la sobrecarga de líquidos era el resultado de un incremento en la ingesta de líquidos, sal o la falta de adherencia terapéutica, sin embargo, revisiones sistemáticas, señalaron ligeros cambios corporales antes o durante un evento de IC aguda, lo que sugiere que **la sobrecarga de líquidos es causada por otros mecanismos como la redistribución de los líquidos** que se ha mencionado anteriormente.⁹⁴

Algunos estudios recientes soportan que la acumulación de líquidos juega un papel fundamental en muchos pacientes tanto de EPOC como con IC. Verwey y Cols.,⁹⁵ demostraron que pacientes con IC crónica monitoreados mediante mediciones invasivas y no invasivas tienen un peor pronóstico que los pacientes con IC aguda, por aumento de la presión pulmonar días o semanas antes de observar una ganancia de peso cercana a los 2 kg, este fenómeno también fue observado por Lewin y Cols.,⁴⁵ con cantidades de peso similares (≥ 2 kg), sin embargo, no hubo diferencias entre pacientes con IC crónica y aquellos que desarrollaron IC aguda. Se ha sugerido que los pacientes con IC aguda tienen recurrentemente sobrecarga regional de líquidos, como congestión pulmonar, abdominal o peribronquial, causada por redistribución y no necesariamente por acumulación de líquidos.⁹⁴

Se ha descrito que la disfunción cardíaca puede jugar un papel central en la IC aguda, es por ello que los corazones de estos pacientes tienen una reducción de la reserva contráctil y mayor rigidez vascular, lo que conlleva a una disminución del

funcionamiento cardíaco y mayor resistencia arterial⁹⁴. Debido a esto, el corazón no puede acomodar efectivamente un cambio en el balance hídrico impuesto tanto antes como después del aumento de la carga, lo que aumenta las presiones intracardíacas tras el retorno venoso. El líquido se acumula en algunos órganos periféricos y especialmente en los pulmones (venas y arterias) y abdomen, lo que provoca los síntomas de insuficiencia cardíaca aguda por sobrecarga de volumen.

Tanto las guías de la Asociación Americana de Cardiología y de la Asociación Europea de Cardiología (por sus siglas en inglés AHA y ESC) han sugerido el monitoreo diario del peso corporal, por los cambios en los líquidos corporales en periodos cortos caracterizados por una ganancia de peso de dos o más kilogramos de peso en tres días, lo que se ha asociado a un deterioro de la clase funcional o IC.^{40, 90}

Además, la sobrecarga en la EPOC, también puede ser debida a la redistribución del líquido corporal entre los espacios intracelular y extracelular. Esto de acuerdo a datos que muestran que el AEC incrementa en pacientes con EPOC. En particular, hay escasos datos sobre los cambios en el volumen extracelular (VEC) a lo largo del tiempo. Si bien es cierto que existe un exceso de volumen en estadios avanzados, no se sabe si el incremento del VEC se produce o no en etapas tempranas,⁷⁴ o solamente implica la redistribución de volumen, aún en pequeñas cantidades, atribuible a la hidráulica que predomine en ese momento en el paciente.

Algunos estudios han señalado que pacientes clasificados como deshidratados por juicio clínico han diferido al ser contrastados con la medición del monitor de composición corporal (BCM por sus siglas en inglés) que confirmó sólo el 36% de los casos, mientras que el 40 y el 24% estuvieron normohidratados y

sobrehidratados respectivamente. Además, los que se clasificaron como normohidratados por la clínica, 36.2% eran sobrehidratados y 5.6% era deshidratado por el método de BCM.⁹⁷

“El edema sólo se vuelve clínico cuando aparece un exceso de AEC.”⁹⁸

En este contexto, el análisis de la BIVA permite la valoración de la composición del organismo y la estimación del ACT, analizando la resistencia que ofrece el organismo al paso de una corriente eléctrica alterna.

El ACT estimada por BIVA se ha correlacionado con la presión venosa central, y ha demostrado su utilidad clínica en el diagnóstico diferencial de pacientes con valores limítrofes de BNP, proporcionando incluso información pronóstica sobre morbilidad y mortalidad a corto plazo. Al respecto, Núñez y Cols., señalaron que los estados de deshidratación, así como de sobrehidratación se asociaron, de forma significativa a un mayor riesgo de mortalidad y reingreso hospitalario por IC, especialmente entre los sobrehidratados, donde aumentó el riesgo para reingreso HR 1.06, IC_{95%} (1.03 – 1.1, p = 0.001) por cada incremento del 1% en la elipse del BIVA.⁷⁸

Existen estudios que han evaluado el °F del BIVA de cuerpo completo en pacientes con IC congestiva, Castillo y cols., donde observaron una asociación entre dicho valor y las clasificaciones funcionales (NYHA I-II: $5.7^{\circ} \pm 1.2$; NYHA III – IV: $4.9^{\circ} \pm 0.9$ para los hombres mientras que para las mujeres fue de $5.0^{\circ} \pm 0.7$ y $4.2^{\circ} \pm 1.2$; p = 0.04), además de esto, se observó que el índice de impedancia mayor a 0.800 se asoció a una sobrecarga de líquidos.⁹⁰ Asimismo, otros estudios han

correlacionado el tejido adiposo epicárdico con dicho ángulo y mismo tipo de pacientes (5.5° ; $p=0.01$) donde además con pruebas de curva ROC presenta un área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés) de 0.860, y en quienes a 5 años se observó 19.5% de muertes cardíacas.⁹⁹

Evaluación del edema en sujetos sanos, pacientes de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica e Insuficiencia Cardíaca.

Desde hace unas décadas se ha intentado comprender la composición del cuerpo humano respecto al agua corporal en un estado clínicamente sano y patológico, por lo que algunos autores mencionan cambios clínicamente significativos como el riesgo de morbilidad y mortalidad por causas cardiovasculares en sujetos sanos con un índice de impedancia de $R_\infty/R_0 = 0.680$ ⁹⁹, otro estudio realizado en pacientes con otras patologías mencionan como un cambio significativo una sobrecarga de ACT > 2.5L o del 15% de AEC.¹⁰⁰ Sergi y Cols., evaluaron el estado hídrico de sujetos sanos y con IC mediante la BIA, destacando que los sujetos con la condición clínica tuvieron mayor AEC en relación con el peso corporal ($29.4\% \pm 6.3$ vs $24.7\% \pm 2.7$, $p= 0.01$).¹⁰¹

Asimismo, Söderberg y Cols., demostraron que existía una correlación entre el ACT, AIC, AEC y peso corporal en sujetos con IC ($r= 0.9$; $p= 0.001$). Además, mencionaron que en su estudio casi la mitad de los enfermos (42%) tuvo edema en extremidades inferiores.¹⁰²

Otros estudios como el de Castillo y Cols., encontraron que los pacientes con

IC y deterioro de la clase funcional NYHA II – IV, tenían mayor cantidad de AEC (15% detectado por BIE) lo que incidió en el deterioro de la clase funcional NYHA, similar a los hallazgos de Cotter y Cols., que observaron un incremento del peso corporal cercano a los dos kilogramos, sugiriendo con ello que la sobrecarga del volumen ocurre en forma de congestión pulmonar a causa de una redistribución y no necesariamente por acumulación.^{96, 94} Contrario al hallazgo de Ronco y cols., en donde el AIC ($18.7 \pm 4.7L$), AEC ($17.3 \pm 4.0L$) e índice de impedancia de (1.0 ± 0.2), comparado con los que no tenían alteración de líquidos (0.9 ± 0.1); $p= NS$, no demostraron diferencias. Señalando la probabilidad de un error diagnóstico en sujetos sobrehidratados clasificándolos como normohidratados en 36.2%, de igual manera, otro estudio señaló la existencia de un mal diagnóstico en 33% de los sujetos edematizados, clasificándolos como obesos, ambos, mediante la clínica al contrastarlo con el método BIA.^{97,102}

Sin embargo, otros autores han buscado relaciones clínicas indirectas para diagnosticar sobrecarga de líquidos, como el estudio de Androne y Cols., que estudiaron el volumen sanguíneo de pacientes ambulatorios no edematosos con IC crónica, donde el incremento del volumen sanguíneo se asoció con un aumento de la presión capilar pulmonar ($p= 0.01$) y al riesgo de muerte. Remarcando que la presión arterial sistólica fue significativamente mayor en sujetos hipervolémicos que en normovolémicos o hipovolémicos (119 ± 2 vs 107 ± 2 mmHg; $p = 0.008$), asociando un aumento de 10 mmHg en la presión arterial sistólica con un mayor riesgo de hipervolemia, $OR= 2.64$, $IC_{95\%}$ (1.13 - 6.19, $p = 0.025$).

Sugiriendo que la hipervolemia no reconocida clínicamente en pacientes hipotensos con insuficiencia cardíaca congestiva y se asocia a peores resultados.¹⁰³

Tabla 3. Revisión sistemática

| Acrónimo | | Definiciones MeSH |
|-----------------|---------------------------------|---|
| P | Pacientes de EPOC con IC | Hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho del corazón causada por hipertensión pulmonar. Esta afección a menudo se asocia con enfermedades vasculares o parenquimatosas pulmonares, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica y embolismo pulmonar. |
| E | Desequilibrio Hídrico | Alteraciones en el equilibrio de agua-electrolitos. El balance de fluido en los compartimentos de flujo corporal; agua corporal total; volumen de sangre; espacio extracelular; espacio intracelular, mantenido por procesos en el cuerpo que regulan la ingesta y la excreción de agua y electrolitos, particularmente sodio y potasio. |
| O | Muerte | Cesación irreversible de todas las funciones corporales, manifestada por la ausencia de respiración espontánea y la pérdida total de las funciones cardiovasculares y cerebrales. |
| S | Cohorte prospectiva | Estudios en los que se identifican subconjuntos de una población definida. Estos grupos pueden o no estar expuestos a factores hipotéticos que influyen en la probabilidad de que se produzca una enfermedad particular u otro resultado. Las cohortes son poblaciones definidas que, como un todo, se siguen en un intento de determinar las características distintivas de los subgrupos. |

Estrategías de búsqueda

("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] AND "Heart Failure"[Mesh]) AND "Water-Electrolyte Balance"[Mesh]

("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) AND "Water-Electrolyte Balance"[Mesh]

("Heart Failure"[Mesh]) AND "Water-Electrolyte Balance"[Mesh] + filtro de estudio clínico

Estudios antecedentes.

Tabla 4. Evidencia desenlaces por cambios del estado hídrico

| Autor | Título | Objetivo | Metodología | Resultados |
|-------------------------------------|--|---|---|--|
| <p>De Blasio et al. 2019</p> | <p>Raw Bioelectrical Impedance Analysis Variables Are Independent Predictors of Early All-Cause Mortality in Patients With COPD</p> | <p>Evaluar si el índice de impedancia (250/5 kHz) y el O_2 tienen un valor pronóstico independiente en la supervivencia a dos años en pacientes con EPOC.</p> | <p>Diseño: Cohorte prospectiva. n= 210 pacientes de EPOC con estadios GOLD I – IV Instrumentos: Espirometría pos-broncodilatador, Bioimpedancia eléctrica a múltiples frecuencias.</p> | <p>13.8% murió al término del estudio. Edad: 72.4 ± 8.3 vs 68.9 ± 8.0; p= 0.028 GOLD: el 82.7% III-IV. IMC: 32.4%, (<21 kg/m²) vs 9.7% (>21 kg/m²), p= 0.001. Índice de impedancia ≥ 0.843, HR 5.58, IC_{95%} (1.60 – 19.4); p= 0.007 $\text{O}_2 < 4.1^\circ$, HR 9, IC_{95%} (2.06 – 39.0); p=0.004</p> |
| <p>Cuthbert et al. 2018</p> | <p>The impact of heart failure and chronic Obstructive pulmonary disease on mortality in patients presenting with breathlessness</p> | <p>Se investigó el impacto pronóstico de los diagnósticos de EPOC y / o insuficiencia cardíaca en pacientes que acuden a una clínica de atención secundaria con dificultad para respirar.</p> | <p>Diseño: Cohorte retrospectiva. Población: pacientes categorizados con IC, EPOC e IC con EPOC n= 4986</p> | <p>IC (n)= 1764, EPOC (n)= 585 IC + EPOC (n)= 1751. De estos últimos 10% presentó ICFeR. Edad: IC (71a \pm 12) EPOC (71a \pm 10) IC + EPOC (75a \pm 10); p= 0.001. Defunciones 1551.</p> |

| | | | | |
|-------------------------------|---|--|---|---|
| | | | | HR IC: 4.40, IC _{95%} (3.54–5.46); p= 0.001, HR EPOC: 1.84, IC _{95%} (1.40–2.43); p=0.001. HR IC+EPOC: 5.4, IC _{95%} (4.39–6.75); p= 0.001. HR ICFer de 1.28, IC _{95%} (1.12 - 1.46); p= 0.001 |
| Plachi et al. 2018 | Characteristics associated with mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)–heart failure coexistence | Investigar si las pruebas funcionales y las variables cardíacas / pulmonares obtenidas de la práctica clínica (índice de masa corporal, disnea, clase funcional, juicio clínico de la discapacidad para realizar una prueba de ejercicio y tasa de hospitalización previa) están relacionadas con la mortalidad en pacientes con superposición de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia cardíaca crónica (ICC). | Diseño: Cohorte Población: Pacientes ambulatorios con diagnóstico previo de EPOC y / o ICC. n= 550 Instrumentos: espirometría y ecocardiógrafo | De los cuales 301 Dx por espirometría y ecocardiografía. EPOC: 160 IC: 100 EPOC + IC: 41 Mortalidad: EPOC: 11% IC: 12% EPOC + IC: 17% p= 0.73 |
| Santarelli et al. 2017 | Usefulness of combining admission brain natriuretic peptide (BNP) plus hospital discharge | Investigar el poder pronóstico del estado de congestión detectado por BIVA en pacientes con IC aguda. | Diseño: Cohorte prospectiva Población: Pacientes con IC aguda n: 292 Instrumento: BIVA Seguimiento: 1. Antes del alta | Muertos vs vivos: R: 445 vs 503 Ohm/m; p= 0.01 Xc: 26.7 vs 37 Ohm/m; p=0.000 |

| | | | | |
|------------------------------|--|--|--|--|
| | bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in predicting 90 days cardiovascular mortality in patients with acute heart failure | | 2. 90 días después del alta. | curva ROC Índice de hidratación AUC: 0.715; IC_{95%} (0.65–0.76); p= 0.004 Xc AUC: 0.712; IC_{95%} (0.65–0.76); p=0.007 R AUC: 0.650; IC_{95%} (0.29–0.70); p= 0.0247 |
| Lyons et al. 2017 | Noninvasive Bioelectrical Impedance for predicting Clinical Outcomes in Outpatients With Heart Failure. | Evaluaron si un índice de impedancia elevado medido por BIVA es un predictor independiente para mortalidad en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica. | Diseño: Cohorte anidada Población: 359 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca Instrumento: BIVA multifrecuencia InBody 520 Scale índice de edema (>0.390) | NYHA II o III: 75% Índice de edema >0.390: 145 (40%) pacientes. Muertes: 23 Eventos en Pacientes con >0.390 vs <0.390 (15,9% vs 9,7%; P = 0,030), HR 1,90, IC 95% (1,05- 3,56) |
| De Blasio et al. 2016 | Evaluation of body composition in COPD patients using multifrequency bioelectrical impedance analysis | Evaluar si la BIE a múltiples frecuencias es una herramienta de utilidad en la evaluación del estado nutricional en pacientes con EPOC | Diseño: Cohorte prospectiva Población: Pacientes con EPOC n: 212 Instrumento: BIE multifrecuencia Índice de impedancia 5/250 | Índice de impedancia (5/250 kHz). EPOC vs sanos. Hombres: 124.1 ±4.9 vs 126.8 ±4.7; p=0.001 Mujeres: 122.3 ± 4.1 vs 126.0 ±3.5; p=0.001 Además los valores por debajo de la media del índice |

| | | | | |
|--------------------------|--|--|--|--|
| | | | | estuvieron asociados a menores cifras de fuerza de mano. Hombres: 25.7 kg \pm 5.7 vs 33 \pm 7.0kg; p=0.001, Mujeres: 16.1 \pm 3.3kg vs 22 \pm 4.9kg; p=0.001 |
| Nuñez et al. 2016 | Bioelectrical impedance vector analysis and clinical outcomes in patients with acute heart failure | Evaluar el efecto del estado de hidratación sobre alta hospitalaria, re-hospitalización o muerte por IC aguda. | Diseño: Cohorte prospectiva Población: Pacientes con IC n: 369 Instrumento: BIVA Clasificación: 1. Deshidratados 2. Normohidratados 3. Sobrehidratados | Muertes: 80 Deshidratación: HR 1.45, IC _{95%} (0.72 - 2.93) Sobrehidratados: HR 2.08; IC _{95%} (1.21 – 3.58); p:0.008 |
| Trejo et al. 2016 | Valor pronóstico del análisis del vector de bioimpedancia en pacientes ingresados por descompensación aguda de insuficiencia cardíaca: cohorte de validación | Evaluar el impacto pronóstico del análisis del vector de bioimpedancia (bioelectrical impedance vector analysis [BIVA]) en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca (IC). | Diseño: Cohorte prospectiva Población: Pacientes con IC aguda descompensada n: 105 Instrumento: BIVA Clasificación: 1. Deshidratados 2. Normohidratados 3. Sobrehidratados | Sobrehidratado + deshidratado. HR 2,6; IC _{95%} (1,05-6,44); p= 0.039 Independiente de la edad, presencia de fibrilación auricular y cifras de creatinina. |
| Alves et al. 2015 | Dynamic changes in bioelectrical impedance vector analysis and phase angle in acute decompensated heart failure | Evaluar si los cambios en el estado de hidratación (refleja la retención de líquidos) podría ser detectado por la impedancia eléctrica por análisis del vector de | Diseño: Cohorte prospectiva Población: Pacientes con IC aguda n: 57 Instrumento: BIVA Seguimiento | R= 250 \pm 72 a 302 \pm 59 Ohms/m; p= 0.001 Xc= 24 \pm 10 a 31 \pm 9 Ohms/m; p= 0.05 |

| | | | | |
|------------------------------|--|--|--|---|
| | | bioimpedancia (BIVA) y ángulo de fase durante y la hospitalización y después de la estabilización por IC aguda descompensada | <ol style="list-style-type: none"> 1. 36 horas de la admisión hospitalaria 2. Día del alta 3. 3 meses después del alta | °F= 5.3 ±1.6 a 6 ±1.6°; p= 0.007 |
| Sakaguchi et al. 2015 | Quantitative Assessment of Fluid Accumulation Using Bioelectrical Impedance Analysis in Patients with Acute Decompensated Heart Failure | Desarrollar y validar un método para cuantificar el grado de acumulación de líquidos en pacientes de IC aguda descompensada. | Diseño: Cohorte prospectiva Población: pacientes con IC aguda descompensada n: 130 Instrumento: BIA multifrecuencia Seguimiento 6 meses posteriores al alta | Reducción del peso corporal: 5.1±3.3 kg (59.8 ±16.2 kg - 54.7 ±14.6 kg). Correlación peso - AEC: r= 0.766; P<0.001 Eventos cardiacos después del alta: 37 de los cuales 35 se hospitalizaron por IC y 2 muertes subitas. AEC: HR= 5.28, IC _{95%} (2.210 -12.61); p=0.001 |
| Benedetta et al. 2014 | Usefulness of Combining Galectin-3 and BIVA Assessments in Predicting Short- and Long-Term Events in Patients Admitted for Acute Heart Failure | Evaluar el valor predictivo de la BIVA a corto y largo plazo en pacientes con IC en urgencias | Diseño: Cohorte prospectiva Población: Pacientes con IC aguda n: 205 Instrumento: BIVA | Muertos: 47 Xc: vivos vs muertos. 28.5 ±26.85 vs 17.07 ±1.28; p= 0.05 |

| | | | | |
|--|---|--|---|---|
| <p>Liu Min-Hui et al. 2012</p> | <p>Edema index established by a segmental multifrequency bioelectrical impedance analysis provides prognostic value in acute heart failure</p> | <p>Evaluar el índice de impedancia derivado de la bioimpedancia segmentaria multifrecuencia (SMBIA) para generar un punto de cohorte en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda.</p> | <p>Diseño: Cohorte prospectiva Población: Pacientes con IC aguda n: 112 Instrumento: Inbody 720 Clasificación: 1. >0.390 Sobrehidratados 2. <0.390 Normohidratados</p> | <p>A los 6 meses. Muertos: 3.6% Rehospitalizaciones: 15.2% Visitas a urgencias: 19.6%</p> <p>IE >0.390: predicción de hospitalización por IC OR= 4.14, IC_{95%} (1.05 – 15.28; p=0.04).</p> <p>Aumento de IE <0.390 en 0.1 incremento de riesgo de hospitalización OR= 1.42, IC_{95%} (1.37 – 1.46; p<0.001)</p> |
| <p>Doesch et al. 2010</p> | <p>Bioimpedance Analysis Parameters and Epicardial Adipose Tissue Assessed by cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Heart Failure C</p> | <p>Investigar la asociación entre los parámetros BIA y el tejido adiposo epicárdico (EAT) evaluados por resonancia magnética cardíaca (RMC) en pacientes con IC congestiva</p> | <p>Diseño: Cohorte Prospectiva. Población: pacientes con IC congestiva n: 41 pacientes y 16 controles Instrumento BIA y RMC</p> | <p>Muertes: 8 (eventos cardiovasculares) ^oF sanos vs IC crónica: 6.4 vs 5.5, p= 0.02.</p> <p>Tejido epicardico graso: 67g/m² vs 44g/m², p ≤0.000.</p> |
| <p>García Rodríguez et al. 2010</p> | <p>Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: A UK primary care study</p> | <p>Establecer la incidencia de cáncer de pulmón, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca en pacientes con EPOC en atención primaria del Reino Unido.</p> | <p>Diseño: Cohorte retrospectiva. Población: pacientes en edades de 40 a 89 con EPOC n= 808 513; control 16 546 EPOC-IC (n)= 1627</p> | <p>22.9% hospitalizados 8.5% murieron</p> <p>Muertes por causas cardiovasculares con ajuste por edad y sexo: RR 2.48, IC_{95%} (1.36 - 4.54).</p> |

De Blasio y Cols., llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectiva a dos años con el objetivo de evaluar el poder pronóstico del índice de impedancia y el $^{\circ}F$. Estudiaron a 210 pacientes de EPOC en estadios del I – IV, los cuales fueron reclutados de la semana 4 – 6 del protocolo de rehabilitación pulmonar, con un promedio de 70.65 años de edad y con un valor menor a 0.70 de VEF1/CVF pos broncodilatador, a estos pacientes se les realizaron evaluaciones de composición corporal (IMC, masa libre de grasa, índice de impedancia y $^{\circ}F$), señalando en sus resultado que el 13.8% de la muestra había fallecido para el final del seguimiento, mostrando diferencias entre los pacientes que murieron y los supervivientes en la edad 72.84 ± 8.3 vs 68.9 ± 8 ; $p= 0.028$, con respecto al estadio GOLD, el 17.2% de los que murieron se encontraban en estadio I-II, mientras que el 82.7% en estadio III-IV; en cuanto a las variables de composición corporal, se reportaron más muertes en aquellos con un bajo peso, IMC y masa libre de grasa [59.3 ± 16.3 vs 68.5 ± 15.4 , $p=0.003$; (32.4%) < 21 kg/m² vs (9.7%) ≥ 21 kg/m², $p= 0.001$; 43.2 ± 9.2 kg vs 46.8 ± 8.5 kg, $p= 0.031$] respectivamente, por otro lado el índice de impedancia de **(250/5)** representó mejor el riesgo para morir con un punto de corte de ≥ 0.843 , **HR 5.58, p=0.007**. Respecto al $^{\circ}F$, el valor de corte fue de 4.1° , **HR 9; p=0.004**, Señalando que más allá de los factores de riesgo reconocidos para mortalidad en EPOC, los cambios en la composición corporal juegan papeles importantes en el pronóstico de estos pacientes, destacando el índice de impedancia que nos habla de una acumulación de los líquidos corporales, y asimismo, del ángulo de fase que se ha asociado a mayor cantidad de células, integridad de la membrana y función.³⁷

En 2016, De Blasio, un estudio de cohorte analítica de marzo de 2013 a noviembre de 2015 incluyendo 212 pacientes de EPOC, con el objetivo de evaluar si la IBE a múltiples frecuencias es una herramienta de utilidad en la evaluación del estado nutricional en pacientes con EPOC, en donde se evaluó el índice de impedancia, estimado mediante el cociente de la frecuencia a 5/250 kHz lo cual es diferente a los que se había reportado hasta la actualidad como 250/5 kHz. Posterior al análisis estadístico no mostraron diferencias en la edad ni en el IMC de los pacientes y los controles; sin embargo, en la variable de peso, se observó que los pacientes tuvieron menores valores tanto en hombres como en mujeres 71.4 ± 12.6 vs 75.3 ± 9.3 ; $p= 0.05$ y 62.7 ± 10.7 vs 68.0 ± 8.4 ; $p= 0.005$, respectivamente; similar se mostró para el índice de impedancia (124.1 ± 4.9 vs 126.8 ± 4.7 ; $p=0.001$), (122.3 ± 4.1 vs 126.0 ± 3.5 ; $p=0.001$), respectivamente. Además, se observó que, valores por debajo de la media del índice de impedancia se asociaba a mayor edad entre los pacientes de EPOC en ambos sexos $p \leq 0.05$ y a su vez, a menores cifras de fuerza de mano (hombre 25.7 ± 5.7 vs 33 ± 7.0 ; $p=0.001$), mujeres (16.1 ± 3.3 vs 22 ± 4.9 ; $p=0.001$).¹⁰⁴

Núñez y Cols. realizaron un estudio de cohorte prospectiva durante doce meses con el objetivo de evaluar el efecto del estado de hidratación BIVA medido antes del alta sobre la mortalidad y la rehospitalización en IC aguda, en el cual incluyeron 369 sujetos que fueron agrupados en tres grupos sobrehidratados $>74.3\%$, normohidratados $72.7 - \leq 74.3\%$ y deshidratados 72.7% , entre los resultados se describió un HR para mortalidad de 1.45, IC_{95%} (0.72–2.93) para

deshidratación mientras que para sobrehidratación de 2.08 IC_{95%} (1.21 – 3.58) ambos con $p \leq 0.008$.⁷⁸

En el estudio de Alves y Cols., evaluaron los cambios del estado de hidratación de los pacientes con IC aguda descompensada respecto a la detección de edema mediante BIVA, reclutando 75 pacientes con IC a los que se siguió en tres momentos 1) a las 36 horas de su admisión hospitalaria, 2) el día de su alta y 3) después de 3 meses, si el paciente se encontraba estable sin signos clínicos de descompensación y sin readmisiones en un mes previo. Entre los resultados se describen un aumento en la **R/T** durante la hospitalización de 250 ± 72 a 302 ± 59 Ohms /m y en la **Xc/T** de 24 ± 10 a 31 ± 9 Ohms/m ambos con una $p < 0.05$, incluso el ángulo de fase en el periodo de hospitalización $5.3^\circ \pm 1.6$ a $6^\circ \pm 1.6$; $P = 0.007$).¹⁰⁵. Con respecto al °F, Doesch y Cols., concuerdan con lo anterior, en su estudio, donde participaron 41 pacientes con IC crónica y 16 controles, evaluados con una resonancia magnética cardíaca y BIVA encontraron que los sujetos con IC tuvieron un °F de 5.5 comparado con los controles 6.4 °F ($p = 0.02$), además, se señaló que respecto al tejido adiposo en epicardio los primeros tenían menor cantidad respecto a los sanos (22 ± 5 vs. 34 ± 4 g/m²; $p = 0.001$), entre las muertes reportadas 6 fueron por IC descompensada, 1 por muerte súbita cardíaca y 1 por muerte cardiogénica, respecto al tejido adiposo epicárdico los pacientes que tuvieron < 22 g/m² tienen un peor pronóstico para morir ($p = 0.02$).¹⁰⁶

Por otro lado, el estudio de cohorte a cargo de Sakaguchi y colaboradores con 130 pacientes con IC aguda descompensada fueron seguidos durante 6 meses posterior al alta hospitalaria, valorandolos cada 2 o 4 meses, encontraron que al

momento del ingreso, los pacientes tenían una mayor cantidad de líquidos (AEC $\geq 1.26L$) mientras que al egreso se observó disminución del mismo en 1.04 L, mientras que en el seguimiento se observó un aumento en el AEC ($15.0 \pm 5.5 L$ a $11.8 \pm 4.3 L$; $p \leq 0.001$), de lo anterior se señala, una reducción del peso corporal de $5.1 \pm 3.3 kg$, lo que correlacionó con el AEC $r = 0.766$; $p \leq 0.001$, al finalizar el estudio se observaron 37 desenlaces de los cuales 35 fueron hospitalizaciones por IC, las dos restantes fueron defunciones por muerte cardíaca súbita. Estos autores desarrollaron un índice partiendo de la relación de mediciones/predicciones del AEC obteniendo un valor igual o mayor que 1 para eventos de muerte cardíaca con un HR de 5.2; $p \leq 0.001$.⁸⁵

Trejo y Cols., en una cohorte prospectiva en 2014 reclutaron 105 pacientes con IC, utilizando el BIVA como instrumento, las mediciones se realizaron posterior a la estabilización del paciente y de su alta, y se les estratificó en tres grupos de acuerdo con su estado de hidratación: sobrehidratados $> 74.3\%$, normohidratados 72.7% y deshidratados $< 72.7\%$, teniendo como desenlaces la mortalidad y el reingreso hospitalario. Mostrando mayor incidencia de eventos en los pacientes sobrehidratados y deshidratados respecto a los normohidratados (Kaplan-Meier: log rank 2.1; $p = 0.04$), con un incremento del riesgo de mortalidad independiente HR 2.6 IC_{95%} (1.05 – 6.44); $p = 0.039$.¹⁰⁷

Otro estudio se enfocó en el reingreso hospitalario o muerte en periodos cortos como peor desenlace, utilizando la hidratación como factor pronóstico en pacientes con IC aguda, la muestra de este trabajo estuvo compuesta por 205 pacientes, los periodos considerados en éste fueron 30, 60, 90 y 180 días, 12 y 18 meses, los pacientes incluidos fueron valorados por BIVA a su llegada. Entre los

resultados que se observó mediante el uso de la BIVA una mayor reactancia en pacientes que sobrevivieron 28.5 ± 26.85 durante el seguimiento comparado con los que murieron 17.07 ± 1.28 ; $p \leq 0.05$, otro análisis más se basó en una curva ROC para obtener el punto de corte del $^{\circ}\mathbf{F}$ para mortalidad en cada uno de los puntos del seguimiento, todas con una $p = 0.04$, por lo que los autores concluyeron que la BIVA puede ser de gran utilidad para identificar pacientes de IC aguda, con riesgos de fallecer a corto y largo plazo.¹⁰⁸

Sin embargo, aunque existen algunos estudios que analizan la utilidad de los diferentes métodos diagnósticos para éstas patologías, tal como la ventriculografía, ecocardiografía y bioimpedancia vectorial, encontramos escasos estudios que establecen pronóstico de hospitalización, reingreso, exacerbaciones y muerte en pacientes con IC, pero, son escasos en pacientes de IC con EPOC; sin embargo la EPOC^{109,110} es un factor pronóstico de hospitalización en pacientes de IC de manera consistente e independiente.

Planteamiento del problema.

La EPOC es una de las enfermedades que afecta con mayor frecuencia a mayores de 60 años de ambos sexos, pero, también a personas en edad productiva, cerca de los 40 años; ocupa el cuarto lugar en las causas de mortalidad en este grupo de edad, proyectándose además que dentro de 2 años éste ocupe un tercer lugar. Por otro lado, la IC ha sido considerada como uno de los problemas de salud pública más alarmantes debido a que, la morbilidad y la mortalidad en adultos mayores ha aumentado de manera constante, el gasto estimado para servicios de salud por esta causa es cercano a los 31 billones de dólares y se proyecta un aumento de éste para el 2030 en Estados Unidos.

Uno de los problemas principales es que *la prevalencia de IC tiende a ser mayor en pacientes con EPOC en relación a otras comorbilidades*, estas dos patologías suelen estar relacionadas cercanamente, debido a mecanismos neurohumorales e inflamatorios que comparten y promueven la reabsorción de sodio y agua a nivel renal, compensando las deficiencias en los llenados de los volúmenes de precarga de la fracción de expulsión, por efecto de la hipercapnia, alterando la proporción y localización de los fluidos extracelulares por causa de mecanismos inflamatorios y afección de tejidos musculares. Se ha sugerido que estos pacientes tienen recurrentemente sobrecarga de líquidos regional, como congestión pulmonar, abdominal o peribronquial, causada por redistribución del AIC y AEC, pero no necesariamente por acumulación de ACT. Además, los cambios en los líquidos corporales en periodos cortos, caracterizados por la ganancia de peso de dos o más kilogramos en un promedio de tres días (acumulación subclínica)

suele ignorarse en los pacientes tanto de EPOC como IC, ya que no es reconocible a simple vista pese a la ganancia de peso mencionada con anterioridad, y no es, sino hasta que la cantidad de ACT y AEC son clínicamente visibles, que ocurren complicaciones en el estado de salud.

Existen algunos estudios que utilizan algunos de los componentes de la IBE como (ACT, AEC, R/T, Xc/T, °F) para describir el estado de los líquidos corporales (mayor cantidad de líquidos, migración entre espacios, entre otros) de manera clínica.

Sin embargo, no existen estudios previos que analicen la sobrecarga hídrica específicamente a través del Índice de impedancia y las variables implícitas en la IBE (R/T, Xc/T, °F) así como el ACTy AEC del paciente con IC coexistente con EPOC como factor de riesgo para muerte.

Justificación.

Parte importante de este estudio recae sobre estos pacientes debido a que la IC que presentan falla derecha la cual ha sido poco estudiada en comparación con la izquierda, constituye una oportunidad para conocer más respecto a las características de los pacientes desde el punto cardiovascular, así como a partir de qué cantidades en la acumulación o en la redistribución de los líquidos se observa deterioro del estado en la salud. Además, no se sabe con certeza si los cambios en el líquido corporal ejercen algún efecto en la función cardíaca y pulmonar en este tipo de pacientes lo cual puede llevarlos a una mayor sobrecarga en su composición hídrica y resultar en una alta prevalencia de mortalidad.

Sin embargo, se ha observado en pacientes con IC o enfermedades pulmonares con alteraciones del intercambio gaseoso como la hipercapnia, HAP y disminución de PaO₂, pueden contribuir a una mayor acumulación de ACT. Respecto a los pacientes cardiopatas se ha observado que un mayor volumen de AEC puede contribuir a mayor frecuencia de HAS debido a la fuerte asociación que representa la cantidad de líquidos, policitemia y el ventrículo izquierdo.

Pero en pacientes de EPOC – IC no se conoce si la acumulación de ACT, y/o a partir de que cantidades del AEC, sitios de acumulación, mayores valores de índice de impedancia, y menores valores en R/T, Xc/T y el °F pueden comprometer la salud de estos pacientes.

Existen algunos estudios enfocados a evaluar el estado hídrico en pacientes con enfermedad renal, con EPOC o IC, pero no existe suficiente información sobre la distribución de los líquidos corporales y su impacto en la patogenia de estas dos entidades cuando coexisten, como factor pronóstico para el desenlace de muerte que puede ocurrir en esta población.

Por lo que los datos generados en el presente estudio pueden resultar de utilidad para el desarrollo de directrices en la atención, detección, prevención y tratamiento de las alteraciones hídricas en pacientes de EPOC con IC, lo que pudiera incidir en la disminución de muertes.

Metodología.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es la asociación de la sobrecarga hídrica y alteración en la distribución de los líquidos corporales sobre el pronóstico de muerte en el paciente con IC secundaria a EPOC?

Hipótesis.

Los pacientes con IC secundaria a EPOC que desarrollaron sobrecarga hídrica y alteraciones en la distribución de los líquidos corporales, tuvieron mayor riesgo de morir, comparado con los pacientes de IC secundaria a EPOC que no presentaron sobrecarga o alteraciones.

Objetivos.

General.

Evaluar la asociación de la sobrecarga hídrica y en la distribución de líquidos corporales sobre el pronóstico de muerte en los pacientes con IC secundaria a EPOC que asisten a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER).

Específicos.

1. Evaluar la proporción de pacientes con alteraciones de los líquidos corporales mediante el ángulo de fase.
2. Determinar el punto de corte de los porcentajes de ACT y AEC que predicen mejor el riesgo de morir por cualquier causa.
3. Determinar los puntos de corte para las variables de la IBE (índice de impedancia, ACT%, AEC%, R/T, Xc/T y °F) que predicen mejor el riesgo de morir por cualquier causa.
4. Evaluar la velocidad de ocurrencia de las defunciones de los pacientes con alteraciones en las variables de la IBE (índice de impedancia, ACT%, AEC%, Xc/T y °F) a partir de los puntos de corte obtenidos.
5. Evaluar el efecto de la sobrecarga y alteración de los líquidos mediante el % de ACT y AEC sobre el riesgo de morir por cualquier causa.
6. Evaluar el efecto de la sobrecarga hídrica mediante la R/T, alteración de los líquidos con el índice de impedancia la Xc/T y el °F sobre el riesgo de morir por cualquier causa.
7. Evaluar el efecto de la redistribución de los líquidos corporales en los sitios anatómicos de acumulación (tronco, tórax y abdomen) sobre el riesgo de morir por cualquier causa.

Tipo de estudio: Estudio de cohorte Ambispectiva.

Población: Pacientes con IC secundaria a EPOC del Instituto de Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

Muestreo: No probabilístico a conveniencia

Lugar: Clínica de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Respiratoria del INER.

Tiempo de estudio: 2 años

Criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Adultos que acuden a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Respiratoria del INER con edades >40 años.
- Que aceptaron participar mediante la firma de un consentimiento informado.
- Con diagnóstico confirmado de EPOC por espirometría post-broncodilatador y con FEV1/FVC < 0.70
- Con diagnóstico confirmado de IC mediante ecocardiograma

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de asma
- Enfermedad renal crónica.
- Enfermedad hepática.

Y en los tres meses previos con:

- Infartos al miocardio
- Síndrome coronario agudo.
- Angina inestable
- Revascularización miocárdica - mecánica o quirúrgica.

Tamaño de muestra.

Para estimar el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula de riesgos proporcionales de COX el cual utilizó un alfa de 0.05 y un poder estadístico del 80% sí como una delta de 2.17. ¹¹¹

Elementos:

1. $\alpha = 0.05$
2. $\beta = 0.842$
3. $R = 1$ (Proporción de asignación de sujetos a los grupos)
4. $\Delta = 2.17$
5. **Número de eventos necesarios:** $N_{ev} = \alpha = 1.96, R = 1, \beta = 0.842$
6. **1 menos la probabilidad de ausencia de eventos de un individuo desde el inicio del estudio:** P_{evi}
7. **Tiempo de reclutamiento:** $A = 1$ año
8. **Tiempo de seguimiento:** $F = 2$ años
9. **Probabilidad de un individuo de sobrevivir a la mitad del periodo de seguimiento:** $Mf = A/2 + F$
10. $\Delta 01 =$ Hazard ratio para mortalidad = 2.1 basado en el HR para mortalidad del estudio de Boudestein y cols.

$$\frac{N_{ev}}{\frac{R}{R+1} \{1 - e^{(\lambda_i)(Mf)}\} + \frac{R}{R+1} \{1 - e^{(\lambda_0)(Mf)}\}}$$
$$\frac{((1.96 + 0.842)(2 + 1)/(2 - 1))^2}{\frac{1}{1+1} \{1 - e^{-2(1.05)(2.5)}\} + \frac{1}{1+1} \{1 - e^{-(1.05)(2.5)}\}}$$
$$\frac{70.660836}{0.9611563623} \approx 73.51 \times 2 \approx 147 = 148$$

Figura 7 Modelo conceptual

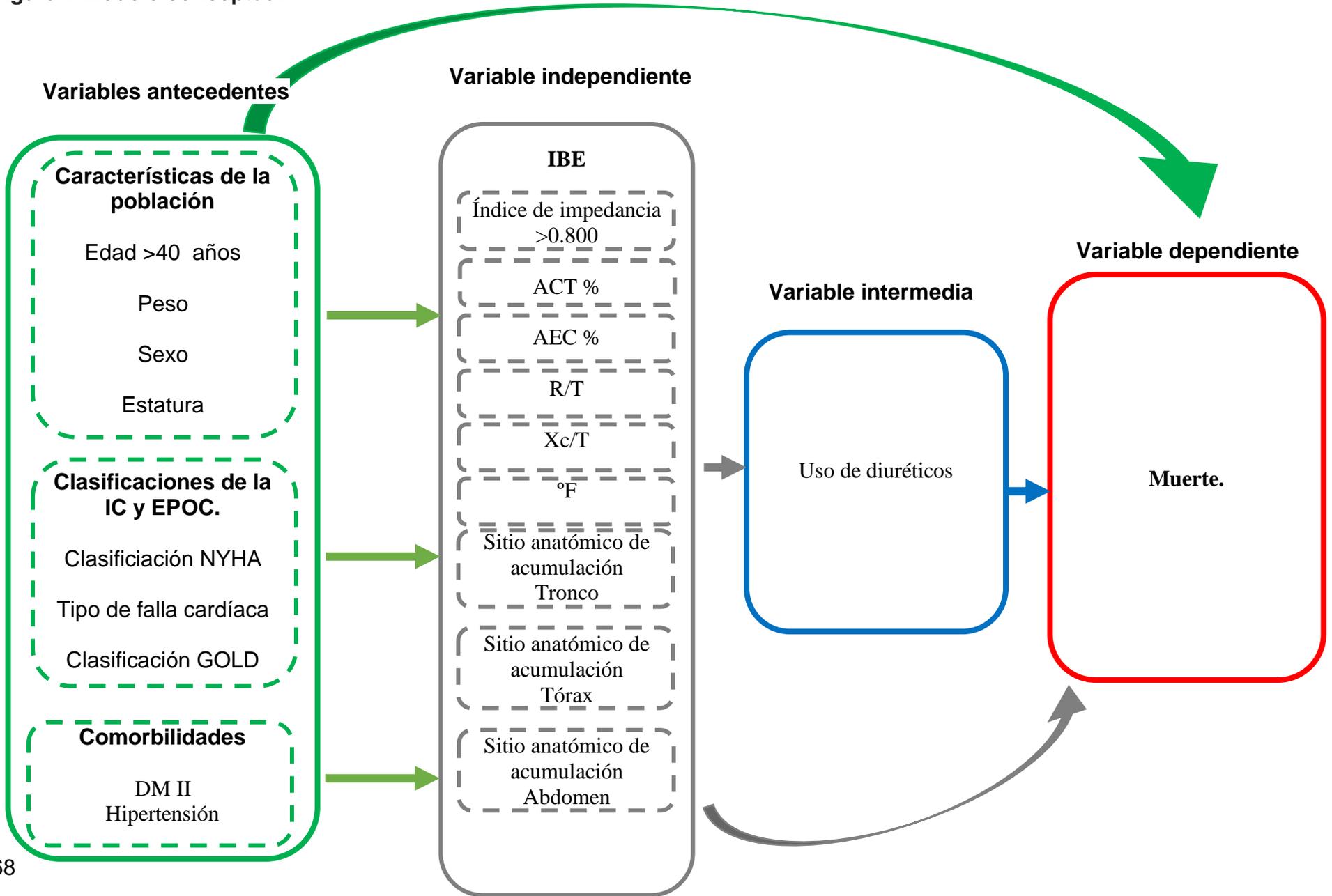


Tabla 5. Operacionalización de las variables.

| Variables antecedentes | Definición conceptual | Definición operacional/Unidad de medición. | Escala de medición |
|--|--|---|---------------------------|
| Peso | Masa corporal total que ejerce una presión sobre el suelo en función de la fuerza de gravedad. | Medido con báscula digital seca previamente calibrada Expresado en kg | Cuantitativa continua |
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento hasta el momento. | Medido por medio de historia clínica y Expresado en años y meses. | Cuantitativa continua |
| Sexo | Combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en femenino y masculino. | Determinado por historia clínica y observación. 1. Hombre 2. Mujer | Cualitativa nominal. |
| Estatura | Longitud máxima desde la planta del pie hasta el plano más alto del cráneo. | Evaluado por estadímetro de pared Expresado en Metros | Cuantitativa continua |
| Insuficiencia Cardíaca | Síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos como disnea, edema en tobillos y fatiga, que pueden acompañarse por signos como elevación de la presión yugular venosa, crepitaciones pulmonares y edema periférico por anormalidades cardíacas funcionales y/o estructurales resultantes de una disminución del gasto cardíaco en reposo o bajo estrés. | Determinada por ecocardiografía. 1. Confirmado 0. Negado | Cualitativa nominal |
| Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica | Enfermedad tratable y prevenible que es caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo de aire. Causados por una exposición significativa a partículas nocivas o gases que ocasionan daño a las vías respiratorias o estructuras pequeñas del sistema respiratorio. | Determinado por espirometría broncodilatador. 1. Confirmado 0. Negado | Cualitativa nominal |

| | | | |
|-------------------------------|---|--|---------------------|
| Clase Funcional NYHA | Estadio de la enfermedad en la que se encuentra el paciente en relación con su capacidad funcional. | Determinado por Interrogatorio y clasificado de acuerdo a la clasificación funcional de la New York Heart Association 1. NYHA I 2. NYHA II 3. NYHA III 4. NYHA IV | Cualitativa ordinal |
| Tipo de falla cardíaca | El tipo de falla cardíaca puede dividirse en dos clasificaciones la referente al llenado "sistólica" y la de expulsión o "sistólica", ambas en función de satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos. La cantidad de sangre bombeada del CORAZÓN por latido(>50%), que no debe confundirse con el gasto cardíaco (volumen / tiempo). Se calcula como la diferencia entre el volumen telediastólico y el volumen telesistólico. | Se obtiene mediante ecocardiografía bidimensional del ventrículo izquierdo 1. Con ICFEr (<40%). 2. Con ICFerm (40% - 49%). 3. Con ICFEp (>50%). 0. Sin Falla | Cualitativa ordinal |
| Clasificación GOLD | La obstrucción respiratoria por EPOC puede dividirse en cuatro clases por medio de la espirometría post-broncodilatadora con el que se obtiene el FEV1 y el FVC cuyo cociente da el diagnóstico de EPOC con un valor menor a 0.70 y su gravedad con el valor del FEV1 post-broncodilatador. | Determinado por el mejor valor de FEV1 en postbroncodilador 1. GOLD I FEV1 ≥ 80% 2. GOLD II. FEV1 ≥50% - <80% 3. GOLD III. FEV1 ≥30% - <50% 4. GOLD IV. FEV1 < 30% | Cualitativa ordinal |

| Comorbilidades | Definición conceptual | Definición operacional/Unidad de medición. | de Escala de medición |
|--------------------------------|---|--|------------------------------|
| Hipertensión sistólica | Comorbilidad resultante de los cambios hemodinámicos y dada por elevación de la presión arterial en la contracción cardíaca persistentemente alta basada en múltiples lecturas. Valor sistólico en reposo ≥ 140 mmHg | Medido con estetoscopio y esfigmomanómetro expresado en mmHg y dicotomizado de acuerdo al resultado. 1. ≥ 140mmHg - Con hipertensión sistólica 0. < 140mmHg - Sin hipertensión sistólica | Cualitativa nominal |
| Hipertensión diastólica | Comorbilidad resultante de los cambios hemodinámicos y dada por elevación de la presión arterial en la relajación cardíaca y persistentemente alta basada en múltiples lecturas. Valor diastólico en reposo ≥ 90 mmHg | Medido con estetoscopio y esfigmomanómetro expresado en mmHg y dicotomizado de acuerdo al resultado. 1. ≥ 90mmHg - Con hipertensión diastólica 0. < 90mmHg - Sin hipertensión diastólica | Cualitativa nominal |
| Hipertensión sistémica | Presión sanguínea sistémica arterial persistentemente alta basada en múltiples lecturas. Valores en reposo sistólico > 140 mmHg y diastólica ≥ 90 mmHg. | Medido con estetoscopio y esfigmomanómetro expresado en mmHg y dicotomizado de acuerdo al resultado. 1. ≥ 140 y ≥ 90mmHg - Con hipertensión Sistémica 0. < 140 y < 90mmHg - Sin hipertensión Sistémica | Cualitativa nominal |
| Diabetes Mellitus | Comorbilidad resultante de la presencia de agentes inflamatorios que pueden causar resistencia a la insulina e hiperinsulinemia; y eventualmente por intolerancia a la glucosa; hiperglucemia; y diabetes manifiesta. Valores normales en ayuno glucosa diabetes ≤ 99 mg/dl en ayuno. | Determinado un examen de glucosa en ayunas 1. sí 0. No | Cualitativa nominal |

| Variables independientes | Definición conceptual | Definición operacional/Unidad de medición. | Escala de medición |
|--|--|---|---------------------------|
| Índice de impedancia | Es la medición de una frecuencia eléctrica denominada impedancia (Z), que a su vez se compone de dos variables: la resistencia y la reactancia dadas por una frecuencia estándar de 50 kHz o múltiples frecuencias eléctricas más altas. | Determinada por impedancia bioeléctrica a través del cociente de las frecuencias 200/5 kHz. | Cuantitativa continua |
| Sobrecarga hídrica por Índice de impedancia ≥ 0.800 | Resultado del cociente de las frecuencias 200/5 kHz. | Determinada por impedancia bioeléctrica 1. Con sobrecarga ≥ 0.800 0. Sin sobrecarga < 0.800 | Cualitativa nominal |
| Sitio anatómico de acumulación: Tronco | Es la retención, acumulación o redistribución de líquidos corporales de espacios intracelulares a extracelulares a lo largo del tronco. | Determinado por el índice de impedancia obtenido de manera segmental. 1. Con acumulación ≥ 0.800 0. Sin acumulación < 0.800 | Cualitativa nominal |
| Sitio anatómico de acumulación: Tórax | Es la retención, acumulación o redistribución de líquidos corporales de espacios intracelulares a extracelulares en cavidad torácica | Determinado por el índice de impedancia obtenido de manera segmental. 1. Con acumulación ≥ 0.800 0. Sin acumulación < 0.800 | Cualitativa nominal |
| Sitio anatómico de acumulación: Abdomen | Es la retención, acumulación o redistribución de líquidos corporales de espacios intracelulares a extracelulares en cavidad abdominal. | Determinado por el índice de impedancia obtenido de manera segmental. 1. Con acumulación ≥ 0.800 0. Sin acumulación < 0.800 | Cualitativa nominal |
| Agua extracelular | Cantidad de agua que se encuentra fuera del espacio de las células. Y representa aproximadamente el 20% del peso corporal total en un adulto promedio. | Determinada por impedancia bioeléctrica Expresada en % | Cuantitativa continua |
| Ángulo de fase | Ángulo (arco tangente) que se forma como resultante del arco tangente de la resistencia y la reactancia en la | Determinada por impedancia bioeléctrica y expresada en grados | Cuantitativa continua |

| | | | |
|--------------------------|--|--|-----------------------|
| | impedancia bioeléctrica con análisis vectorial. | | |
| Resistencia/Talla | La medición se asocia de manera inversamente proporcional a la cantidad de líquidos. Entre más baja sea la resistencia mayor cantidad de líquidos y mientras más alta sea menor cantidad de líquidos. | Determinada por impedancia bioeléctrica Expresada en Ω/m | Cuantitativa continua |
| Reactancia/talla | Esta se encuentra directamente a la permeabilidad o integridad de la membrana celular, entre más alta sea esta la membrana estará más saludable. | Determinada por impedancia bioeléctrica y estadímetro Expresada en Ω/m | Cuantitativa continua |

| Variable dependiente | Definición conceptual | Definición operacional/Unidad de medición. | Escala de medición |
|-----------------------------|---|---|---------------------------|
| Muerte | Cesación irreversible de todas las funciones corporales, manifestada por la ausencia de respiración espontánea y la pérdida total de las funciones cardiovasculares y cerebrales. | Confirmada por revisión de expediente clínico impreso, digital o por llamada telefónica. 1. Murió 0. No Murió | Cualitativa nominal |

| Variables confusoras | Definición conceptual | Definición operacional/Unidad de medición. | Escala de medición |
|-----------------------------|---|---|---------------------------|
| Diuréticos | Agentes que promueven la excreción de líquidos a través de la orina mediante sus efectos en la función renal. | Mediante interrogatorio y confirmado por expediente clínico 1. Sí usa 0. no usa | Cualitativa nominal |

Procedimientos.

Invitación.

Los pacientes que previo a este estudio (2016) ya contaban con diagnósticos confirmados de ambas patologías, evaluaciones (antropométricas y composición corporal) necesarias para este estudio y que aún acudieran a la consulta de cardiología, fueron identificados en los registros de la clínica de insuficiencia cardíaca e invitados nuevamente a participar en el estudio.

Con respecto a los nuevos pacientes, se invitó aquellos con diagnóstico de EPOC y sospecha de IC, que cumplieron con los criterios de inclusión, que asistían a la clínica de EPOC y tabaquismo, así como a la clínica de Insuficiencia Cardíaca. Explicando en primer instancia de manera verbal en que consistía el estudio, los posibles beneficios y riesgos. Cuando se aceptó la participación, se proporcionó un consentimiento informado al recibir la carta de consentimiento informado firmada, se les indicó la fecha de la primer cita al servicio de cardiología del instituto y estudio de ecocardiografía.

Evaluaciones (basal, al año y final).

En la evaluación clínica se exploró la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS), obesidad, tromboembolismo pulmonar (TEP), hipertensión arterial pulmonar (HAP). En esa primer visita, se realizó el estudio ecocardiográfico por un médico ecocardiografista cegado a los datos clínicos. El cardiólogo encargado de la clínica determinó el diagnóstico de IC así como la clasificación funcional NYHA y tipo de IC, mientras que el diagnóstico de EPOC se determinó mediante los mejores valores predichos del VEF1/CVF y la clasificación GOLD con el mejor valor predicho del VEF1 en estado postbroncodilatado. Además, se registró el uso de medicamentos prescritos por el cardiólogo y neumólogo tratante.

La evaluación antropométrica fue realizada por el estudiante de doctorado y un pasante de la licenciatura en nutrición estandarizado previamente y consistió en la medición del peso corporal en kilogramos con una báscula digital Seca® 813 con capacidad de 200 kg y precisión de 0.01kg, la medición se efectuó con el sujeto parado sobre la báscula con ropa ligera, descalzo, y sin objetos que puedan aumentar el peso, así como objetos metálicos, viendo hacia el frente sin recargarse en ninguna superficie, apoyando ambos pies por igual hasta haber registrado la medición, se realizará en 1 ocasión.

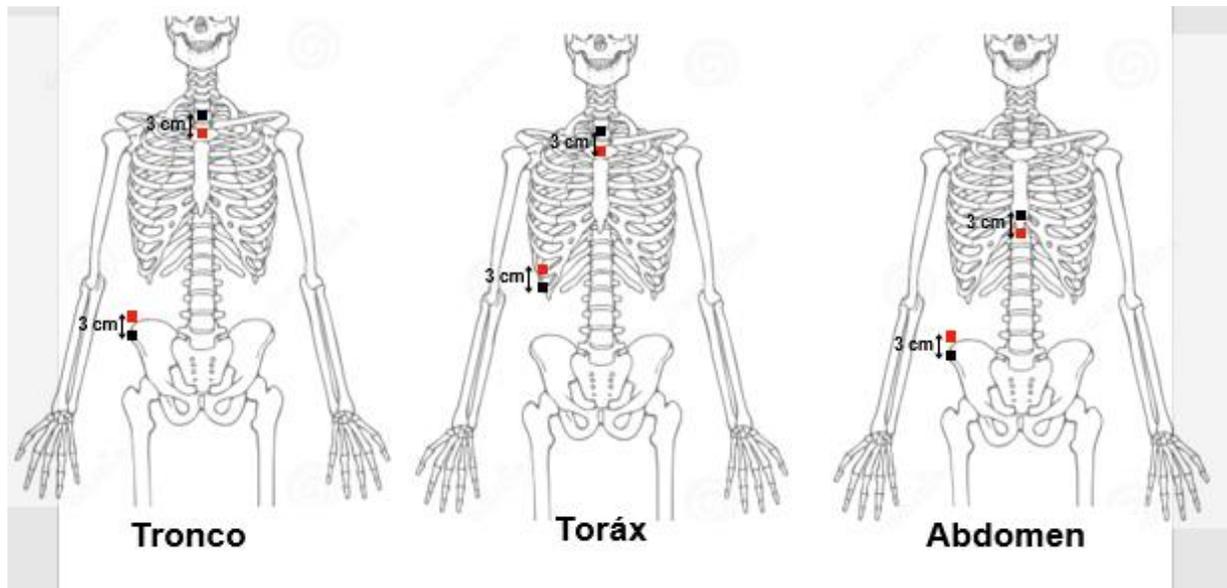
La estatura se midió con un estadímetro clínico de pared Seca® 217 con un rango de medición de 0 a 205cm y se registró en metros, para la medición se colocó al paciente con los pies apoyados por igual, con los talones juntos y las puntas de los pies ligeramente separados, las piernas rectas, los brazos descansados a los

costados, el tronco y cabeza bien erguidos, mirando al frente manteniendo el plano de Frankfort.

La composición hídrica se realizó mediante la IBE estándar con el equipo bodystat modelo Quadscan 4000 el cual también es utilizado para el método multifrecuencia ($\leq 5\text{kHz}$ $\geq 50\text{kHz}$, 100kHz y 200kHz) y segmentaria utilizando cuatro electrodos. El paciente se colocó en posición decúbito supino, sin accesorios metálicos que puedan alterar la medición, separación de los brazos con el cuerpo de 30° y en miembros inferiores a una separación de 45° evitando el contacto piel con piel. Colocando dos electrodos en el dorso de la mano derecha y dos electrodos ipsolaterales en el pie cada uno con 5 cm de distancia entre ellos. Mientras que para la IBE segmentaria fue realizada con el método tetra polar donde los electrodos serán colocados en 1) **tronco** (cresta iliaca y esternón), 2) **tórax** (esternón y costillas flotantes), 3) **abdomen** (costillas flotantes y cresta iliaca). Ver figura 8.

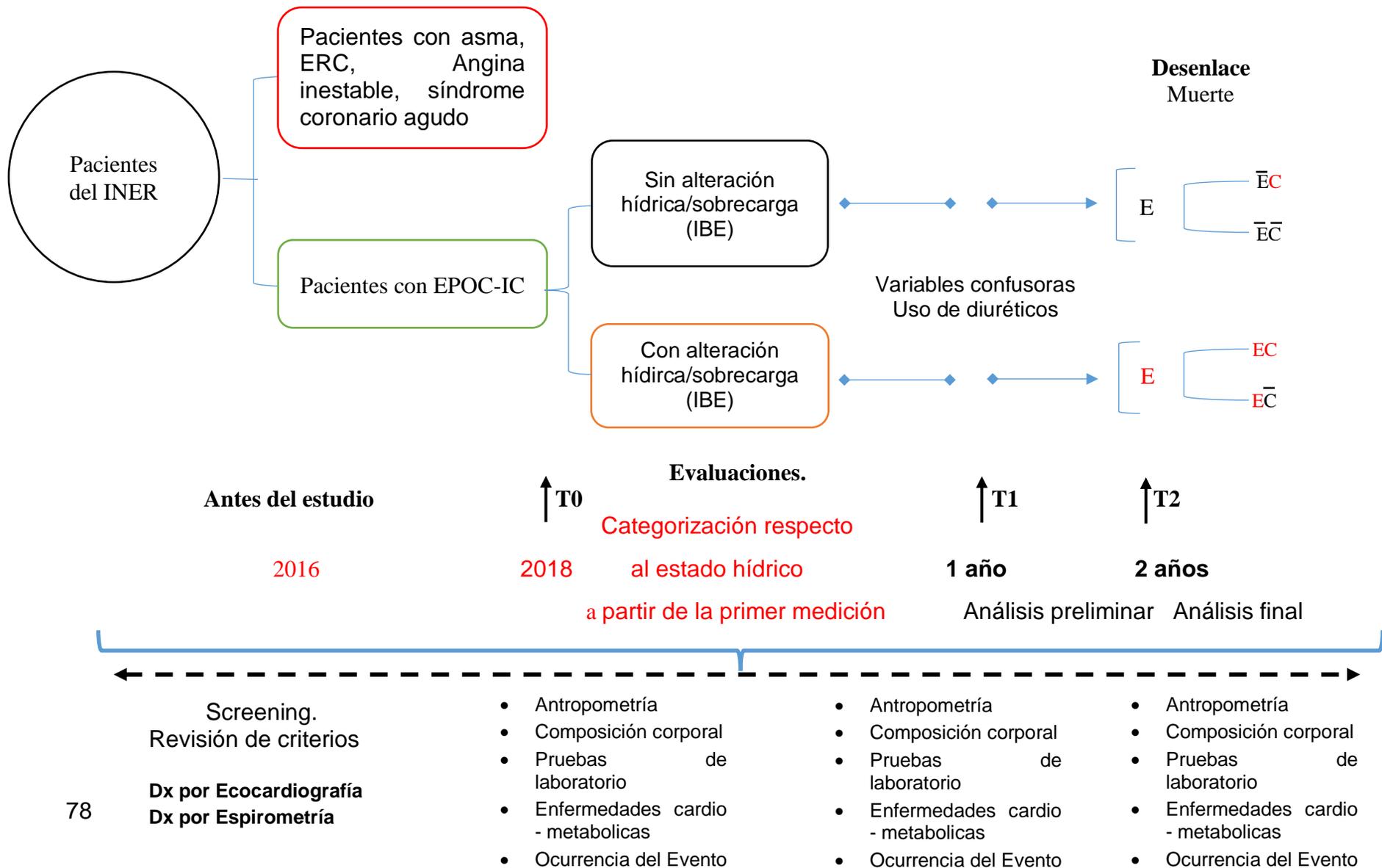
Todos los datos (demográficos, comorbilidades, antropometría, composición hídrica y bioquímicos) fueron registrados en una hoja de vaciado desde la primer consulta.

Figura 8 Colocación de electrodos.¹¹²



A) tronco; B) torax y C) abdomen para la localización del líquido y diagnóstico diferencial indirecto de IC

Figura 9. Diseño arquitectónico



Consideraciones Éticas.

El investigador responsable declara que se trata de un estudio, donde se respetaron las normas internacionales para realizar investigación en seres humanos expresados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de Principios Éticos para la Investigación Médica en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, la 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989, la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000, Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002, Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004, la 90ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 y se apega a la Ley General de Salud en México.

Confidencialidad.

Todos los datos obtenidos durante la participación de cada uno de los pacientes se mantendrán como confidenciales. Sólo el personal autorizado de la clínica de insuficiencia cardiaca tendrá acceso a los mismos para la captura y procesamiento de la información. Los datos obtenidos se utilizarán sin indicar el nombre (se utilizará un número o clave) y se emplearán para evaluar el estudio y puedan emplearse en el futuro en relación con otros estudios.

Aprobación del comité de ética.

Este estudio ha sido aprobado por el comité de ética en investigación y comité de investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” con el folio: **E-02-18**.

Riesgo de la investigación.

Acorde con lo establecido por el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y conforme a los Aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17; el estudio se considera de riesgo mínimo.

Análisis estadístico.

Los datos se capturaron en Excel y se analizaron en el programa stata/mp versión 14 para Mac, para determinar si las variables cuantitativas continuas presentan una distribución normal se utilizará la prueba Shapiro Wilk, presentando como media y desviación estándar aquellas con distribución normal o mediana y percentiles las que presentaron distribución libre. Para el caso de las variables cualitativas nominales u ordinales se reportaron como frecuencias relativas y absolutas.

Para comparar las características biológicas y antropométricas de la muestra entre los pacientes de EPOC con IC que desarrollaron sobrecarga hídrica y los que no, para las variables categóricas se utilizó la prueba X^2 o prueba exacta de Fisher, se realizaron mediante la t de student para muestras independientes cuando los datos presentaban una distribución normal y U de Mann y Withney cuando presentaban distribución libre. Asimismo, para evaluar los cambios en la composición hídrica de los pacientes durante estudio se usó ANOVA de medidas repetidas.

A partir de los datos descriptivos, se desarrollarán pruebas de Área Bajo la Curva Receiver Operator Characteristic (AUC ROC por sus siglas en inglés) para obtener los puntos de corte de las variables de sobrecarga hídrica, obteniendo a la vez la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, para el análisis de supervivencia con curvas de Kaplan – Meier – Log Rank.

Previo a los análisis de los riesgo proporcionales de COX se realizaron pruebas de correlación de Pearson o Spearman entre las variables incluídas en los modelos saturados y de efectos principales demostrando que no existe correlación.

Para evaluar el efecto del estado hídrico sobre el pronóstico de muerte, en pacientes de IC – EPOC con alteraciones hídricas, el análisis bivariado se realizó con un modelo de riesgos proporcionales de COX para obtener el HR de cada una de las variables independientes, y se hicieron modelos ajustados por aquellas variables que presenten un $p \leq 0.10$ en el análisis bivariado se consideró estadísticamente significativo $p < 0.05$.

Resultados.

Se entrevistaron a 280 pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias de los cuales se excluyeron a 52 pacientes que solo presentaron EPOC y 51 pacientes que únicamente presentaron IC, 18 más tuvieron por lo menos una hospitalización en los tres meses previos de la su entrevista y 35 de ellos eran pacientes con asma por lo que la muestra se redujo a 124 pacientes finales los cuales presentaron un promedio de edad de 72.29 ± 9.73 años, el peso fue de 69.9kg [p_{25} 60 – p_{75} 87.06] y talla de $1.58\text{m} \pm 0.11$, la clasificación de funcional NYHA III – IV en esta muestra fue de 45.98% mientras que aquellos clasificados con un GOLD III – IV fueron el 58.97% de la muestra, respecto a la distribución de los líquidos su Índice de impedancia fue de 0.840 kHz [0.815 – 0.858] y su Agua Corporal total de $51.48\% \pm 8.65$.

En el análisis descriptivo de la muestra evaluado por el $^{\circ}\text{F}$ con un valor $\leq 4.1^{\circ}$, entre los grupos evaluados las variables de edad, frecuencia cardíaca así como en la proporción de pacientes con clasificación funcional NYHA III - IV, tuvieron mayores valores cuando el $^{\circ}\text{F}$ era bajo comparado con aquellos que tenían más de 4.1° ($^{\circ}\text{F}$); para las variables: edad (77.7 años ± 7.48 frente a 70.01 años ± 9.79), FC (78.0 l/min [Q_{25} $70 - Q_{75}$ 87] vs 72.0 [Q_{25} $66 - Q_{75}$ 77]) y clasificación NYHA III - IV (62.07% vs 37.93%) respecto a la clasificación funcional NYHA las diferencias fueron estadísticamente significativas $p= 0.0001$, 0.020 y 0.033 , respectivamente. En cuanto a la distribución por sexo, el 58.33% de la muestra con un $^{\circ}\text{F} \leq 4.1^{\circ}$ fueron hombres. De la misma manera en el análisis de composición corporal y fuerza, los pacientes con un $^{\circ}\text{F}$ inferior al previamente mencionado tuvieron valores más bajos de fuerza de mano (19.18 Kg ± 8.62 vs 23.74 Kg ± 9.17 ; $p = 0.017$) que aquellos con valores mayores al punto de corte del $^{\circ}\text{F}$. Por otro lado, en la composición hídrica, aquellos con un $^{\circ}\text{F}$ bajo tuvieron un porcentaje ligeramente mayor en el agua corporal total ($53.98\% \pm 8.71$ vs $50.45\% \pm 8.46$; $p= 0.041$) y algunos parámetros de la BIVA, como la X_c/T y la presencia del edema clínico fueron estadísticamente significativas, confirmando que cuando el valor del $^{\circ}\text{F}$ es menor a 5° los pacientes presentan peores pronósticos de eventos fatales, así mismo cuando la IC y EPOC coexistían mostraron una peor clasificación funcional NYHA. (Ver tabla 6). La sola existencia de estas patologías pueden promover alteraciones metabólicas que impactan sobre la masa muscular, las células y los fluidos corporales, por lo que la incidencia de mortalidad observada entre los pacientes con un $^{\circ}\text{F}$ bajo fue de 21.48% .

Respecto a las comorbilidades en el total de la muestra, la más prevalente fue la **hipertensión** (56.20%), seguida de la **obesidad** diagnosticada por el IMC (47.50%), la **diabetes** (22.31%) y la **hipertensión pulmonar** (21.01%) sin diferencias estadísticas entre grupos.

De acuerdo al tipo de IC no hubo diferencia estadística entre grupos ($p=0.377$), En el caso de parámetros pulmonares como el VEF1, CVF o el cociente VEF1/CVF pos-broncodilatador, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas. Respecto a los signos y síntomas, el edema clínico diagnosticado mediante la BIVA estuvo presente en el 64.71% del total de la muestra ($p=0.007$). (ver tabla 7).

Tabla 6. Características biológicas, clínicas, antropométricas, composición corporal e hídrica por ángulo de fase 4.1º.

| Variables | n= 120 | °F > 4.1 n= 85 | °F ≤ 4.1 n= 36 | p |
|---|-----------------------|--------------------------|-----------------------|------------|
| Edad (a) | 72.29 ± 9.73 | 70.01 ± 9.79 | 77.7 ± 7.48 | 0.0001*** |
| Sexo (Hombres) % | 47.11% | 42.35% | 58.33% | 0.107 |
| Frecuencia cardíaca (l/m) | 72.0 [66 – 82] | 72.0 [66 – 77] | 78.0 [70 – 87] | 0.020* |
| NYHA III-IV | 45.98% | 37.93% | 62.07% | 0.033 |
| GOLD III-IV | 58.97% | 58.93% | 59.09% | 0.990 |
| Peso (kg) | 69.9 [60 – 87.06] | 72.1 [61.3 – 92.9] | 68.2 [59.1– 78.95] | 0.099 |
| Talla (m) | 1.58 ± 0.11 | 1.58 ± 0.10 | 1.56 ± 0.12 | 0.351 |
| Fuerza de mano (kg) | 22.37 ± 9.31 | 23.74 ± 9.17 | 19.18 ± 8.62 | 0.017 |
| IMC (kg/m2) | 28.92 [25.06 – 33.32] | 29.01 [25.27 – 33.48] | 27.61 [23.14 – 31.19] | 0.188 |
| Circunferencia de c. (cm) | 102 [91.5 – 113] | 102.00 [91.0 – 112.0] | 101 [91 – 113.5] | 0.775 |
| Caquexia (%) | 78.99% | 75.00% | 88.57% | 0.098 |
| CMB (cm) | 28.8 [25.6 – 32] | 29.0 [25.9 – 32.2] | 27.7 [23 – 30] | 0.116 |
| Índice de impedancia (200/5 kHz) | 0.840 [0.815 – 0.858] | 0.828 [0.806 – 0.844] | 0.870 [0.857 – 0.885] | 0.0002*** |
| ACT (%) | 51.48 ± 8.65 | 50.45 ± 8.46 | 53.98 ± 8.71 | 0.041 |
| AEC (%) | 22.6 [21.1 – 25.1] | 22.6 [20.6 – 24.8] | 23.1 [21.6 – 26.3] | 0.092 |
| Índice de edema (ACT/AEC) | 0.444 [0.431 – 0.483] | 0.436 [0.429 – 0.479] | 0.475 [0.436 – 0.490] | 0.002 |
| R/T (Ω/m) | 330.3 [296.5 – 399.3] | 330.9 [299.3 – 395.9] | 328.6 [294.8 – 399.3] | 0.975 |
| Xc/T (Ω/m) | 27.09 ± 7.31 | 29.14 ± 7.09 | 22.24 ± 5.30 | 0.00001*** |
| Normohidratado (%) | 12.61% | 15.48% | 5.71% | |
| Edema subclínico (%) | 22.69% | 28.57% | 8.57% | 0.008** |
| Edema clínico (%) | 64.71% | 55.95% | 85.71% | |
| Edema ≥p75 - p95 (%) | 74.04% | 66.20% | 90.01% | 0.007** |
| IBES tronco | 0.834 [0.781 – 0.890] | 0.821 [0.763 – 0.871] | 0.844 [0.802 – 0.897] | 0.198 |
| IBES tórax | 0.821 ± 0.089 | 0.812 ± 0.087 | 0.845 ± 0.092 | 0.151 |
| IBES abdomen | 0.795 [0.743 – 0.882] | 0.781 [0.705 – 0.867] | 0.858 [0.816 – 0.887] | 0.153 |

Los datos se presentan como mediana y [p25 – p75] NYHA = clasificación funcional de la Asociación del corazón de Nueva York; GOLD = Iniciativa Global para la clasificación de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; IMC = índice de masa corporal; Cintura c = circunferencia de la cintura; CMB = circunferencia del brazo; ACT = agua corporal total; AEC = agua corporal extracelular; R / T = Resistencia estandarizada por altura evaluada en omínos; Xc / T = Reactancia estandarizada por altura evaluada en omínos; °F = ángulo de fase; IBES = Impedancia bioeléctrica segmentaria en tronco, tórax y abdomen; realizado por la prueba t de Student y la prueba U de Mann, Whitney y la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher; Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de $p < 0,05^*$, $p \leq 0.0001^{**}$, $p \leq 0.00001^{***}$.

Tabla 7. Comorbilidades, tipo de falla y parámetros pulmonares de la población de estudio por ángulo de fase 4.1°.

| Variables | n= 120 | °F > 4.1 n= 85 | °F ≤ 4.1 n= 36 | p |
|--|--------------------|--------------------------|-----------------------|----------|
| Hipertensión (%) | 56.20 | 55.29 | 58.33 | 0.758 |
| Diabetes (%) | 22.31 | 25.88 | 13.89 | 0.147 |
| Obesidad por IMC (%) | 47.50 | 50.00 | 41.67 | 0.402 |
| Obesidad por Vector (%) | 18.49 | 21.43 | 11.43 | 0.200 |
| TEP (%) | 6.72 | 6.02 | 8.33 | 0.697 |
| HAP (%) | 21.01 | 24.10 | 13.89 | 0.209 |
| Tipo de falla | | | | |
| ICFEp > 50% (%) | 83.47 | 85.88 | 78.78 | |
| ICFErm 40 - 49 % (%) | 9.09 | 9.41 | 8.33 | 0.377 |
| ICFEr < 40% (%) | 7.44 | 4.71 | 13.89 | |
| IC derecha (%) | 82.08 | 79.73 | 87.50 | 0.388 |
| Paramentros pulmonares | | | | |
| VEF1 Post-broncodilatador (%) | 58.79 ± 26.91 | 59.16 ± 27.49 | 58.55 ± 26.44 | 0.920 |
| CVF Post-broncodilatador (%) | 74 [62 – 95] | 74 [62 – 96] | 76 [60 – 95] | 0.956 |
| VEF1/CVF Post-broncodilatador (%) | 0.59 [0.45 – 0.70] | 0.59 [0.48 – 0.72] | 0.59 [0.43 – 0.66] | 0.568 |

Los datos se presentan comomediana y [p25 – p75]; y Media ± D.E.; TEP= Trombo Embolia Pulmonar; HAP= Hipertensión Arterial Pulmonar; ICFEp Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Expulsión preservada; ICFErm= Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Expulsión rango medio; ICFEr=Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Expulsión reducida; VEF1= Volumen de Expiración Forzada en 1 segundo, CVF= Capacidad Vital Forzada; Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de p <0,05*, p ≤ 0.0001 **, p ≤ 0.00001***.

En cuanto al tratamiento farmacológico convencional que estos pacientes llevaban, no hubo diferencias significativas en los grupos a excepción de los bloqueadores del receptor de angiotensina II donde la frecuencia fue superior en el grupo con menor °F (p= 0.019). (ver tabla 8)

Tabla 8. Uso de fármacos por ángulo de fase < 4.1°.

| Variables | n= 120 | °F > 4.1 n= 85 | °F ≤ 4.1 n= 36 | p |
|------------------------|--------|----------------|----------------|--------|
| BB1 (%) | 26.79 | 25.97 | 28.57 | 0.774 |
| IECAS (%) | 16.07 | 14.29 | 20.00 | 0.445 |
| BRAS (%) | 23.21 | 16.88 | 37.14 | 0.019* |
| ARM (%) | 31.25 | 28.57 | 37.14 | 0.364 |
| Diuretico de asa (%) | 30.36 | 25.97 | 40.00 | 0.135 |
| Hipoglicemiantes (%) | 17.12 | 20.78 | 8.82 | 0.123 |
| Hipolipemiantes (%) | 13.39 | 14.29 | 11.43 | 0.773 |
| Calcio antagonista (%) | 11.61 | 11.69 | 11.43 | 1.000 |
| Digital (%) | 11.61 | 10.39 | 14.29 | 0.540 |
| Nitratos (%) | 9.82 | 7.79 | 14.29 | 0.315 |
| Ivabradina (%) | 1.82 | 2.67 | 0.00 | 1.000 |
| AINES (%) | 16.22 | 15.79 | 17.14 | 0.857 |
| A. B2 (%) | 53.57 | 55.84 | 48.57 | 0.474 |
| Antiarrítmicos (%) | 7.14 | 6.49 | 8.57 | 0.703 |
| O2 (%) | 54.95 | 57.14 | 50.00 | 0.438 |

BB= Bloqueadores de los receptores adrenérgicos B1; IECAS = Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina; BRAS= Bloqueadores de los receptores de Angiotensina II; ARM= Antagonistas de los Receptores para Mineralocorticoides; AINES= Anti Inflamatorios No Esteroideos; A B2: Antagonistas adrenérgicos B2; O2 Oxígeno suplementario, Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de p <0,05*, p≤ 0.0001 **, p≤ 0.00001***.

De la misma manera, se evaluó el desenlace principal para este estudio que fue el evento de muerte, donde la tasa de mortalidad fue de 7.5 muertes por cada 100 pacientes por cada año persona y la tasa de letalidad asociada a alteraciones

de los líquidos corporales fue de 4 pacientes por cada 10,000, por lo que la razón de tasas de incidencia fue de 6.5 veces más riesgo de morir en aquellos con alteraciones de líquidos corporales. Entre las características evaluadas se observó que la edad en los 124 pacientes, tuvo una mediana de 73.62 años [Q₂₅ 66.10 – Q₇₅ 79.78] y entre aquellos que murieron tuvieron una mediana de edad mayor comparado a los supervivientes 80.57 años [Q₂₅ 74.90 – Q₇₅ 83.08] vs 72.63 [Q₂₅ 64.38 – Q₇₅ 78.55]; p = 0.0002. Respecto a la clasificación NYHA y GOLD los pacientes se codificaron en (GOLD clase 1-2 y 3-4) y (clase funcional NYHA I-II y III-IV) para conocer la gravedad de la EPOC e IC concomitantes, la frecuencia de los grupos III-IV tanto de GOLD y NYHA fueron mayores en los pacientes que murieron (90.00% vs 55.71%; p= 0.038) y (73.91% vs 36.92%; p = 0.002), respectivamente. En las variables de composición corporal, la única variable que mostró tendencia a significación estadística fue el peso corporal la cual tuvo valores más bajos comparados a los de los sobrevivientes 67.75 Kg [Q₂₅ 57 – Q₇₅ 75]; p = 0.058, mientras que la variable pronóstica fuerza de mano fue estadísticamente significativa 18.82 ± 9.45 vs 23.35 ± 9.08 ; p= 0.038, la cual fue menor en el grupo de pacientes que murieron. Sobre la composición hídrica en los pacientes muertos existió diferencia estadística significativa en el agua corporal total, índice de impedancia (200/5 kHz) con un valor de 0.856 [0.832 – 0.874]; p= 0.006 y ACT con un valor de $56.02 \% \pm 6.56$; p=0.002, sin embargo, los resultados de impedancia bioeléctrica segmentaria no mostraron diferencias en ninguna de las diferentes áreas anatómicas. (ver tabla 9).

Tabla 9. Características biológicas, clínicas, antropométricas, composición corporal e hídrica por desenlace.

| Variables | n= 124 | No murió n= 98 | Murió n= 26 | p |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-----------|
| Edad (años) | 73.62 [66.10 – 79.78] | 72.63 [64.38 – 77.61] | 80.57 [74.9– 83.08] | 0.0002*** |
| Sexo % (Hombres) | 53.23% | 58.08% | 50.00% | 0.711 |
| Frecuencia Cardíaca (l/m) | 72.00 [66.00 – 82.00] | 72.00 [66.00 – 81.00] | 77.50 [68.00 – 87.00] | 0.055 |
| NYHA III-IV | 46.59% | 36.92% | 73.91% | 0.002** |
| GOLD III-IV | 60.00% | 55.71% | 90.00% | 0.038* |
| Peso (kg) | 69.90 [60.00 – 87.06] | 72.00 [61.00 – 92.90] | 67.85 [56.00 – 75.00] | 0.058 |
| Talla (m) | 1.58 ± 0.11 | 1.58 ± 0.11 | 1.54 ± 0.11 | 0.719 |
| Fuerza de mano (kg) | 22.37 ± 9.31 | 23.35 ± 9.08 | 18.82 ± 9.45 | 0.038* |
| IMC (kg/m ²) | 28.92 [25.06 – 33.32] | 29.19 [25.27 – 33.59] | 27.24 [23.17 – 30.94] | 0.220 |
| Circunferencia de C. (cm) | 102.00 [91.50 – 113.00] | 103.00 [94.50 – 112.00] | 95.50 [90.50 – 113.50] | 0.218 |
| CMB (cm) | 28.80 [25.65 – 32.00] | 29.00 [25.80 – 32.00] | 27.80 [24.00– 20.00] | 0.135 |
| Caquexia (%) | 78.99% | 79.79% | 76.00% | 0.680 |
| Índice de impedancia (200/5 kHz) | 0.840 [0.815 – 0.858] | 0.833 [0.809 – 0.852] | 0.856 [0.832 – 0.874] | 0.006** |
| Índice de impedancia >0.851 (%) | 35.83% | 20.60% | 69.23% | 0.0001*** |
| ACT (%) | 51.48 ± 8.65 | 50.22 ± 8.76 | 56.02 ± 6.56 | 0.002** |
| AEC (%) | 22.65 [21.1 – 25.15] | 22.6 [20.60 – 25.00] | 23.60 [22.00 – 25.70] | 0.308 |
| Índice de edema (ACT/AEC) | 0.444 [0.431 – 0.483] | 0.441 [0.430 – 0.480] | 0.476 [0.434 – 0.490] | 0.119 |
| R/T (Ω/m) | 330.3 [296.5 – 399.2] | 329.6 [293.1 – 393.8] | 344.8 [305.8 – 400.7] | 0.281 |
| Xc/T (Ω/m) | 26.44 [22.06 – 31.95] | 27.62 [23.33 – 32.24] | 22.79 [20.03 – 29.40] | 0.039 |
| °F | 4.5 [4.1 – 5.3] | 4.8 [4.2 – 5.3] | 3.9 [3.7 – 4.3] | 0.0001 |
| Normohidratado (%) | 12.61% | 14.89% | 4.00% | |
| Edema subclínico (%) | 22.69% | 23.40% | 20.00% | 0.294 |
| Edema Clínico (%) | 64.71% | 61.70% | 76.00% | |
| Edema ≥p75 - p95 (%) | 87.39% | 85.11% | 96.00% | 0.189 |
| IBES tronco | 0.834 [0.781 – 0.890] | 0.834 [0.773 – 0.886] | 0.829 [0.567 – 0.908] | 0.843 |
| IBES tórax | 0.821 ± 0.089 | 0.820 ± 0.088 | 0.829 ± 0.095 | 0.727 |
| IBES abdomen | 0.795 [0.743 – 0.882] | 0.791 [0.739 – 0.867] | 0.887 [0.816 – 0.896] | 0.258 |

Los datos se presentan comomediana y [p25 – p75]; y Media ± D.E.; NYHA = clasificación funcional de la New York Heart Association; GOLD = Iniciativa Global para la clasificación de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; IMC = índice de masa corporal; Cintura c = circunferencia de la cintura; CMB = circunferencia del brazo; ACT = agua corporal total; AEC= agua corporal extracelular; R / T = Resistencia ajustada por altura evaluada en omínos; Xc / T = Reactancia ajustada por altura evaluada en omínos; °F = ángulo de fase; IBES = Impedancia bioeléctrica segmentaria en tronco, tórax y abdomen; realizado por la prueba T de Student y la prueba U de Mann, Whitney y la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher; Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de p <0,05*, p ≤ 0.0001 **, p ≤ 0.00001***.

En el análisis de comorbilidades ninguna de las variables evaluadas presentó asociación a las muertes en el análisis descriptivo.

Tabla 10. Comorbilidades, tipo de falla y parámetros pulmonares de la población de estudio por desenlace.

| Variables | n= 124 | No murió n= 98 | Murió n= 26 | p |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Comorbilidades | | | | |
| Hipertensión (%) | 56.45 | 54.08 | 65.38 | 0.301 |
| Diabetes (%) | 21.77 | 23.47 | 15.38 | 0.375 |
| Obesidad por IMC (%) | 47.97 | 51.55 | 34.62 | 0.125 |
| Obesidad por Vector (%) | 18.49 | 18.09 | 20.00 | 0.779 |
| TEP (%) | 6.56 | 7.22 | 4.00 | 1.000 |
| HAP (%) | 20.49 | 19.59 | 24.00 | 0.626 |
| Tipo de falla | | | | |
| ICFEp > 50% (%) | 83.87 | 84.70% | 81.37 | |
| ICFErm 40 - 49 % (%) | 8.87 | 8.16 | 11.54 | 0.890 |
| ICFEr < 40% (%) | 7.26 | 7.14 | 7.69 | |
| IC derecha (%) | 81.31 | 78.57 | 91.30 | 0.232 |
| Paramentros pulmonares | | | | |
| VEF1 Post-broncodilatador (%) | 58.79 ± 26.91 | 56.27 ± 25.72 | 69.29 ± 29.92 | 0.064 |
| CVF Post-broncodilatador (%) | 74.0 [62.0 – 95.0] | 74.0 [62.0 – 92.0] | 76.0 [67.0 – 99.0] | 0.672 |
| VEF1/CVF Post-broncodilatador (%) | 0.59 [0.45 – 0.70] | 0.57 [0.44 – 0.66] | 0.68 [0.56 – 0.72] | 0.116 |

Los datos se presentan comomediana y [p25 – p75]; y Media ± D.E.; TEP= Trombo Embolia Pulmonar; HAP= Hipertensión Arterial Pulmonar; ICFEp Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Expulsión preservada; ICFErm= Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Expulsión rango medio; ICFEr=Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Expulsión reducida; VEF1= Volumen de Expiración Forzada en 1 segundo, CVF= Capacidad Vital Forzada; realizado por la prueba T de Student y la prueba U de Mann, Whitney y la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher; Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de p <0,05*, p≤ 0.0001 **, p≤ 0.00001***.

De los medicamentos utilizados por los pacientes sobrevivientes utilizaron fueron los antagonistas adrenérgicos β_2 (tales como: Alprenolol, Carteolol, Timolol, Nadolol y Sotalol) comparado con aquellos que no los utilizaron 61.11% vs 25%; p = 0.002, respectivamente.

Tabla 11. Uso de fármacos por Decenlace.

| Variables | n= 124 | No murió n= 98 | Murió n= 26 | p |
|------------------------|--------|----------------|-------------|--------|
| BB1 (%) | 26.32 | 26.67 | 25.00 | 0.869 |
| IECAS (%) | 15.79 | 16.67 | 12.50 | 0.760 |
| BRAS (%) | 22.81 | 21.11 | 29.17 | 0.403 |
| ARM (%) | 30.70 | 26.67 | 45.83 | 0.070 |
| Diuretico de asa (%) | 29.82 | 27.78 | 37.50 | 0.355 |
| Hipoglicemiantes (%) | 16.81 | 17.78 | 13.04 | 0.588 |
| Hipolipemiantes (%) | 13.16 | 14.44 | 8.33 | 0.734 |
| Calcio antagonista (%) | 11.40 | 12.22 | 8.33 | 0.733 |
| Digital (%) | 11.40 | 10.00 | 16.67 | 0.468 |
| Nitratos (%) | 10.53 | 10.00 | 12.50 | 0.714 |
| Ivabradina (%) | 1.79 | 2.25 | 0.00 | 1.000 |
| AINES (%) | 16.81 | 16.85 | 16.67 | 1.000 |
| A. β_2 (%) | 53.51 | 61.11 | 25.00 | 0.002* |
| Antiarrítmicos (%) | 7.02 | 8.89 | 0.00 | 0.200 |
| O2 (%) | 55.75 | 60.00 | 39.13 | 0.072 |

BB= Bloqueadores de los receptores adrenérgicos B1; IECAS = Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina; BRAS= Bloqueadores de los receptores de Angiotensina II; ARM= Antagonistas de los Receptores para Mineralocorticoides; AINES= Anti Inflamatorios No Esteroideos; A β_2 : Antagonistas adrenérgicos β_2 ; O2 Oxígeno suplementario, realizado por la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher; Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de p <0,05*, p ≤ 0.0001 **, p ≤ 0.00001***.

En el análisis de las variables medidas por la IBE en los tres momentos de evaluación y por desenlace (no murió y murió), no mostraron diferencias

estadísticamente significativas entre los diferentes momentos de evaluación, con excepción de las variables IBES tronco y tórax entre aquellos que no murieron.

Mientras que en diferencias por desenlace (murió y no murió) hubieron mayores valores de las variables predictoras entre los que murieron como Índice de impedancia, ACT% y menores valores como la Xc/T y °F . (Ver tabla 12)

Tabla 12. Evaluación de los cambios en la IBE en cada medición.

| Grupo | Variable | 1ª medición n=120 | 2ª medición n=45 | 3ª medición n=15 | p | p Entre grupos |
|-------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------|----------------------|
| No murió Murio | Índice de impedancia | 0.834 ± 0.04 0.844 ± 0.06 | 0.834 ± 0.05 0.870 ± 0.03 | 0.823 ± 0.13 0.851 ± 0.02 | 0.818 0.486 | 0.0002*** |
| No murió Murio | ACT (%) | 50.2 ± 8.7 56.0 ± 6.5 | 49.7 ± 8.1 48.3 ± 10.8 | 49.5 ± 10.5 52.7 ± 4.1 | 0.033 0.047 | 0.004** |
| No murió Murio | AEC (%) | 25.4 ± 5.8 23.9 ± 3.2 | 23.0 ± 4.9 26.6 ± 7.9 | 22.4 ± 5.8 23.9 ± 0.3 | 0.116 0.521 | 0.002** |
| No murió Murio | R/T | 349.8 ± 96.0 371.2 ± 102.3 | 303.1 ± 50.5 321.6 ± 139.4 | 293.5 ± 51.9 344.6 ± 62.2 | 0.100 0.583 | 0.078 |
| No murió Murio | Xc/T | 27.6 ± 7.2 25.2 ± 7.4 | 27.0 ± 6.1 21.3 ± 9.5 | 27.2 ± 7.0 24.1 ± 1.3 | 0.955 0.604 | 0.004** |
| No murió Murio | °F | 4.8 ± 0.9 4.1 ± 0.9 | 5.0 ± 0.9 3.8 ± 0.8 | 5.3 ± 1.3 4.1 ± 0.9 | 0.703 0.944 | 0.0001*** |
| No murió Murio | IBES tronco | 0.827 ± 0.08 0.815 ± 0.10 | 0.809 ± 0.08 0.858 ± 0.06 | 0.863 ± 0.06 0.795 ± 0.01 | 0.003* 0.727 | 0.535 |
| No murió Murio | IBES tórax | 0.820 ± 0.08 0.829 ± 0.09 | 0.813 ± 0.09 0.832 ± 0.05 | 0.879 ± 0.17 0.773 ± 0.02 | 0.044 0.929 | 0.874 |
| No murió Murio | IBES abdomen | 0.765 ± 0.15 0.804 ± 0.16 | 0.765 ± 0.15 0.834 ± 0.02 | 0.833 ± 0.12 0.760 ± 0.09 | 0.829 0.510 | 0.318 |

Los datos se presentan como Media ± D.E.; ACT = agua corporal total; AEC= agua corporal extracelular; R / T = Resistencia ajustada por altura evaluada en omíinos; Xc / T = Reactancia ajustada por altura evaluada en omíinos; °F = ángulo de fase; IBES = Impedancia bioeléctrica segmentaria en tronco, tórax y abdomen; para el análisis entre grupos se ocupó ANOVA de 1 Factor y en el análisis entre grupos t de student Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de p <0,05*, p ≤ 0.0001 **, p ≤ 0.00001***.

Los resultados del análisis de área bajo curva mostraron como variables predictoras al **índice de impedancia** (AUC = 0.67), **porcentaje de ACT** (AUC = 0.70), **Xc/T Ω /m** (AUC = 0.63) y **°F** (AUC = 0,74) para predecir eventos de muerte en IC secundaria a EPOC.

Los punto de corte óptimos para predecir la mortalidad fueron \geq **0.851** para el **índice de impedancia** (sensibilidad 69.23%, especificidad 73.40%, VPP= 41.9%; IC_{95%} (28.4% – 56.7%) y VPN= 89.6%; IC_{95%} (80.8% – 94.6%), **56.7%** para el **porcentaje de ACT** (sensibilidad 53.85%, especificidad 75.53%, VPP= 36.8%; IC_{95%} (23.4% – 52.7%) y VPN= 85.2%; IC_{95%} (75.9% – 91.3%), **23.33 Ω /m Xc/T Ω /m** (sensibilidad 57.69%, especificidad 75.79%, VPP= 39.5%; IC_{95%} (25.6% – 55.3%) y VPN= 86.7% IC_{95%} (77.8% – 92.4%) y **4.1°** para **°F** (sensibilidad 61.65%, especificidad 85.26%, VPP= 44.4%; IC_{95%} (29.5% – 60.4%) y VPN= 88.2%; IC_{95%} (79.7% – 93.5%). (Ver tabla 13 – figura 10).

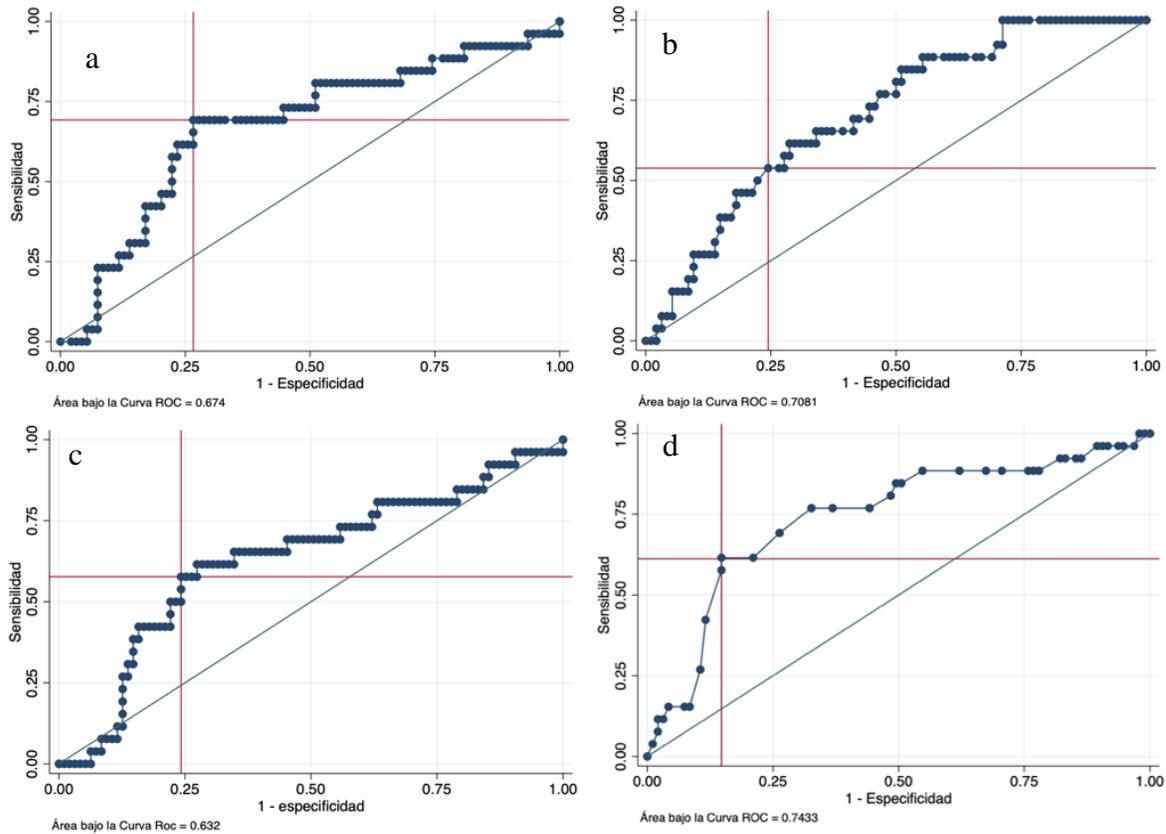
Por lo que los pacientes que tuvieron valores por debajo (Xc/T Ω /m y °F) o por arriba del punto de corte (índice de impedancia y % de ACT) según corresponda en cada variable de estudio. Al ser una prueba altamente específica y tener un resultado negativo en la prueba diagnóstica, así como mayores valores de VPN, se puede interpretar como una menor probabilidad del riesgo de morir de acuerdo a estos resultados en estas variables pronósticas asociadas al equilibrio de los líquidos corporales.

TABLA 13. Puntos de corte para el evento de defunción por variables de sobrecarga hídrica en pacientes de IC secundaria EPOC.

| Variable | AUC ROC | P | Sensibilidad | Especificidad | VPP | VPN | Clasificación correcta |
|-----------------------------|---|-----------|--------------|---------------|---|---|------------------------|
| Índice de impedancia >0.851 | 0.674 ; IC _{95%} (0.551 – 0.797) | 0.0001*** | 69.23% | 73.40% | 41.9%; IC _{95%} (28.4% – 56.7%) | 89.6%; IC _{95%} (80.8% – 94.6%) | 72.50% |
| ACT% > 56.7% | 0.708 ; IC _{95%} (0.604 – 0.811) | 0.006** | 53.85% | 75.53% | 36.8%; IC _{95%} (23.4% – 52.7%) | 85.2%; IC _{95%} (75.9% – 91.3%) | 70.83% |
| Xc/T < 23.33 Ω/m | 0.632 ; IC _{95%} (0.504 – 0.769) | 0.0001*** | 57.69% | 75.79% | 39.5%; IC _{95%} (25.6% – 55.3%) | 86.7%; C _{95%} (77.8% – 92.4%) | 71.90% |
| °F < 4.1° | 0.743 ; IC _{95%} (0.629 – 0.858) | 0.0001*** | 61.65% | 85.26% | 44.4%; IC _{95%} (29.5% – 60.4%) | 88.2%; IC _{95%} (79.7% – 93.5%) | 82.64% |

ACT = agua corporal total; AEC= agua corporal extracelular; R / H = Resistencia ajustada por altura evaluada en ominos; Xc / T = Reactancia ajustada por altura evaluada en ominos; °F = ángulo de fase; Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de p <0,05*, p≤ 0.0001 **, p≤ 0.00001***.

Figura 10. Desempeño del análisis del área bajo la curva con variables de sobrecarga hídrica para evento de muerte

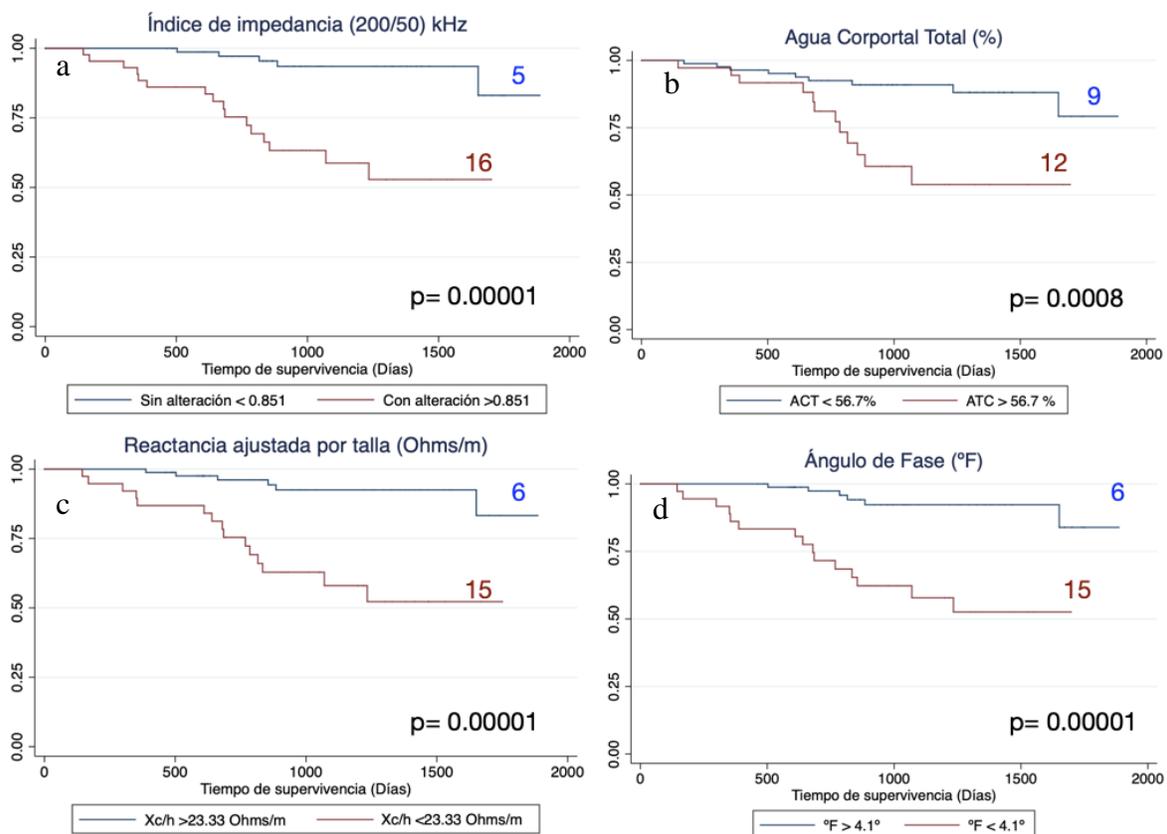


Puntos de corte por área bajo la curva. a) **Índice de impedancia**, b) ACT = agua corporal total; c) X_c / T = Reactancia estandarizada por altura; d) $^{\circ}F$ = ángulo de fase.

De acuerdo con las gráficas de Kaplan Meier y las prueba de Kaplan Meier – log-rank, existen diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia y la velocidad de eventos de muerte, en cada una de estas variables predictoras durante el tiempo de seguimiento. Como el índice de impedancia, donde los pacientes con un valor ≥ 0.851 , mueren con mayor frecuencia que aquellos que tuvieron un valor menor a éste ($p = 0.0003$); de igual forma aquellos que tuvieron un mayor porcentaje de ACT (56.7%) mostró una frecuencia ligeramente mayor del evento, en comparación con los que tuvieron un valor de ACT menor, ($p = 0.001$); la estimación

de muertes por X_c/T , mostró una mayor frecuencia de ocurrencias y velocidad del evento de muerte comparado a las otras variables predictoras cuando tenían un valor igual o menor a 23.33 reactancia, $p = 0.00001$. En cuanto al $^{\circ}F$, aquellos con un valor igual o menor al punto de corte obtenido en la curva ROC murieron más y más rápido que aquellos con un valor mayor 4.1° ; $p=0.00001$. (Ver figura 11)

Figura 11. Desempeño del análisis del área bajo la curva con variables de sobrecarga hídrica para evento de muerte.



La n en cada una de las variables analizadas fue de 120 individuos. A) **Índice de impedancia**, b) ACT = agua corporal total; c) X_c / H = Reactancia estandarizada por altura; d) $^{\circ}F$ = ángulo de fase.

Acerca de los análisis de Riesgos proporcionales de Cox, mostraron algunas variables predictoras que jugaron un papel importante en la mortalidad de los pacientes de IC secundaria a EPOC en los modelos univariados. Donde la edad se asoció al riesgo de muerte, por cada año cumplido aumenta el riesgo en 10% HR = 1.10 IC_{95%} (1.03 – 1.17); p = 0.002, al evaluar el índice de impedancia además de las variables en las que se estableció un punto de corte se observaron que las variables evaluadas se asociaron a eventos de muerte en estos pacientes ≥ 0.851 presentaron un HR= 6.98, IC_{95%} (2.55 – 19.08); p= 0.0001, ACT $\geq 56.7\%$ HR= 3.96, IC_{95%} (1.65 – 9.48); p= 0.002, $^{\circ}F \leq 4.1^{\circ}$ HR= 6.93, IC_{95%} (2.65 – 18.11); p= 0.0001, Xc/T ≤ 23.33 HR = 6.35 IC_{95%} (2.45 – 16.43); p = 0.0001, en el $^{\circ}F \leq 4.1^{\circ}$ HR = 6.93, IC_{95%} (2.65 – 18.11); p = 0.0001 (ver tabla 15).

Tabla 14. Análisis Univariado de características biológicas antropométricas y edad.

| Análisis univariado | | | | |
|--|-----------|---------------|--------|-----------|
| | HR | IC 95% | | p |
| Edad (a) | 1.10 | 1.03 | 1.17 | 0.002** |
| Hombres (%) | 0.88 | 0.37 | 2.09 | 0.781 |
| NYHA III-IV | 2.99 | 1.07 | 8.32 | 0.035* |
| GOLD 3-4 | 5.49 | 0.68 | 43.95 | 0.108 |
| Pletora yugular | 2.93 | 1.15 | 7.45 | 0.024* |
| Antropometría | | | | |
| Peso (kg) | 0.98 | 0.96 | 1.01 | 0.342 |
| Talla (m) | 0.54 | 0.01 | 21.24 | 0.747 |
| F. de mano (kg) | 0.95 | 0.90 | 1.00 | 0.062 |
| IMC (kg/m²) | 0.97 | 0.91 | 1.03 | 0.402 |
| CMB (cm) | 0.98 | 0.90 | 1.07 | 0.695 |
| C. Corporal | | | | |
| II \geq 0.851 | 6.98 | 2.55 | 19.08 | 0.0001*** |
| ACT \geq 56.7% | 3.96 | 1.65 | 9.48 | 0.002** |
| Xc/T \leq 23.33 | 6.35 | 2.45 | 16.43 | 0.0001*** |
| ϕF \leq 4.1° | 6.93 | 2.65 | 18.11 | 0.0001*** |
| IBES Tronco | 1.37 | 0.001 | 1244.3 | 0.927 |
| IBES Tórax | 1.38 | 0.001 | 1379 | 0.926 |
| IBES Abdomen | 4.56 | 0.003 | 5294 | 0.673 |

NYHA = clasificación funcional de la New York Heart Association; GOLD = Iniciativa Global para la clasificación de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; IMC = índice de masa corporal; Cintura c = circunferencia de la cintura; CMB = circunferencia del brazo; ACT = agua corporal total; AEC= agua corporal extracelular; R / T = Resistencia ajustada por altura evaluada en ohmios; Xc / T = Reactancia ajustada por altura evaluada en ohmios; ϕ F = ángulo de fase; BIEV = Impedancia bioeléctrica segmentaria en tronco, tórax y abdomen, Análisis por riesgos proporcionales de COX. Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de $p < 0,05^*$, $p \leq 0.0001^{**}$, $p \leq 0.00001^{***}$.

Respecto a la regresión de COX para las comorbilidades, no se mostraron asociadas al riesgo para fallecer en el modelo univariado. (ver tabla 16).

Tabla 15. Análisis univariado de comorbilidades, tipo de falla cardíaca y parámetros pulmonares para defunciones por riesgos proporcionales de Cox.

| Modelo Univariado | | | | |
|---|-----------|------------------|-------|----------|
| | HR | IC al 95% | | p |
| Hipertensión (%) | 0.94 | 0.60 | 1.48 | 0.820 |
| Diabetes (%) | 0.60 | 0.17 | 2.04 | 0.416 |
| Obesidad (%) , | 0.54 | 0.22 | 1.31 | 0.177 |
| Ob/Vector (%) | 1.64 | 0.59 | 4.52 | 0.337 |
| Caquexia (%) | 0.74 | 0.27 | 2.05 | 0.570 |
| TEP | 0.65 | 0.08 | 4.88 | 0.677 |
| HAP | 1.36 | 0.49 | 3.76 | 0.546 |
| Tipo de falla | | | | |
| ICFEr < 40% | 1 | V. de referencia | | |
| ICFErm 40 – 49 % | 2.86 | 0.64 | 12.77 | 0.166 |
| CFEep > 50% | 0.39 | 0.08 | 1.75 | 0.223 |
| IC derecha | 4.95 | 0.65 | 37.49 | 0.121 |
| VEF 1 | 1.01 | 0.99 | 1.03 | 0.108 |
| VEF1/CVF Post-broncodilatador(%) | 1.01 | 0.50 | 2.04 | 0.972 |

TEP: tromboembolia profunda; **HAP:** hipertensión arterial pulmonar; **ICFEr:** insuficiencia cardíaca de fracción de expulsión reducida; **ICFErm:** insuficiencia cardíaca de fracción de expulsión rango medio; **ICFEep:** insuficiencia cardíaca de fracción de expulsión preservada; **IC derecha:** insuficiencia cardíaca derecha; **VEF1:** volumen expiratorio forzado en el primer segundo; **VEF1/CVF:** cociente del volumen expiratorio forzado en el primer segundo sobre la capacidad vital forzada en estado post-broncodilatador. Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de $p < 0,05^*$, $p \leq 0.0001^{**}$, $p \leq 0.00001^{***}$.

Asímismo, en el análisis del uso de fármacos para el tratamiento de la IC y de la EPOC, dos de los medicamentos estudiados fueron asociaron a una disminución del evento de muerte en el análisis univariado, el uso de Antagonistas adrenérgicos β_2 en 8.33 y uso de oxígeno suplementario 2.5 veces menos riesgo de morir. (ver tabla 17).

Tabla 16. Análisis univariado de uso de fármacos para defunciones por riesgos proporcionales de Cox de uso de fármacos

| Modelo univariado | | | | |
|--------------------------------|-----------|------------------|------|----------|
| | HR | IC al 95% | | p |
| BB | 1.37 | 0.52 | 3.57 | 0.517 |
| IECAS | 1.04 | 0.30 | 3.56 | 0.945 |
| BRAS | 1.84 | 0.73 | 4.62 | 0.192 |
| ARM | 2.27 | 0.94 | 5.47 | 0.067 |
| Diuretico de asa | 1.46 | 0.59 | 3.58 | 0.409 |
| Hipoglicemiantes | 0.59 | 0.13 | 2.56 | 0.482 |
| Digital | 2.11 | 0.70 | 6.38 | 0.182 |
| nitratos | 1.27 | 0.37 | 4.38 | 0.696 |
| AINES | 1.43 | 0.47 | 4.29 | 0.523 |
| A. β_2 | 0.12 | 0.03 | 0.43 | 0.001** |
| O2 | 0.40 | 0.15 | 1.02 | 0.057 |

BB= Bloqueadores de los receptores adrenérgicos B1; **IECAS** = Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina; **BRAS**= Bloqueadores de los receptores de Angiotensina II; **ARM**= Antagonistas de los Receptores para Mineralocorticoides; **AINES**= Anti Inflamatorios No Esteroideos; **A β_2** : Antagonistas adrenérgicos β_2 ; **O2** Oxígeno suplementario, Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de $p < 0,05^*$, $p \leq 0.0001^{**}$, $p \leq 0.00001^{***}$.

Para asegurar que no existiera colinealidad entre las diferentes variables pronósticas de interés y las incluidas en los modelos saturados se realizó una serie de pruebas de correlación de Pearson o Spearman de acuerdo a la distribución que presentaban los datos de cada variable previo al análisis de la regresión COX en cada modelo

Tabla 17. Correlaciones de Spearman para las variables incluidas en los modelos saturados y de componentes principales.

| | Edad | Agrupación NYHA | Presencia de pletora yugular | Xc/T | Uso de Antagonistas $\beta 2$ | Uso de ARM | Uso de O2 suplementario | DM II | VEF1 Post broncodilatador |
|-------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------|
| Edad (p) | - | 0.291 (0.005) | 0.165 (0.08) | 0.094 (0.484) | 0.017 (0.850) | 0.030 (0.748) | -0.144 (0.127) | -0.074 (0.410) | 0.285 (0.004) |
| ACT% | 0.200 (0.028) | 0.151 (0.165) | 0.018 (0.854) | - | -0.009 (0.925) | -0.097 (0.311) | -0.030 (0.794) | -0.191 (0.036) | -0.110 (0.296) |
| Xc/T | 0.064 (0.484) | 0.045 (0.665) | -0.016 (0.879) | - | 0.023 (0.812) | 0.235 (0.012) | -0.061 (0.518) | -0.009 (0.925) | 0.058 (0.523) |
| ºF | -0.410 (0.0001) | -0.215 (0.045) | -0.097 (0.313) | - | 0.047 (0.621) | -0.070 (0.459) | -0.029 (0.761) | 0.140 (0.123) | -0.014 (0.891) |
| II $\geq 0.851^*$ | 0.327 (0.003) | -0.011 (0.913) | 0.225 (0.017) | - | 0.099 (0.307) | -0.068 (0.473) | 0.073 (0.444) | -0.109 (0.255) | -0.069 (0.449) |
| ACT >56.7% | 0.216 (0.017) | -0.174 (0.1008) | 0.253 (0.018) | - | 0.017 (0.862) | -0.154 (0.106) | 0.063 (0.510) | 0.005 (0.954) | -0.138 (0.133) |
| Xc/T $\leq 23.33^*$ | 0.032 (0.722) | 0.061 (0.571) | 0.081 (0.400) | - | -0.202 (0.181) | 0.127 (0.181) | -0.012 (0.893) | -0.020 (0.823) | 0.027 (0.797) |
| $\text{ºF} \leq 4.10^*$ | 0.372 (0.001) | 0.228 (0.033) | 0.098 (0.308) | - | -0.067 (0.478) | 0.085 (0.368) | -0.066 (0.490) | -0.131 (0.149) | 0.007 (0.940) |

NYHA = clasificación funcional de la New York Heart Association; ACT = agua corporal total; Xc / T = Reactancia ajustada por altura evaluada en ominos; ºF = ángulo de fase; A $\beta 2$: Antagonistas adrenérgicos $\beta 2$; ARM: Antagonistas de los Receptores para Mineralocorticoides; O2 Oxígeno suplementario; DM II: Diabetes Mellitus tipo II; VEF1= Volumen de Expiración Forzada en 1 segundo; Prueba de correlación de Pearson y prueba de correlación de Spearman, Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de $p < 0,05^*$, $p \leq 0.0001^{**}$, $p \leq 0.00001^{***}$.

Por su parte, en cada una de las variables de interés explorados mediante los modelos saturados se observó que aún en presencia de las variables que se incluyeron algunas de relevancia clínica, así como aquellas con una $p \leq 0.10$ (edad, X_c/T , clasificación funcional NYHA por grupos, pletora yugular, Antagonistas adrenérgicos β_2 , Antagonistas de los Receptores para Mineralocorticoides, oxígeno suplementario, diabetes mellitus, VEF1) las asociaciones al evento de muerte se mantuvieron estadísticamente significativas en presencia de las variables incluidas en el modelo. La edad al igual que en el modelo univariado se asoció al riesgo de muerte, y se observó que por cada año cumplido el riesgo aumenta en 20% HR= 1.20 IC_{95%} (1.02 – 1.40), $p= 0.021$, asu vez el Índice de impedancia en este modelo aumentó el riesgo HR= 7.83, IC_{95%} (1.28 – 47.60), $p= 0.025$; ACT >56.7% HR= 6.02, IC_{95%} (1.23 – 29.45), $p= 0.027$; la $X_c/T \leq 23.33 \Omega/m$, mostró una disminución del 14.46 veces más riesgo de muerte en aquellos con valores de reactancia ajustada por talla menores al punto de corte HR = 15.46, IC_{95%} (1.93 – 123.28), $p= 0.010$, para el $^{\circ}F \leq 4.1^{\circ}$ se observó que cuando los pacientes presentan un valor menor a este, existe un mayor riesgo de muerte HR= 7.61, IC_{95%} (1.45 – 39.79), $p = 0.016$. (ver tabla 18).

Tabla 18. Análisis del Modelo saturado de características biológicas antropométricas y edad.

| Análisis saturado | | | | |
|--|-----------|---------------|--------|----------|
| | HR | IC 95% | | p |
| Edad (a) | 1.20 | 1.02 | 1.40 | 0.021* |
| Hombres (%) | - | - | - | - |
| NYHA III-IV | 1.78 | 0.09 | 5.96 | 0.786 |
| GOLD 3-4 | - | - | - | - |
| Pletora yugular | 2.42 | 0.64 | 9.20 | 0.191 |
| Antropometría | | | | |
| Peso (kg) | - | - | - | - |
| Talla (m) | - | - | - | - |
| F. de mano (kg) | 0.93 | 0.82 | 1.05 | 0.292 |
| IMC (kg/m²) | - | - | - | - |
| CMB (cm) | - | - | - | - |
| C. Corporal | | | | |
| II \geq 0.851 | 7.83 | 1.28 | 47.6 | 0.025* |
| ACT \geq56.7% | 6.02 | 1.23 | 29.45 | 0.027* |
| Xc/T \leq 23.33 | 15.46 | 1.93 | 123.28 | 0.010* |
| $^{\circ}$F \leq 4.1$^{\circ}$ | 7.61 | 1.45 | 39.79 | 0.016* |
| BIEV Tronco | - | - | - | - |
| BIEV Tórax | - | - | - | - |
| BIEV Abdomen | - | - | - | - |

NYHA = clasificación funcional de la New York Hearth Association; GOLD = Iniciativa Global para la clasificación de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; IMC = índice de masa corporal; Cintura c = circunferencia de la cintura; CMB = circunferencia del brazo; ACT = agua corporal total; AEC= agua corporal extracelular; R / T = Resistencia ajustada por altura evaluada en omínos; Xc / T = Reactancia ajustada por altura evaluada en omínos; $^{\circ}$ F = ángulo de fase; BIEV = Impedancia bioeléctrica segmentaria en tronco, tórax y abdomen, Análisis por riesgos proporcionales de COX. Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de $p < 0,05^*$, $p \leq 0.0001^{**}$, $p \leq 0.00001^{***}$.

Como se mencionó previamente, aunque entre las variables de comorbilidades exploradas en el modelo univariado no existieron asociaciones a los eventos de muerte se exploraron aquellas que tenían una tendencia a la significancia estadística como la obesidad diagnosticada por la impedancia bioeléctrica de análisis vectorial, observándose como un predictor de mortalidad en estos pacientes aun en presencia de las variables incluidas en el modelo. (ver tabla 19).

Tabla 19. Análisis del Modelo saturado de comorbilidades, tipo de falla cardíaca y parámetros pulmonares para defunciones por riesgos proporcionales de Cox.

| Modelo Saturado | | | | |
|----------------------------------|-----------|------------------|-------|----------|
| | HR | IC al 95% | | p |
| Comorbilidades | | | | |
| Hipertensión (%) | - | - | - | - |
| Diabetes (%) | - | - | - | - |
| Obesidad (%) | - | - | - | - |
| Ob/Vector (%) | 6.06 | 1.07 | 34.29 | 0.042* |
| Caquexia (%) | - | - | - | - |
| TEP | - | - | - | - |
| HAP | - | - | - | - |
| Tipo de falla | | | | |
| ICFEr < 40% | 1 | V. de referencia | | |
| ICFErm 40 – 49 % | - | - | - | - |
| CFEp > 50% | - | - | - | - |
| IC derecha | - | - | - | - |
| VEF 1 | | | | |
| VEF1/CVF Post-broncodilatador(%) | - | - | - | - |

TEP: tromboembolia profunda; **HAP:** hipertensión arterial pulmonar; **ICFEr:** insuficiencia cardíaca de fracción de expulsión reducida; **ICFErm:** insuficiencia cardíaca de fracción de expulsión rango medio; **CFEp:** insuficiencia cardíaca de fracción de expulsión preservada; **IC derecha:** insuficiencia cardíaca derecha; **VEF1:** volumen expiratorio forzado en el primer segundo; **VEF1/CVF:** cociente del volumen expiratorio forzado en el primer segundo sobre la capacidad vital forzada en estado post-broncodilatador. Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de $p < 0,05^*$, $p \leq 0.0001^{**}$, $p \leq 0.00001^{***}$.

Para el análisis del uso de fármacos en este modelo solo los agonistas adrenérgico $\beta 2$ continuaron presentando disminución del riesgo de muerte 12.5 veces de morir cuando los pacientes emplean este fármaco.

Tabla 20. Análisis del Modelo saturado de uso de fármacos para defunciones por riesgos proporcionales de Cox de uso de fármacos.

| Modelo Saturado | | | | |
|--------------------------------|-----------|------------------|------|----------|
| | HR | IC al 95% | | p |
| BB | - | - | - | - |
| IECAS | - | - | - | - |
| BRAS | - | - | - | - |
| ARM | - | - | - | - |
| Diuretico de asa | - | - | - | - |
| Hipoglicemiantes | - | - | - | - |
| Digital | - | - | - | - |
| nitratos | - | - | - | - |
| AINES | - | - | - | - |
| A. $\beta 2$ | 0.08 | 0.01 | 0.67 | 0.020* |
| O2 | - | - | - | - |

BB= Bloqueadores de los receptores adrenérgicos B1; IECAS = Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina; BRAS= Bloqueadores de los receptores de Angiotensina II; ARM= Antagonistas de los Receptores para Mineralocorticoides; AINES= Anti Inflamatorios No Esteroides; A $\beta 2$: Antagonistas adrenérgicos $\beta 2$; O2 Oxígeno suplementario. Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de $p < 0,05^*$, $p \leq 0.0001^{**}$, $p \leq 0.00001^{***}$.

Una vez realizado el ajuste del análisis saturado incluyendo aquellas variables que presentaron una $p \leq 0.10$ y otras con importancia clínica tales como: la presencia de diabetes mellitus y el volumen expiratorio forzado en el primer segundo, se realizó un modelo de efectos principales mediante un análisis de Riesgos proporcionales de COX por el método stepwise con las variables previamente consideradas, en donde se observó que las variables de interés se mantuvieron con diferencias estadísticamente significativas independientemente de las variables por las cuales se ajustaron y aumentaron el valor del riesgo en presencia de estas.

Tablas 21 – 26. Análisis univariado y efectos principales para características biológicas socio-antropométricas y composición corporal para muertes por riesgos proporcionales de Cox: Stepwise

| | Análisis univariado | | | | Modelo ajustado $p < 0.10$ | | | |
|-------------|---------------------|--------|------|---------|----------------------------|--------|------|---------|
| | HR | IC 95% | | p | HR | IC 95% | | p |
| Edad | 1.10 | 1.03 | 1.17 | 0.002** | 1.11 | 1.04 | 1.19 | 0.001** |

Ajustado < 0.05 : A. β_2 : uso Antagonistas adrenérgicos β_2 ; Xc/T 23.33 Ω/m : reactancia estandarizada por talla con un punto de corte de 23.33 Ohmios/metro; ARM= Antagonistas de los Receptores para Mineralocorticoides, diabetes mellitus y VEF1: volumen expiratorio forzado en el primer segundo, Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de $p < 0,05^*$, $p \leq 0.0001^{**}$, $p \leq 0.00001^{***}$.

| | Análisis univariado | | | | Modelo ajustado $p < 0.10$ | | | |
|--------------------|---------------------|--------|------|--------|----------------------------|--------|-------|--------|
| | HR | IC 95% | | p | HR | IC 95% | | p |
| NYHA III-IV | 2.99 | 1.07 | 8.32 | 0.035* | 4.46 | 1.34 | 13.85 | 0.015* |

Ajustado < 0.05 : A. β_2 : uso Antagonistas adrenérgicos β_2 ; Xc/T 23.33 Ω/m : reactancia estandarizada por talla con un punto de corte de 23.33 Ohmios/metro; DM: diabetes mellitus; VEF1 post-broncodilatador, Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de $p < 0,05^*$, $p \leq 0.0001^{**}$, $p \leq 0.00001^{***}$.

| | Análisis univariado | | | | Modelo ajustado $p < 0.10$ | | | |
|-----------------------------------|---------------------|--------|-------|-----------|----------------------------|--------|-------|--------|
| | HR | IC 95% | | p | HR | IC 95% | | p |
| II > 0.851 | 6.98 | 2.55 | 19.08 | 0.0001*** | 6.93 | 1.51 | 31.76 | 0.013* |

Ajustado < 0.05 : Edad, NYHA III-IV, A. β_2 : uso Antagonistas adrenérgicos β_2 , diabetes mellitus y VEF1: volumen expiratorio forzado en el primer segundo, Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de $p < 0,05^*$, $p \leq 0.0001^{**}$, $p \leq 0.00001^{***}$.

| | Análisis univariado | | | | Modelo ajustado $p < 0.10$ | | | |
|-------------------------------------|---------------------|--------|------|---------|----------------------------|--------|-------|---------|
| | HR | IC 95% | | p | HR | IC 95% | | p |
| ACT $\geq 56.7\%$ | 3.96 | 1.65 | 9.48 | 0.002** | 9.49 | 2.50 | 36.02 | 0.001** |

Ajustado < 0.05 : Edad, NYHA III-IV, A. β_2 : uso Agonistas adrenérgicos β_2 , DM: diabetes mellitus y VEF1: volumen expiratorio forzado en el primer segundo, Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de $p < 0,05^*$, $p \leq 0.0001^{**}$, $p \leq 0.00001^{***}$.

| | Análisis univariado | | | | Modelo ajustado $p < 0.10$ | | | |
|-------------------------------------|---------------------|--------|-------|-----------|----------------------------|--------|-------|---------|
| | HR | IC 95% | | p | HR | IC 95% | | p |
| Xc/T ≤ 23.33 | 6.35 | 2.45 | 16.43 | 0.0001*** | 7.00 | 2.14 | 22.83 | 0.001** |

Ajustado < 0.05 : Edad, A. β_2 : uso Antagonistas adrenérgicos β_2 , Pletora yugular, DM: diabetes mellitus y VEF1: volumen expiratorio forzado en el primer segundo, Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de $p < 0,05^*$, $p \leq 0.0001^{**}$, $p \leq 0.00001^{***}$.

| | Análisis univariado | | | | Modelo ajustado p<0.10 | | | |
|-----------------|---------------------|--------|-------|-----------|------------------------|--------|-------|--------|
| | HR | IC 95% | | p | HR | IC 95% | | p |
| °F ≤ 4.1 | 6.93 | 2.65 | 18.11 | 0.0001*** | 6.15 | 1.54 | 24.50 | 0.010* |

Ajustado <0.05: A.NYHA III-IV, $\beta 2$: uso Antagonistas adrenérgicos $\beta 2$, edad, Pletora yugular, DM: diabetes mellitus y VEF1: volumen expiratorio forzado en el primer segundo, Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de $p < 0,05^*$, $p \leq 0.0001^{**}$, $p \leq 0.00001^{***}$.

Pese todas las variables de interés como el índice de impedancia, agua corporal total, reactancia estandarizada por talla y ángulo de fase mostraron ser una buena variable pronóstica observada mediante las curvas de Kaplan – Meier los HR y sus valores “p” en el modelo univariado y saturado, hay que considerar que cuando examinamos no solo el valor de p y del Hazzard Ratio, sino que tomamos en cuenta los valores del área bajo la curva del °F (AUC= 0.74), la especificidad tomando en cuenta que es la capacidad de la prueba de poder detectar a un sujeto sin la característica buscada cuando realmente no la tiene, y que sus valores predictivos positivos (44.4%) y negativos (88.2%) así como la correcta clasificación de sujetos del 82.64% por la prueba, fueron superiores a las de más variables por lo que esta variable podría ser la mejor de todas las propuestas y para realizar el pronóstico de supervivencia en estos pacientes.

Discusión.

La relevancia de estudio radica en evaluar la utilidad pronóstica del BIA sobre el evento de muerte asociado a la distribución anormal de líquidos corporales en pacientes con EPOC más IC siendo 26 (20.96%) de 124 pacientes los diagnosticados con sobrecarga de ACT, y donde los resultados sugieren que la distribución anormal de líquidos corporales es un factor de riesgo independiente de muerte en pacientes con IC secundaria a EPOC teniendo una tasa de mortalidad estimada en 7.5 muertes por cada 100 pacientes por cada año persona y la tasa de letalidad por alteraciones de los líquidos corporales fue de 4 casos por cada 10,000 pacientes, así mismo la razón de tasas de incidencia fue de 6.5 veces más riesgo de morir en aquellos con alteraciones de líquidos corporales. También se observó claramente la relación de la edad (HR 1.11; p= 0.001), peso corporal total, fuerza de mano y las clasificaciones NYHA (HR 4.46; p= 0.002) tanto como la GOLD en estadios avanzados de los pacientes que fallecieron muy lo cual también ha sido señalado por otros autores^{5, 96}, dichos factores pueden llevar al paciente a la pérdida de fuerza y tolerancia al esfuerzo lo que deriva en hábitos sedentarios que de manera sostenida conducirá a un mayor riesgo de eventos hospitalarios y porsupuesto fatales. De acuerdo la evidencia disponible se ha señalado que el pronóstico de los pacientes en los que éstas entidades coexisten, muestran un mayor riesgo de morir en comparación con los pacientes con EPOC o IC por separado, siendo el doble (HR: 2.1, IC_{95%}: 1,2 a 3.6; p= 0.01) en comparación con los pacientes que tenían sólo EPOC⁵⁰. Incluso el riesgo puede ser mucho mayor HR: 5.4 (IC_{95%} 4.39 - 6.75; p= 0.001)⁵. Aunque otros estudios no encontraron diferencias entre grupos¹⁵.

Respecto a la asociación entre sobrecarga de líquidos y muerte, evaluada mediante el método BIA, éste ha demostrado ser herramienta útil para el pronóstico clínico en pacientes con patologías donde la acumulación de líquidos y los cambios en la

composición corporal son factores pronósticos adversos, no tan solo en este estudio.^{90,110,113}

Los valores de las variables pronósticas fueron estimados por el método de Curva Roc donde el índice de impedancia tuvo como valor 0.851 y el ángulo de fase 4.1° valores muy cercanos a los que mencionan otros autores⁹⁰ que también los asocian al riesgo de morir además de De Blasio y Cols.,³⁷ reportaron la utilidad del BIA en el pronóstico de muerte por EPOC utilizando un cociente de impedancia ≥ 0.843 con un riesgo de casi 6 veces HR= 5.58 (IC_{95%} 1.60 – 19.41; p= 0.007) y $\angle F \leq 4.1^\circ$ con un HR= 9.0 (IC_{95%} 2.06- 39.03; p= 0.004).

Se ha demostrado previamente que el Xc/H que se asocia indirectamente con la salud de la membrana, jugando un papel clave en la redistribución de ECW, aunque esta última variable no se encontró como un factor de riesgo entre nuestros resultados en comparación con otros autores.^{63, 74, 96, 110, 114} Sin embargo, en pacientes con IC, existen más estudios que avalan a esta herramienta tanto en pacientes ambulatorios y hospitalizados. Tal como lo mostraron Sakaguchi y Cols,⁸⁵ que evaluaron la cantidad de AEC en el pronóstico de muerte por IC aguda descompensada a los seis meses de seguimiento obteniendo un HR= 5.28 (IC 95% 2.21-12,61; p=0.001). En México Castillo L. y Cols.¹¹⁵, evaluaron la distribución de líquidos como predictor de mortalidad en pacientes con IC crónica donde la presencia de alteraciones en la distribución de líquidos se evaluó con el índice de impedancia ≥ 0.850 HR= 2.8 (IC 95% 1.25-6.4, p= 0.01) igualmente muy cercano al punto de corte que se ha propuesto para nuestros pacientes.

En nuestra muestra un valor de Xc/T menor a $23.33 \Omega/m$ se asoció al evento muerte (HR: 7.00, IC_{95%}: 2.14 – 22.83; p= 0.001), lo que concuerda con estudios previos realizados principalmente en pacientes con IC aguda^{115, 96, 105, 106, 110}.

En los análisis multivariable ajustados por edad, hipertensión y clasificación funcional de la NYHA, el ACT fue un factor de riesgo independiente al igual que en otros estudios con pacientes con IC crónica como el de Castillo L. y Cols.¹¹⁵

Cuando el ACT aumentó en un 6.7% o más, se asoció con eventos de muerte en pacientes con IC secundaria a EPOC en 8.49% veces más (HR: 9.49; p= 0.001) en comparación con pacientes con porcentajes más bajos de ACT, independientemente de otros factores. Siendo similar a lo reportado por Kammar-García y Cols donde el ACT aumentó en 9%.¹¹⁶

Limitaciones.

Entre las limitaciones que encontró este presente estudio fue un número reducido de sujetos con diagnóstico de EPOC concomitante con IC, el 21 de marzo de 2020 se declaró emergencia sanitaria debido a la Pandemia ocasionada por el virus SARS COV2 durante el cual se suspendieron las actividades relacionadas a muestreo de pacientes, además de las evaluaciones de seguimiento de los pacientes nuevos y aquellos que se incluyeron a partir de los registros previos en este estudio, así mismo se suspendió la atención regular a los pacientes de la clínica de EPOC y tabaquismo, y de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca, para priorizar la atención a los pacientes de COVID 19 que requirieron la atención en la sede de este estudio de doctorado: el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Conclusiones.

De acuerdo a los estudios previos los pacientes con IC concomitante con EPOC tienen un peor pronóstico de supervivencia con respecto a aquellos que sólo tienen IC o EPOC de manera aislada, pero también bien es cierto que hay múltiples factores que influyen en la mortalidad de estos pacientes.

En este estudio se se encontró que la Sobrecarga de líquidos corporales juega un papel importante en el pronóstico de muerte de estos pacientes mostrando que el 29.75% de los pacientes presentó alguna alteración de los líquidos corporales evaluado por el °F. También se observó que los riesgos fueron más conservadores cuando se fijaba un punto de corte a las variables para predecir el riesgo de morir por cualquier causa como en el caso del ACT el cual fue determinado mediante la prueba de Curva ROC con un valor de 56.7%.

A pesar de que se preveía que todas las variables de la BIA tendrían buen desempeño como predictores del evento de interés tales como la R/T, Xc/T y °F, el punto de corte para la variable Xc/T no fue concluyente, sin embargo, para la R/T y el °F se estimaron en $23.33 \Omega/m$ y 4.1° respectivamente observando un buen desempeño en el área bajo la curva. Por otro lado las estimaciones de las velocidades con las que ocurrieron las defunciones en estos pacientes fueron de 5 casos para el índice de impedancia (0.851 kHz), ACT 56.7% con 9, Xc/T $23.33 \Omega/m$ y °F 4.1° con 6 para cada uno, en un periodo de 5.47 años. Así mismo los efectos de la sobrecarga y alteración de los líquidos evaluado mediante los puntos de corte de estas variables fue de 6.93 para el índice de impedancia con un punto de corte de 0.851 kHz , HR = 9.49 para ACT (56.7%), mientras que para el Xc/T ($23.33 \Omega/m$) y el °F (4.1°) fueron HR=7.00 y 6.15 respectivamente señalando un mayor riesgo de

morir por cualquier causa. Sin embargo, aunque las variables pronósticas del BIA tuvieron un buen desempeño en el estudio cuando se realizaron de manera segmentaria para las áreas anatómicas de tronco tórax y abdomen no fueron concluyentes estadísticamente.

Por lo anterior podemos concluir que la utilidad de la BIA y el método BIVA para el diagnóstico de la sobrecarga de los líquidos y/o edema, puede permitir una intervención temprana de estos pacientes disminuyendo complicaciones y eventos fatales.

Sin embargo, hacen falta más estudios con un mayor tamaño de muestra que puedan apoyar los resultados de este estudio.

Recursos.

Tabla 27. Recursos humanos.

| Recurso humano | Función en el estudio | Fuente de financiamiento |
|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Cardiólogo | Diagnóstico de IC, | Instituto Nacional de |
| | clasificación NYHA, de | Enfermedades Respiratorias |
| Ecocardiografista | fracción de expulsión, y | Instituto Nacional de |
| | diagnóstico de cambios | Enfermedades Respiratorias |
| Epidemióloga | anatómicos en las | Instituto Nacional de |
| | cámaras cardíacas | Enfermedades Respiratorias |
| Neumólogo | Diagnóstico y | Instituto Nacional de |
| | clasificación de EPOC | Enfermedades Respiratorias |
| Epidemiólogo clínico | Realización de BIVA y | Instituto Nacional de |
| | diagnóstico de estado | Enfermedades Respiratorias |
| | hídrico. | |

Tabla 28. Recursos financieros.

| Nombre del servicio y estudios | Precio Proyecto INER | Estudios a realizarse | Costo total | Financiamiento |
|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Hemodinámia | | | | Instituto Nacional de Enfermedades |
| Ecocardiograma | \$2,208.00 | 147 | \$324,576.00 | Respiratorias |
| Fisiología respiratoria | | | | Instituto Nacional de Enfermedades |
| Espirometría simple | \$ 346.00 | 147 | \$50,862.00 | Respiratorias |
| Nutrición | | | | Instituto Nacional de Enfermedades |
| Impedancia | \$ 288.00 | 147 *3 | \$127,008.00 | Respiratorias |
| Consulta Especializada | | | | Instituto Nacional de Enfermedades |
| Cardiología | \$ 700.00 | 147 | \$ 102,900.00 | Respiratorias |
| Nutrición | \$ 700.00 | 147 | \$ 102,900.00 | |
| Total | | | \$ 708,246.00 | |

Cronograma de Actividades.

| Semestre | Primero Ago-Dic 2018 | Segundo Ene-Jul 2019 | Tercero Ago-Dic 2019 | Cuarto Ene-Jul 2020 | Quinto Ago-Dic 2020 | Sexto Ene-Jul 2021 | Séptimo Ago-Dic 2021 | Octavo Ene-Jul 2022 |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Revisión Bibliográfica | *** | *** | *** | *** | *** | *** | *** | |
| Realización de las observaciones y correcciones pertinentes | *** | *** | *** | *** | *** | *** | *** | |
| Sometimiento y aprobación por el comité de ética | *** | | | | | | | |
| Creación del instrumento de recolección y de la base de datos | *** | | | | | | | |
| Reclutamiento de pacientes | *** | *** | *** | *** | *** | | | |
| Evaluación hídrica y cardiovascular | | *** | *** | *** | *** | *** | *** | |
| Análisis estadístico preliminar y difusión de primeros resultados mediante la publicación de artículo de investigación y presentación en foros científicos. | | | | *** | *** | | | |
| Examen de candidatura | | | | | *** | | | |
| Análisis estadístico final del estudio | | | | | | | | *** |
| Estancia doctoral en el extranjero | | | | | | *** | | |
| Redacción de resultados finales, conclusiones y discusión del protocolo de investigación | | | | | | | *** | *** |
| Presentación de resultados finales en congresos de la European Society of Cardiology y AHA, además de la publicación del artículo de investigación con los resultados del estudio. | | | | *** | *** | *** | *** | *** |
| Examen de grado | | | | | | | | *** |

Bibliografía.

1. Sin DD, Paul Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514–9.
2. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. Epstein FH, editor. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115–26.
3. Man SFP, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006 Oct 1;61(10):849–53.
4. Cosentino ER, Landolfo M, Bentivenga C, Spinardi L, Esposti DD, Cicero AF, et al. Morbidity and mortality in a population of patients affected by heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):1–7.
5. Cuthbert JJ, Kearsley JW, Kazmi S, Kallvikbakka-Bennett A, Weston J, Davis J, et al. The impact of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease on mortality in patients presenting with breathlessness. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(2):185–93.
6. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800.
7. 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. Vol. 135, *Circulation*. 2017. 146–603 p.
8. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2).
9. Van Der Wal MHL, Jaarsma T, Moser DK, Veeger NJGM, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ. Compliance in heart failure patients: The importance of knowledge and beliefs. *Eur Heart J*. 2006;27(4):434–40.

10. Scrutinio D, Guida P, Passantino A, Ammirati E, Oliva F, Lagioia R, et al. Acutely decompensated heart failure with chronic obstructive pulmonary disease: Clinical characteristics and long-term survival. *Eur J Intern Med.* 2019;60(June):31–8.
11. Horodinschi RN, Bratu OG, Dediu GN, Pantea Stoian A, Motofei I, Diaconu CC. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Acta Cardiol.* 2018;0(0):1–8.
12. Celutkiene J, Balciunas M, Kablucko D, Vaitkeviciute L BJ and DE. Challenges of Treating Acute Heart Failure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journa Hear Team.* 2016;3(1):51–5.
13. Rutten FH, Cramer MJM, Grobbee DE, Sachs APE, Kirkels JH, Lammers JWJ, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J.* 2005;26(18):1887–94.
14. Mohamed Rafi MMJ. Study of Left Ventricular Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *J Assoc Physicians India.* 2019;6(2):222–6.
15. Plachi F, Balzan FM, Sanseverino RA, Palombini D V., Marques RD, Clausell NO, et al. Characteristics associated with mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)–heart failure coexistence. *Prim Heal Care Res Dev.* 2018;1–5.
16. Orea-Tejeda A, Navarrete-Peñaloza AG, Verdeja-Vendrell L, Jiménez-Cepeda A, González-Islas DG, Hernández-Zenteno 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;12(12):2635–41.
17. Global Initiative for Chronic Obstructive. GUÍA DE BOLSILLO PARA EL DIAGNÓSTICO, MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC. *Glob Obstr Lung Dis.* 2018;1–41.
18. Papi A, Morandi L, Fabbri LM. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020 Report. *Clin Chest Med.* 2020 Sep;41(3):453–62.
19. Asociacion latioamericana de torax. Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). *Respirar.* 2011;1–43.

20. 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 Dec 15 [cited 2018 Mar 9];380(9859):2095–128.
21. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Samet J, editor. *PLoS Med*. 2006 Nov 28 [cited 2018 Mar 9];3(11):2011–30.
22. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An Official American Thoracic Society Public Policy Statement: Novel Risk Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1 [cited 2018 Mar 9];182(5):693–718.
23. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* . 2009 Aug 29 [cited 2018 Mar 9];374(9691):733–43.
24. van der Wel MC, Jansen RWMM, Bakx JC, Bor HHJ, OldeRikkert MGM, van Weel C. Non-cardiovascular co-morbidity in elderly patients with heart failure outnumbers cardiovascular co-morbidity. *Eur J Heart Fail*. 2007 [cited 2018 Mar 9];9(6–7):709–15.
25. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Burchardt H, Buch P, Seibaek M, Kjølner E, et al. Female sex is associated with a better long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2004 Jan [cited 2018 Mar 9];25(2):129–35.
26. Harjai KJ, Nunez E, Stewart Humphrey J, Turgut T, Shah M, Newman J. Does gender bias exist in the medical management of heart failure? *Int J Cardiol*. 2000 Aug 1 [cited 2018 Mar 9];75(1):65–9.
27. Vaccarino V, Chen YT, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Sex differences in the clinical care and outcomes of congestive heart failure in the elderly. *Am Heart J*. 1999 Nov [cited 2018 Mar 9];138(5 Pt 1):835–42.
28. Piskorz D. De la hipertensión arterial a la insuficiencia cardíaca. *Insuficiencia cardíaca*. 2007;2(3):105–10.
29. Macchia A, Monte S, Romero M, D’Ettorre A, Tognoni G. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007 Sep [cited 2018 Mar 9];9(9):942–8.

30. Taubert G, Bergmeier C, Andresen H, Senges J, Potratz J. Clinical profile and management of heart failure: rural community hospital vs. metropolitan heart center. *Eur J Heart Fail*. 2001 Oct [cited 2018 Mar 9];3(5):611–7.
31. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9 [cited 2018 Mar 9];373(2):111–22.
32. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. [Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT)]. *Arch Bronconeumol*. 2008 May [cited 2018 Mar 9];44(5):271–81.
33. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, et al. The Lung Health Study: Airway Responsiveness to Inhaled Methacholine in Smokers with Mild to Moderate Airflow Limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Feb [cited 2018 Mar 9];145(2_pt_1):301–10.
34. Solanes I, Casan P, Sangenis M, Calaf N, Giraldo B, Güell R. Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(8):445–9.
35. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):680–5.
36. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1326–34.
37. de Blasio F, Scalfi L, Di Gregorio A, Alicante P, Bianco A, Tantucci C, et al. Raw Bioelectrical Impedance Analysis Variables Are Independent Predictors of Early All-Cause Mortality in Patients With COPD. *Chest*. 2019;155(6):1148–57.
38. Thiri6n Romero Ileri, Rodr6guez Llamazares Sebasti6n, Ter6n de la Mancha Kevin, Gonz6lez Woge Miguel PPJ. Efectos Respiratorios de los Inhalantes L6dicos y su Impacto en la Salud Publica. In: Centeno RH, editor. *Coraz6n Pulm6n: Hasta que la muerte los separe*. 1a ed. Mexico City: Editorial Lettra G; 2021. p. 77–95.

39. Morales PAH. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. De los Hallazgos Morfológicos a los Funcionales. In: Centeno RH, editor. Corazón Pulmón: Hasta que la muerte los separe. Editorial. Mexico City: Editorial Lettra G; 2021. p. 97–121.
40. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m.
41. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: The EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):531–9.
42. European Society of Cardiology. México ve mejoras en insuficiencia cardíaca con dieta y ejercicio. 2015 [cited 2018 Mar 9].
43. Orea-Tejeda A J-DV. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. Magnitud del problema. In: Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L R-GC, editor. actores de Riesgo Cardiovascular e Insuficiencia Cardíaca. 1a ed. México: Interamericana, McGraw-Hill; 2005. p. 235–246.
44. Sionis A, Sionis Green A, Manito Lorite N, Bueno H, Coca Payeras A, Díaz Molina B, et al. Comentarios a la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(12):1119–25.
45. Lewin J, Ledwidge M, O’Loughlin C, McNally C, McDonald K. Clinical deterioration in established heart failure: What is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? *Eur J Heart Fail*. 2005 Oct 1 [cited 2018 Mar 9];7(6):953–7.
46. De Rivas B, División JA, Sobreviela E, Márquez-Contreras E, Luque M. Prevalencia y riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca en los hipertensos españoles atendidos en Atención Primaria. Estudio HICAP. *Rev Clin Esp*. 2008;208(10):513–6.
47. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC. Heart Failure Prevalence, Incidence, and Mortality in the Elderly with Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699–703.
48. Ramírez-Venegas Alejandra, Aranda Adrián, Velazquez Monica SMR. Tabaquismo, biomasa y factores de riesgo para enfermedad pulmonar obstructiva crónica. In: Jarosch R, editor. Corazón Pulmón: una alianza indisoluble. Porrúa. Mexico City: Porrúa print; 2018. p. 117–30.

49. Hernández-Centeno Rafael, Pérez-Bautista Oliver, Ramírez-Venegas Alejandra S-MR. Inflamación sistémica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y riesgo cardiovascular. In: Jarosch R, editor. Corazón Pulmón: una alianza indisoluble. Porrúa Pri. Mexico City: Porrúa print; 2018. p. 131–42.
50. Boudestein LCM, Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JWJ, Hoes AW. The impact of concurrent heart failure on prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail*. 2009 Dec [cited 2018 Mar 9];11(12):1182–8.
51. GUSTAFSSON F, TORPPEDERSEN C, SEIBAK M, BURCHARDT H, KOBER L, DIAMOND study group. Effect of age on short and long-term mortality in patients admitted to hospital with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2004 Oct [cited 2018 Mar 9];25(19):1711–7.
52. Gambassi G, Forman DE, Lapane KL, Mor V, Sgadari A, Lipsitz LA, et al. Management of heart failure among very old persons living in long-term care: has the voice of trials spread? The SAGE Study Group. *Am Heart J*. 2000 Jan [cited 2018 Mar 9];139(1 Pt 1):85–93.
53. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *Am Heart J*. 2002 Mar [cited 2018 Mar 9];143(3):412–7.
54. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol*. 2001 Feb 15 [cited 2018 Mar 9];87(4):413–9
55. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing Incidence and Survival for Heart Failure in a Well-Defined Older Population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation*. 2006 Feb 6 [cited 2018 Mar 9];113(6):799–805.
56. Kosiborod M, Lichtman JH, Heidenreich PA, Normand S-LT, Wang Y, Brass LM, et al. National Trends in Outcomes Among Elderly Patients with Heart Failure. *Am J Med*. 2006 Jul 1 [cited 2018 Mar 9];119(7):616.e1-616.e7.
57. Baker DW, Einstadter D, Thomas C, Cebul RD. Mortality trends for 23,505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997. *Am Heart J*. 2003 Aug 1 [cited 2018 Mar 9];146(2):258–64.

58. Polanczyk CA, Rohde LEP, Dec GW, DiSalvo T. Ten-Year Trends in Hospital Care for Congestive Heart Failure. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 14 [cited 2018 Mar 9];160(3):325.
59. Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS, Arnold RH, McCaffrey DJ, Glanville AR. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant*. 2002 Dec [cited 2018 Mar 9];21(12):1290–5.
60. Romero R, Cerda C, Blanhir M, De Jesús M, Cerda RC, Morales Blanhir JE. Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar. 2006 [cited 2018 Sep 28];65(S4):19–27.
61. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 SUPPL.):D42–50.
62. Ohira H, Beanlands RS, Davies RA, Mielniczuk L. The role of nuclear imaging in pulmonary hypertension. *J Nucl Cardiol*. 2015 Feb 27 [cited 2018 Mar 9];22(1):141–57.
63. Hernández Simón P, Lázaro Salvador M, Alcalá López JE, Maicas Bellido C. Cor pulmonale. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2017 Jun [cited 2018 Sep 19];12(35):2116–26.
64. Griffo R, Spanevello A, Temporelli PL, Faggiano P, Carone M, Magni G, et al. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Apr 9 [cited 2018 Sep 19];24(6):567–76.
65. García Rodríguez LA, Wallander M-A, Martín-Merino E, Johansson S. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: A UK primary care study. *Respir Med*. 2010 Nov 1 [cited 2018 Mar 9];104(11):1691–9.
66. Arora S, Lahewala S, Hassan Virk HU, Setareh-Shenas S, Patel P, Kumar V, et al. Etiologies, Trends, and Predictors of 30-Day Readmissions in Patients With Diastolic Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2017;120(4):616–24.
67. Berral de la Rosa F, Rodriguez Bies E. Impedancia bioeléctrica y su aplicación en el ámbito hospitalario. *Rev Hosp Jua Mex*. 2007;74(2):104–12.

68. Genton L, Hans D, Kyle UG, Pichard C. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition: differences between devices and comparison with reference methods. *Nutrition*. 2002 Jan [cited 2018 Mar 9];18(1):66–70.
69. K ME and H. Fluid, electrolyte, and acid-base balance. In: *Human Anatomy and Physiology*. 7th ed. San Francisco: Benjamin-Cummings Publishing Company; 2007. p. 1036-1048.
70. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1980 Jan 1 [cited 2018 Mar 9];33(1):27–39.
71. Jiménez EG. Composición corporal : estudio y utilidad clínica. *Endocrinol y Nutr*. 2012;60(2):69–75.
72. Cárdenas Membrilla Guillermo. Consecuencias Renales de las Enfermedades Cardiopulmonares. In: Orea-Tejeda, Arturo HCR, editor. *Corazón Pulmón: Hasta que la muerte los separe*. Editorial. Mexico City: Editorial Lettra G; 2021. p. 41–63.
73. Valli G, Fedeli A, Antonucci R, Paoletti P, Palange P. Water and sodium imbalance in COPD patients. Vol. 61, *Monaldi Archives for Chest Disease - Pulmonary Series*. 2004 [cited 2018 Mar 9]. p. 112–6.
74. de Leeuw PW, Dees A. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease. *Eur Respir J Suppl*. 2003 Nov 2 [cited 2018 Mar 9];46(46 suppl):33s-40s.
75. Chan J, Knutsen SF, Blix GG, Lee JW, Fraser GE. Water, other fluids, and fatal coronary heart disease: The Adventist health study. *Am J Epidemiol*. 2002;155(9):827–33.
76. Navas JP, Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of edema in congestive heart failure. Vol. 2, *Heart Disease and Stroke*. 1993 [cited 2018 Mar 9]. p. 325–9.
77. Chow MSS. Assessing the Treatment of Congestive Heart Failure: Diuretics, Vasodilators, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 1993;13(5P2):82S-87S.
78. Nunez J, Mascarell B, Stubbe H, Ventura S, Bonanad C, Bodi V, et al. Bioelectrical impedance vector analysis and clinical outcomes in patients with acute heart failure. *J Cardiovasc Med*. 2016;17(4):283–90.

79. Massari F, Iacoviello M, Scicchitano P, Mastropasqua F, Guida P, Riccioni G, et al. Accuracy of bioimpedance vector analysis and brain natriuretic peptide in detection of peripheral edema in acute and chronic heart failure. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2016;45(4):319–26.
80. Espinosa-Cuevas MDLA, Rivas-Rodríguez L, González-Medina EC, Atilano-Carsi X, Miranda-Alatriste P, Correa-Rotter R. Bioimpedance vector analysis for body composition in Mexican population. *Rev Investig Clin*. 2007 [cited 2018 Oct 22];59(1):15–24.
81. Jacobs DO. Bioelectrical Impedance Analysis: Implications for Clinical Practice. *Nutr Clin Pract*. 1997 Oct 1 [cited 2018 Mar 9];12(5):204–10.
82. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr*. 1996 Sep 1 [cited 2018 Mar 9];64(3):436S-448S.
83. Ellis KJ. Human Body Composition: In Vivo Methods. *Physiol Rev*. 2000 Jan 4 [cited 2018 Mar 9];80(2):649–80.
84. Somma S Di, Lukaski HC, Codognotto M. Consensus paper on the use of BIVA (Bioelectrical Impedance Vector Analysis) in medicine for the management of body hydration. *Emerg Care J*. 2011;7(4):6–14.
85. Sakaguchi T, Yasumura K, Nishida H, Inoue H, Furukawa T, Shinouchi K, et al. Quantitative Assessment of Fluid Accumulation Using Bioelectrical Impedance Analysis in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circ J*. 2015;79(12):2616–22.
86. J.R. Alvero-Cruz a L. Correas Gómez , M. Ronconi RFV y JP i M. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal: normas prácticas de utilización. *Rev Andal Med Deport*. 2010;3(2):68–79.
87. Piccoli A, Nescolarde L, Rosell J. Análisis convencional y vectorial de bioimpedancia en la práctica clínica. *Nefrol*. 2002;22(3):228–38.
88. Piccoli AN. 2002 Background of BIVA. *Order A J Theory Ordered Sets Its Appl*. 2002 [cited 2018 Mar 9];2002:1–17.
89. Bozzetto S, Piccoli A, Montini G. Bioelectrical impedance vector analysis to evaluate relative hydration status. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(2):329–34.

90. Castillo Martínez L, Colín Ramírez E, Orea Tejeda A, Asensio Lafuente E, Bernal Rosales LP, Rebollar González V, et al. Bioelectrical impedance and strength measurements in patients with heart failure: comparison with functional class. *Nutrition*. 2007;23(5):412–8.
91. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr*. 2012 Dec;31(6):854–61.
92. Aspromonte N, Cruz DN, Ronco C, Valle R. Role of bioimpedance vectorial analysis in cardio-renal syndromes. *Semin Nephrol*. 2012 Jan 1 [cited 2018 Mar 9];32(1):93–9.
93. Valle R, Aspromonte N, Milani L, Peacock FW, Maisel AS, Santini M, et al. Optimizing fluid management in patients with acute decompensated heart failure (ADHF): The emerging role of combined measurement of body hydration status and brain natriuretic peptide (BNP) levels. *Heart Fail Rev*. 2011;16(6):519–29.
94. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghiade M. Fluid overload in acute heart failure - Re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail*. 2008 Feb;10(2):165–9.
95. Verwey HF, M.S. SR. Patients symptoms and device based activity for decompensated versus nondecompensated heart failure patients. *J Card Fail*. 2005;12(170).
96. Castillo-Martínez L, Santillan-Díaz C, Orea-Tejeda A, Gómez-Martínez MA, Bernal-Ceballos F, Lozada-Mellado M. Body composition changes assessed by bioelectrical impedance and their associations with functional class deterioration in stable heart failure patients. *Nutr Hosp*. 2016;33(3):624–8.
97. Ronco C, Verger C, Crepaldi C, Pham J, De los Rios T, Gaulty A, et al. Baseline hydration status in incident peritoneal dialysis patients: the initiative of patient outcomes in dialysis (IPOD-PD study). *Nephrol Dial Transplant*. 2015 May 1 [cited 2018 Mar 9];30(5):849–58.
98. Skrabal F, Pichler GP, Penatzer M, Steinbichl J, Hanserl A-K, Leis A, et al. The Combyn™ ECG: Adding haemodynamic and fluid leads for the ECG. Part II: Prediction of total body water (TBW), extracellular fluid (ECF), ECF overload, fat mass (FM) and "dry" appendicular muscle mass (AppMM). *Med Eng Phys*. 2017 Jun 1 [cited 2018 Mar 9];44:44–52.

99. Knudsen NN, Kjærulff TM, Ward LC, Sæbye D, Holst C, Heitmann BL. Body water distribution and risk of cardiovascular morbidity and mortality in a healthy population: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9(2):1–7.
100. Teruel-Briones JL, Fernández-Lucas M, Ruiz-Roso G, Sánchez-Ramírez H, Rivera-Gorrin M, Gomis-Couto A, et al. Análisis de concordancia entre la bioimpedancia vectorial y la espectroscópica. *Nefrologia*. 2012;32(3):389–95.
101. Sergi G, Bussolotto M, Perini P, Calliari I, Giantin V, Ceccon A, et al. Accuracy of bioelectrical impedance analysis in estimation of extracellular space in healthy subjects and in fluid retention states. *Ann Nutr Metab*. 1994;38(3):158–65.
102. M. Söderberg, R. G. Hahn, T. Cederh RGHTC. Bioelectric impedance analysis of acute body water changes in congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001 Jan 8 [cited 2018 Mar 9];61(2):89–94.
103. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, Mancini D, Lamanca J, Katz SD. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am J Cardiol*. 2004 May 15 [cited 2018 Mar 9];93(10):1254–9.
104. De Blasio F, de Blasio F, Berlingieri GM, Bianco A, La Greca M, Franssen FME, et al. Evaluation of body composition in COPD patients using multifrequency bioelectrical impedance analysis. *Int J COPD*. 2016;11(1):2419–26.
105. Alves FD, Souza GC, Aliti GB, Rabelo-Silva ER, Clausell N, Biolo A. Dynamic changes in bioelectrical impedance vector analysis and phase angle in acute decompensated heart failure. *Nutrition*. 2015;31(1):84–9.
106. Doesch C, Suselbeck T, Leweling H, Fluechter S, Haghi D, Schoenberg SO, et al. Bioimpedance analysis parameters and epicardial adipose tissue assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure. *Obesity*. 2010;18(12):2326–32.
107. Trejo-Velasco B, Fabregat-Andrés, Montagud V, Morell S, Núñez J, Fácila L. Valor pronóstico del análisis del vector de bioimpedancia en pacientes ingresados por descompensación aguda de insuficiencia cardiaca: cohorte de validación. *Rev Clin Esp*. 2016;216(3):121–5.
108. De Berardinis B, Magrini L, Zampini G, Zancla B, Salerno G, Cardelli P, et al. Usefulness of Combining Galectin-3 and BIVA Assessments in Predicting Short- and Long-Term Events in Patients Admitted for Acute Heart Failure.

Biomed Res Int. 2014;2014(983098):1–10.

109. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(2):130–9.
110. Staszewsky L, Wong M, Masson S, Barlera S, Carretta E, Maggioni AP, et al. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail.* 2007 Dec 1 [cited 2018 Mar 9];13(10):797–804.
111. David G. Kleinbaum MK. *Survival Analysis.* Springer S. Gail M, Krickeberg K, Samet JM, Tsatis A, Wong W, editors. Springer New York Dordrecht Heidelberg London; 2012. 700 p.
112. Pineda-Juárez, J. A. RH-S. Bioimpedancia eléctrica: utilidad clínica en el diagnóstico diferencial de los tipos de insuficiencia cardíaca. In: Jarosch, Román; Rodríguez-Alvaréz M, editor. *Corazón Pulmón: una alianza indisoluble.* 1st ed. Mexico City: Porrúa; 2018. p. 349–58.
113. Castillo-Martínez L, Rodríguez-García WD, González-Islas DG, Orea-Tejeda A, Lozada-Mellado M, Rodríguez-Silverio J, et al. Abnormal fluid distribution and low handgrip strength index as predictors of mortality in Mexican patients with chronic heart failure. *Nutrition.* 2020;72:110699.
114. Castillo-Martínez L, Colín-Ramírez E, Orea-Tejeda A, González Islas DG, Rodríguez García WD, Santillán Díaz C, et al. Cachexia assessed by bioimpedance vector analysis as a prognostic indicator in chronic stable heart failure patients. *Nutrition.* 2012;28(9):886–91.
115. Alvar A, Decramer M, Frith P. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung A Guide for Health Care Professionals Global Initiative for Chronic Obstructive Disease. *Glob Initiat chronic Obstr lung Dis.* 2017;22(4):1–30.
116. Kammar-García A, Pérez-Morales Z, Castillo-Martinez L, Villanueva-Juárez JL, Bernal-Ceballos F, Rocha-González HI, et al. Mortality in adult patients with fluid overload evaluated by BIVA upon admission to the emergency department. *Postgrad Med J.* 2018;1–6.

ANEXOS

ANEXO 1. Consentimiento Informado

Título del estudio:

“Evaluación del impacto del modelo de manejo integral (tratamiento farmacológico y no farmacológico) del paciente con insuficiencia cardiaca y respiratoria sobre el estado clínico, calidad de vida y pronóstico: Estudio de cohorte ambipectiva”

Invitación a participar

Se le está invitando a participar en un estudio de cohorte prospectiva denominado “Evaluación del impacto del modelo de manejo integral del tratamiento farmacológico y no farmacológico del paciente con insuficiencia cardiaca y respiratoria sobre el estado clínico, calidad de vida y pronóstico: Estudio de cohorte prospectiva” El estudio lo llevarán a cabo el Doctor Arturo Orea Tejeda, Dr. Rogelio López Padilla, Dr. Rafael Hernández Zenteno, la Dra. Dulce González Islas, y la Dra. en Psicología Viridiana Peláez Hernández en la Clínica de Insuficiencia Cardiaca y Respiratoria del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Antes de aceptar participar en este estudio es importante explicarle en que consiste esta investigación. Por favor lea cuidadosamente el presente informe y haga todas las preguntas que desee para que podamos resolver sus dudas. Esta usted en todo su derecho de conocer detalladamente todos y cada uno de los procedimientos.

Propósito del estudio

El propósito de este estudio de investigación es evaluar del impacto de un modelo de manejo integral, es decir tratamiento farmacológico y no farmacológico del paciente con insuficiencia cardiaca y respiratoria sobre el estado clínico, calidad de vida y pronóstico mediante un Estudio de cohorte ambipectiva

Procedimiento del estudio

El estudio en el que usted está siendo invitado a participar es un estudio de cohorte, lo cual quiere decir que durante un periodo que dure el estudio usted será evaluado por el grupo de investigadores. El estudio se llevará a cabo durante un periodo de 15 años durante los cuales el paciente será evaluado dos veces al año, un total de 30 evaluaciones durante el seguimiento del estudio. Las evaluaciones estarán divididas en tres partes; evaluación médica, nutricional y psicológica. Es importante mencionarle que estas evaluaciones forman parte de las consultas que usted recibe como parte del esquema de tratamiento de la “Clínica de Insuficiencia Cardiaca y Respiratoria” y que estas consultas no tienen un costo adicional.

Durante la primera visita pasará a evaluación médica donde el médico hará algunas preguntas para obtener datos para su historia clínica, posteriormente realizará una

fotopleetismografía, con la finalidad de conocer su función endotelial, esto consiste en en colocar un dispositivo (dedal) en su dedo índice de la mano, este dedal registra los cambios de volumen sanguíneo a nivel local, mediante la emisión de una señal luminosa para después transmitir dicha señal a una computadora. Dicha luz, no es dañina, no causa molestia alguna o es dañina para su salud. Después, realizará la toma de presión arterial para posteriormente inflar el manguito del esfigomanometro 30 mm Hg por arriba de la presión inicial durante 3 minutos, provocando hiperemia reactiva, esto le puede ocasionar, la sensación de frío o calor, hormigueo, adormecimiento en el brazo estudiado. Sin embargo, en caso de no soportar la sensación o no querer continuar con la prueba se puede suspender en cualquier momento, es importante que sepa que esta evaluación y los síntomas que pueda experimentar durante la prueba no generar ningún daño a la salud. Posteriormente, su médico le realizará un estudio monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA), el cual permite analizar el comportamiento de las cifras de presión arterial a lo largo del día. Es un estudio muy sencillo que no requiere de preparación alguna previa. Se colocará un brazalete en el brazo, conectado mediante una manguera a una minicomputadora. La computadora realizará tomas de presión arterial cada 15 minutos durante el día y cada 30 minutos durante el sueño. Para este estudio usted se llevará a su casa el equipo y regresará al siguiente día al instituto para que su médico le retire el equipo. Es importante que sepa que esta evaluación y no generar ningún daño a la salud. Finalmente, se le pedirán los siguientes estudios: esperometría y capacidad de difusión, ventriculografía radioisotópica (MUGA) y estudios de laboratorio: perfil de lípidos, glucosa sanguínea. Posterior a la evaluación médica usted será evaluado por un nutriólogo (a), que le realizará un recordatorio de 24 horas (preguntas sobre su consumo de alimentos) después le realizarán las siguientes mediciones: composición corporal mediante el uso de bioimpedancia eléctrica y antropometría (estatura, peso, circunferencias de cadera, cintura, cuello, circunferencia de brazo y fuerza de mano) y una prueba de evaluación de su capacidad funcional (caminar sobre un pasillo durante 6 minutos). Las mediciones y exámenes mencionados anteriormente son procedimientos que se consideran inofensivos y de rutina.

Finalmente, un psicólogo evaluará algunos cuestionarios para evaluar su nivel de ansiedad, depresión, respuesta al estrés y calidad de vida. Estas evaluaciones so se consideran inofensivos y de rutina.

Durante las evaluaciones de seguimiento sí ha tenido hospitalizaciones previas, en caso de que su respuesta sea si, le pediremos información sobre el lugar de la hospitalización, la causa, el día de ingreso y egreso.

Responsabilidades del paciente

Durante el estudio, usted debe acudir a cada una de las evaluaciones y, en caso de no poder asistir a alguna es importante que nos contacte vía telefónica, con la finalidad de programarle nuevamente su cita. Es importante colaborar con sinceridad en cuanto a los datos brindados, ya que de esto depende el éxito o fracaso del estudio.

Riesgos

Las mediciones de composición corporal (bioimpedancia eléctrica y antropometría), fotopleiometría, MAPA, espirometría, capacidad de difusión, y caminata de 6 minutos no implican ningún riesgo a su salud y son evaluaciones de rutina. Las mediciones de glucosa sanguínea y perfil de lípidos, implican extracción de sangre en la vena del brazo, pueden producir dolor mínimo, en general sin dificultades y son parte del seguimiento de rutina de su enfermedad. El estudio MUGA es un examen que emplea un material radioactivo llamado tecnecio para mostrar su corazón, este procedimiento no es invasivo, ya que no tocan directamente el corazón. Esta prueba tiene un riesgo muy bajo, la exposición al tecnecio libera una pequeña cantidad de radiación, esta cantidad es segura para pacientes.

Beneficios

El estudio pretende evaluar el manejo integral de tratamiento farmacológico y no farmacológico que usted recibe. Con la finalidad de conocer más sobre su enfermedad y mejorar su tratamiento. No obstante, los resultados dependen de muchos factores y los beneficios pueden presentarse en diferente grado para cada uno de los participantes: Estudio de cohorte prospectiva

Participación voluntaria / derecho a retirarse del estudio

La participación en el estudio es totalmente voluntaria, la decisión de participar o no sólo le corresponde a usted. Incluso, si decide participar y posteriormente por algún motivo no puede concluir en el estudio. Usted es libre de retirarse en cualquier momento. Además, cualquiera que sea el caso, su decisión no afectará de ningún modo su tratamiento farmacológico y no farmacológico.

Confidencialidad

Todos los datos obtenidos durante su participación se mantendrán como confidenciales. Sólo el personal autorizado de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Respiratoria tendrá acceso a los datos para la captura y el procesamiento de la información. Los datos obtenidos se utilizarán sin indicar su nombre y se emplearán para evaluar el estudio y quizá puedan emplearse en el futuro en relación con otros estudios.

Revisión ética

En caso de duda en cuanto a su participación en el protocolo de investigación puede dirigirse a la Dra. Rocio Chapela Mendoza. Presidente del comité de ética en Investigación. Tel 5487 1700

Preguntas /información

Si usted o su familiar tienen alguna pregunta relacionada con el presente estudio, pueden comunicarse con el Dr. Arturo Orea Tejeda al teléfono 54-87-1700 extensiones 5124 y 5051.

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 del impacto de un modelo de manejo integral del tratamiento farmacológico y no farmacológico del paciente con insuficiencia cardíaca y respiratoria sobre el estado clínico, calidad de vida y pronóstico: Estudio de cohorte prospectiva

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 de cohorte prospectiva: “Evaluación del impacto del modelo de manejo integral del tratamiento farmacológico y no farmacológico del paciente con insuficiencia cardíaca y respiratoria sobre el estado clínico, calidad de vida y pronóstico: Estudio de cohorte prospectiva” 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

ANEXO 2. Instrumento de recolección de datos.

Instrumento Protocolo de Investigación:

Evaluación del impacto de la sobrecarga y distribución del Agua Corporal Total y Agua Extra Celular, en el pronóstico de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica e Insuficiencia Cardíaca, medido por Impedancia Bioeléctrica segmentaria multifrecuencia y de análisis vectorial: Estudio de cohorte.

1. Datos de identificación

Fecha: _____ Folio: _____ No. De expediente: _____

2. Datos personales

Nombre completo: _____

Edad: _____ F. de nacimiento: _____ Sexo: _____

_____ No. Telefónico: _____ No. Celular: _____

3. Comorbilidades

| EPOC | Sí | No | | | IC | Sí | No |
|--------------|----|----|------------------|-----------|---------------|----|----|
| 1. Tabaco. | | | 2. Humo de leña. | 3. Mixta. | TEP | Sí | No |
| No cigarros | | | años que fumó | IT: | HAP | Sí | No |
| Hipertensión | Sí | No | | | Dislipidemia | Sí | No |
| DM | Sí | No | | | Hepatomegalia | Sí | No |
| Obesidad | Sí | No | | | Ascitis | Sí | No |
| | | | | | Edema | Sí | No |

4. Signos y Síntomas

| | | | | | | |
|-------------------------|--------|---------|--------|------------|--|--|
| Fatiga | Sí | No | | | | |
| Tipo de disfunción | 1) Sis | 2) Dias | 3) Mix | 4) Derecha | | |
| Plétora yugular: | Sí | No | | | | |
| Dificultad respiratoria | Sí | No | | | | |
| Disnea Paroxística | Sí | No | | | | |
| Sibilancias | Sí | No | | | | |

| | Basal Fecha _____ | 1 año fecha _____ | 2 años fecha _____ |
|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| TA: | | | |
| GOLD 1) IV 2) III 3) II 1) I | | | |
| F cardiaca: | | | |
| F. Respiratoria: | | | |
| NYHA: 1) IV 2) III 3) II 1) I | | | |

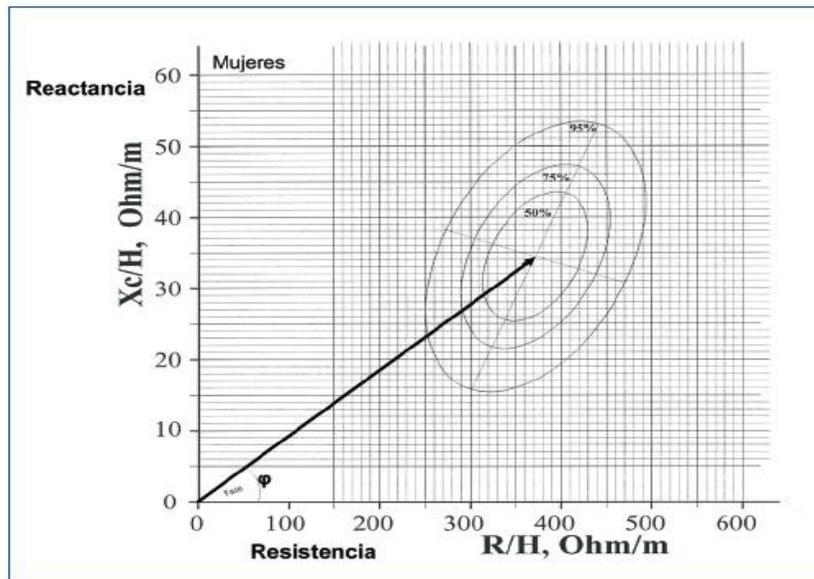
5. Antropometría

| Mediciones | Basal Fecha _____ | 1 año fecha _____ | 2 años fecha _____ |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Peso (kg) | | | |
| Talla (cm) | | | |
| C. cintura (cm) | | | |
| IMC (kg / m ²) | | | |
| CMB (cm) | | | |
| Grasa (% / kg) | | | |
| Masa magra (% /kg) | | | |
| ACT (% / L) | | | |
| AEC (% / L) | | | |
| AIC (% / L) | | | |
| MC | | | |
| I. de impedancia | | | |
| BFMI | | | |
| FFMI | | | |
| 5 Hz | | | |

| | | | |
|--------|--|--|--|
| 50 Hz | | | |
| 100 Hz | | | |
| 200 Hz | | | |

| | RJL | Body | RJL | Body | RJL | Body |
|-------------------------|-----|------|-----|------|-----|------|
| Resistencia (R) | | | | | | |
| Reactancia (Xc) | | | | | | |
| Angulo de fase (°F) | | | | | | |
| R/H (Ohm) | | | | | | |
| Xc/H(Ohm) | | | | | | |
| Cuadrante | | | | | | |
| Hidratación | | | | | | |
| Percentil (gráfica RXc) | | | | | | |

6. Evaluación Hídrica



7. Impedancia Bioeléctrica segmentaria multifrecuencia

| Mediciones | 5Hz | 50Hz | 100Hz | 200Hz | Índice Imp |
|-------------------------------|------------|-------------|--------------|--------------|-------------------|
| Basal Fecha _____ | | | | | |
| Tronco | | | | | |
| Tórax | | | | | |
| Abdomen 1 | | | | | |
| Abdomen 2 | | | | | |
| 6 meses fecha _____ | | | | | |
| Tronco | | | | | |
| Tórax | | | | | |
| Abdomen 1 | | | | | |
| Abdomen 2 | | | | | |
| 1 año fecha _____ | | | | | |
| Tronco | | | | | |
| Tórax | | | | | |
| Abdomen 1 | | | | | |
| Abdomen 2 | | | | | |
| 2 años fecha _____ | | | | | |
| Tronco | | | | | |
| Tórax | | | | | |
| Abdomen 1 | | | | | |
| Abdomen 2 | | | | | |

| Mediciones | Basal Fecha | 1 año fecha | 2 años fecha |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| | _____ | _____ | _____ |
| BB (Dosis) | | | |
| IECAS (Dosis) | | | |
| BRAS (Dosis) | | | |
| ARM (Dosis) | | | |
| Diuréticos de asa (Dosis) | | | |
| Hipoglucemiantes (Dosis) | | | |
| Hipolipemiantes | | | |
| Ca antagonistas (Dosis) | | | |
| Digital (Dosis) | | | |
| Nitratos (Dosis) | | | |
| Ivabradina (Dosis) | | | |
| AINES (Dosis) | | | |
| B 2 antagonista (Dosis) | | | |
| Corticoides inhalados (Dosis) | | | |
| Glucocorticoides (Dosis) | | | |
| Antiarrítmicos (Dosis) | | | |
| Oxígeno (Dosis) | | | |
| Anticoagulantes (Dosis) | | | |
| Otros | | | |

| Mediciones | Basal Fecha | | | | 1 año fecha | | | | 2 años fecha | | | |
|-----------------|-------------|--|------|--|-------------|--|------|--|--------------|--|------|--|
| | _____ | | | | _____ | | | | _____ | | | |
| Broncodilatador | Pre | | Post | | Pre | | Post | | Pre | | Post | |
| VEF 1 (L / %) | | | | | | | | | | | | |
| CVF (L / %) | | | | | | | | | | | | |
| VEF 1 / CVF | | | | | | | | | | | | |

| | Basal Fecha | | | | 1 año fecha | | | | 2 años fecha | | | |
|---------------------|-------------|--|--|--|-------------|--|--|--|--------------|--|--|--|
| | _____ | | | | _____ | | | | _____ | | | |
| Creatinina mg/dL | | | | | | | | | | | | |
| Urea mg/dL | | | | | | | | | | | | |
| Sodio | | | | | | | | | | | | |
| Potasio | | | | | | | | | | | | |
| Colesterol | | | | | | | | | | | | |
| Triglicéridos | | | | | | | | | | | | |
| Hemoglobina | | | | | | | | | | | | |
| LDL | | | | | | | | | | | | |
| HDL | | | | | | | | | | | | |
| Glucosa | | | | | | | | | | | | |
| Albumina | | | | | | | | | | | | |

8. Desenlace

| Hospitalización | Fecha de ingreso | Fecha de egreso | Días de estancia | Causa de la hospitalización |
|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| Hospitalización | | | | |

| | Fecha de la primera medición | Fecha de deceso | Tiempo persona | Causa de la muerte |
|---------------|-------------------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Muerte | | | | |

ANEXO 3. Comprobación de confusión e interacción y ajuste de los modelos de COX.

Tabla 24. Comprobación de confusión en parámetros de agua corporal con el uso de diuréticos sobre los eventos de muerte.

| Variables | Modelo Univariado | | | Existencia de confusión | | | | |
|------------------------|-------------------|--------|-------|-------------------------|-------------|------|-------|--------|
| | HR | IC 95% | p | HR | IC 95% | p | | |
| C. Corporal | | | | | | | | |
| II <0.851 | 6.98 | 2.55 | 19.08 | 0.0001 | 7.77 | 2.57 | 23.44 | 0.0001 |
| ACT > 56.7% | 3.96 | 1.65 | 9.48 | 0.002 | 3.93 | 1.58 | 9.73 | 0.003 |
| Xc/T < 23.33 | 6.35 | 2.45 | 16.43 | 0.0001 | 6.88 | 2.47 | 19.14 | 0.0001 |
| A.F. ≤4.1° | 6.93 | 2.65 | 18.11 | 0.0001 | 8.02 | 2.85 | 22.52 | 0.0001 |

II >0.850: índice de impedancia igual o mayor a 0.850; ACT >56.7%: agua corporal total con valor igual o mayor a 56.7%; Xc/T<24.54:reactancia estandarizada por talla con valores menores o iguales a 24.54 omnios sobre metro; °F < 4.1°: ángulo de fase con valores iguales o menores a 4.1 grados. Valor considerado para diferencias estadísticamente significativos es de p <0,05*, p≤ 0.0001 **, p≤ 0.00001***.

Cómo se observa en la tabla anterior al ajustar las variables predictoras de interés por el uso de diuréticos de asa no se observan diferencias que puedan señalar la existencia de confusión a excepción del angulo de fase ≤4.1.

Tabla 25. Comprobación de Interacción con el uso de diurético de asa por modelo multiplicativo.

| Variable | HR | IC 95% | | p | p LR |
|-------------------------------------|------|--------|-------|-------|-------|
| C. Corporal | | | | | |
| II >0.851 | 0.33 | 0.03 | 3.10 | 0.338 | 0.342 |
| ACT \geq 56.7% | 1.40 | 0.22 | 8.71 | 0.714 | 0.714 |
| Xc/T \leq 23.33 | 2.10 | 0.18 | 24.22 | 0.551 | 0.533 |
| °F. <4.1° | 0.23 | 0.02 | 1.89 | 0.172 | 0.166 |

II >0.850: índice de impedancia igual o mayor a 0.850; ACT >56.7%: agua corporal total con valor igual o mayor a 56.7%; Xc/T <24.54: reactancia estandarizada por talla con valores menores o iguales a 24.54 ohmios sobre metro; °F < 4.1°: ángulo de fase con valores iguales o menores a 4.1 grados.

Para corroborar que entre los resultados obtenidos con las variables de interés se realizó la comprobación de existencia de la interacción de estas con el uso de los diuréticos .

Tabla 26. Comprobación de confusión en parámetros de agua corporal con la edad sobre los eventos de muerte.

| Variables | Modelo Univariado | | | Existencia de confusión | | | | |
|------------------------|-------------------|--------|-------|-------------------------|--------|------|-------|--------|
| | HR | IC 95% | p | HR | IC 95% | p | | |
| C. Corporal | | | | | | | | |
| II <0.851 | 6.98 | 2.55 | 19.08 | 0.0001 | 5.04 | 1.79 | 14.16 | 0.002 |
| ACT > 56.7% | 3.96 | 1.65 | 9.48 | 0.006 | 3.45 | 1.42 | 8.35 | 0.006 |
| Xc/T < 23.33 | 6.35 | 2.45 | 16.43 | 0.0001 | 6.97 | 2.65 | 18.32 | 0.0001 |
| A.F. <4.1° | 6.93 | 2.65 | 18.11 | 0.0001 | 4.76 | 1.73 | 13.10 | 0.003 |

II >0.850: índice de impedancia igual o mayor a 0.850; **ACT >56.7%**: agua corporal total con valor igual o mayor a 56.7%; **Xc/T**: reactancia estandarizada por talla; **Xc/T<24.54**:reactancia estandarizada por talla con valores menores o iguales a 24.54 omnios sobre metro; **°F**: ángulo de fase; **°F < 4.1°**: ángulo de fase con valores iguales o menores a 4.1 grados.

Con respecto a la existencia de confusión en los resultado debidos a la edad parece que está presente en la variable de II <0.856 , Xc/T < 23.33, Ángulo de Fase y A.F. <4.1° ya que su HR univariada es considerablemente diferente al HR ajustado por edad.

Tabla 27. Comprobación de Interacción con la edad por modelo multiplicativo.

| Variable | HR | IC 95% | p | p LR | |
|-------------------------------------|------|--------|------|-------|-------|
| C. Corporal | | | | | |
| II >0.851 | 1.08 | 0.94 | 1.22 | 0.245 | 0.250 |
| ACT \geq 56.7% | 0.95 | 0.83 | 1.08 | 0.443 | 0.439 |
| Xc/T \leq 23.33 | 1.06 | 0.93 | 1.20 | 0.329 | 0.345 |
| ϕF < 4.1° | 1.05 | 0.92 | 1.20 | 0.417 | 0.417 |

II >0.850: índice de impedancia igual o mayor a 0.850; **ACT \geq 56.7%:** agua corporal total con valor igual o mayor a 56.7%; **Xc/T < 24.54:** reactancia estandarizada por talla con valores menores o iguales a 24.54 ohmios sobre metro; **ϕ F < 4.1°:** ángulo de fase con valores iguales o menores a 4.1 grados.

El análisis exploratorio de interacción entre las variables pronósticas con la edad, al igual que con el uso de diuréticos, la única variable que presenta una interacción es la variable del ángulo de fase de tipo cuantitativa continua. De este modo se puede afirmar que ni la edad ni el uso de diuréticos de asa influyen en los resultados de este estudio.

12. Gráficos de comprobación del modelo de riesgos proporcionales de Cox para índice de impedancia 0.853

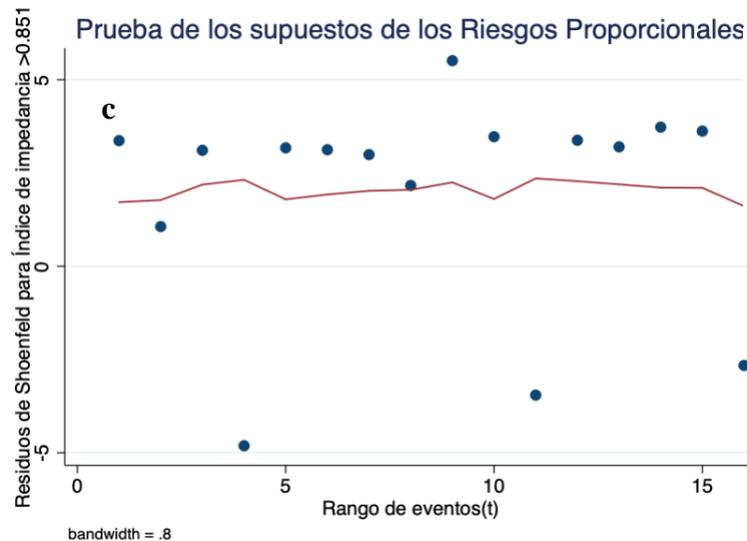
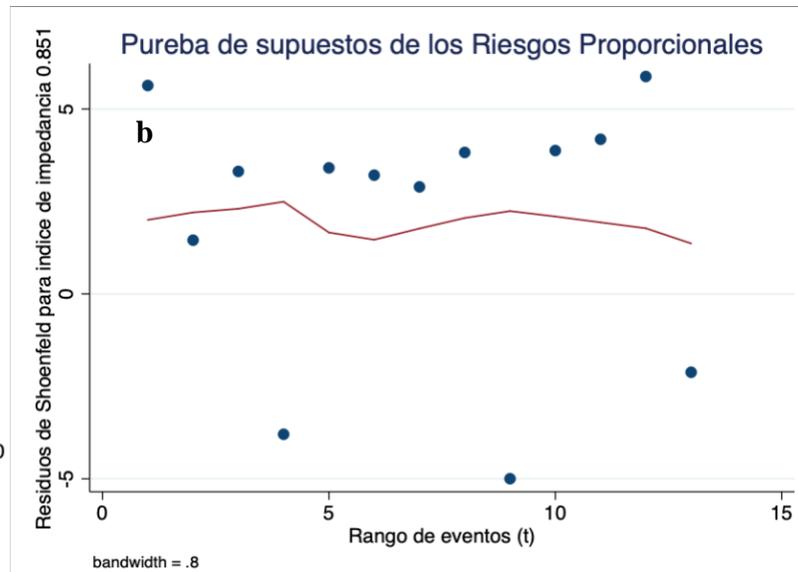
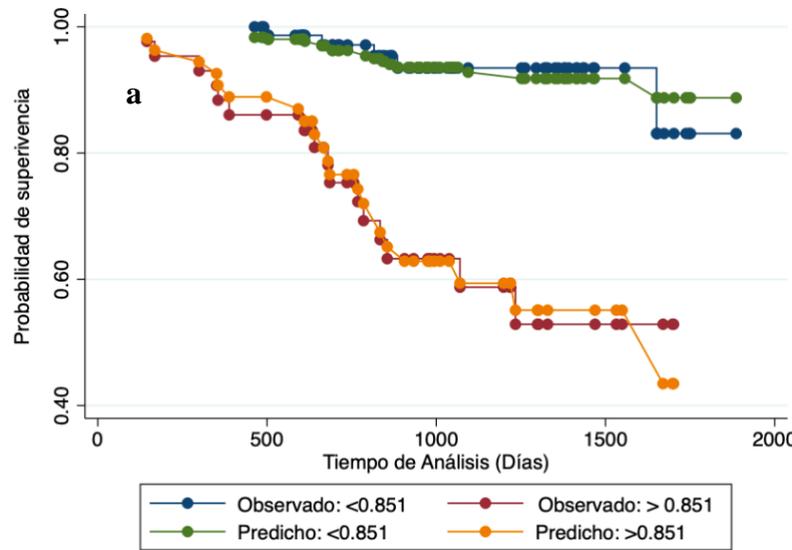


Tabla 27. Comprobación de bondad de ajuste del modelo de riesgos por la prueba de residuos de Shoefield en variables categóricas en el modelo saturado y componentes principales para Índice de impedancia 0.851.

| Variable | Chi2 | gl | p |
|-------------------------------------|------|----|-------|
| Índice de impedancia $\geq 0.851^b$ | 8.42 | 9 | 0.492 |
| Índice de impedancia $\geq 0.851^c$ | 7.05 | 6 | 0.315 |

- a)** Gráfico de estimación de supervivencia de Kaplan-Meier ajustado por la supervivencia estimada por Cox; **b)** Comprobación de la bondad de ajuste por los residuos de Shoefield para el modelo saturado; **c)** Comprobación de la bondad de ajuste por los residuos de Shoefield para el modelo de efectos principales.

Figura 13. Gráficos de comprobación del modelo de riesgos proporcionales de COX para ACT 56.7%

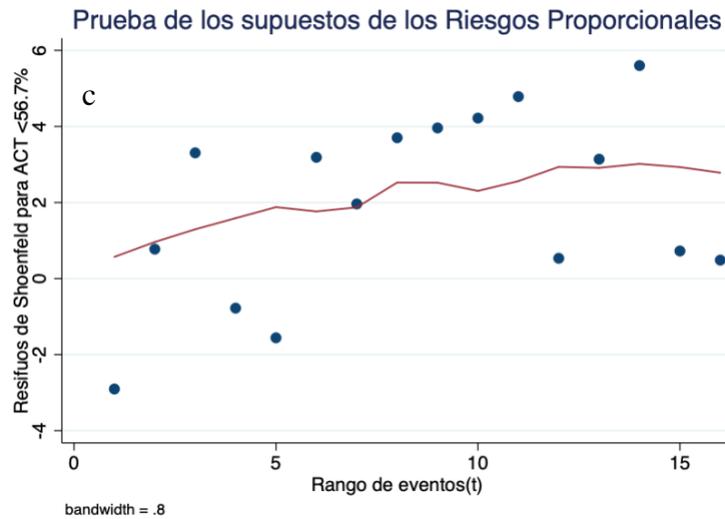
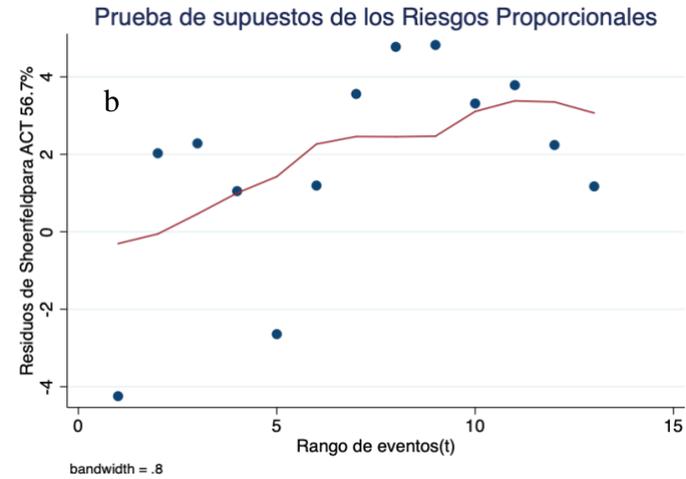
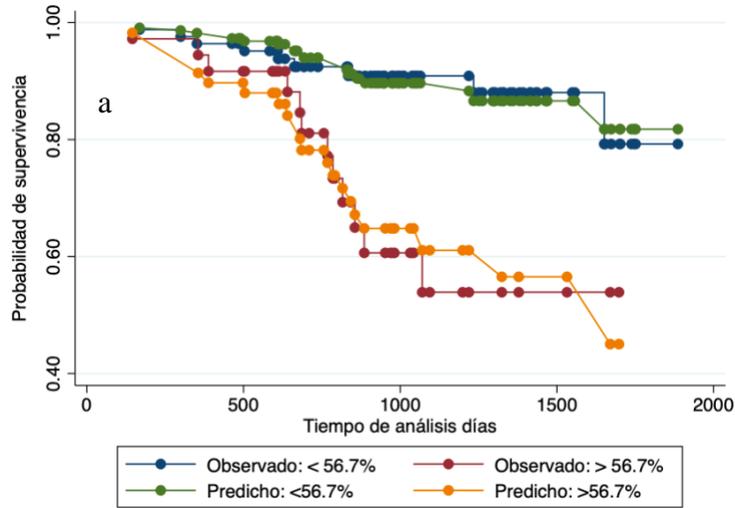


Tabla 28. Comprobación de bondad de ajuste del modelo de riesgos por la prueba de residuos de Shoenfeld en variables categóricas en el modelo saturado y componentes principales para ACT 56.7%

| Variable | Chi2 | gl | p |
|--------------------------|-------|----|-------|
| ACT >56.7% ^b | 12.12 | 9 | 0.206 |
| ACT > 56.7% ^c | 7.46 | 5 | 0.188 |

- a) Gráfico de estimación de supervivencia de Kaplan-Meier ajustado por la supervivencia estimada por Cox; b) Grafico de Comprobación de la bondad de ajuste por los residuos de Shoenfeld para el modelo saturado; c) Grafico de Comprobación de la bondad de ajuste por los residuos de Shoenfeld para el modelo de componentes principales.

Figura 14. Gráficos de comprobación del modelo de riesgos proporcionales de COX para Reactancia estandarizada por talla 23.33 Ohms.

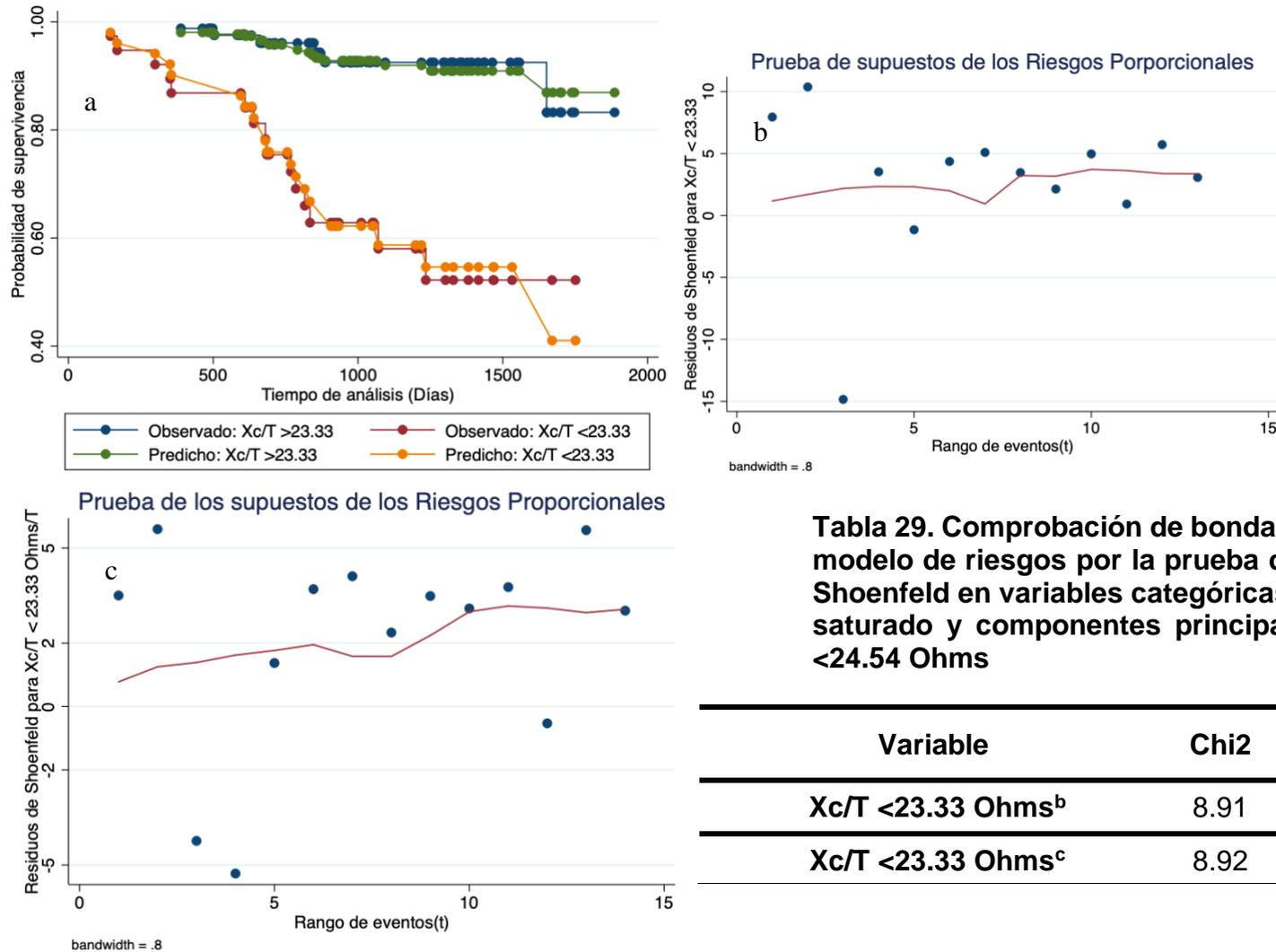


Tabla 29. Comprobación de bondad de ajuste del modelo de riesgos por la prueba de residuos de Schoenfeld en variables categóricas en el modelo saturado y componentes principales para $X_c/T < 24.54$ Ohms

| Variable | Chi2 | gl | p |
|-----------------------------------|------|----|-------|
| $X_c/T < 23.33$ Ohms ^b | 8.91 | 9 | 0.445 |
| $X_c/T < 23.33$ Ohms ^c | 8.92 | 7 | 0.258 |

- a)** Gráfico de estimación de supervivencia de Kaplan-Meier ajustado por la supervivencia estimada por Cox; **b)** Gráfico de Comprobación de la bondad de ajuste por los residuos de Schoenfeld para el modelo saturado; **c)** Gráfico de Comprobación de la bondad de ajuste por los residuos de Schoenfeld para el modelo de componentes principales.

Figura 16. Gráficos de comprobación del modelo de riesgos proporcionales de Cox para Ángulo de fase 4.1°

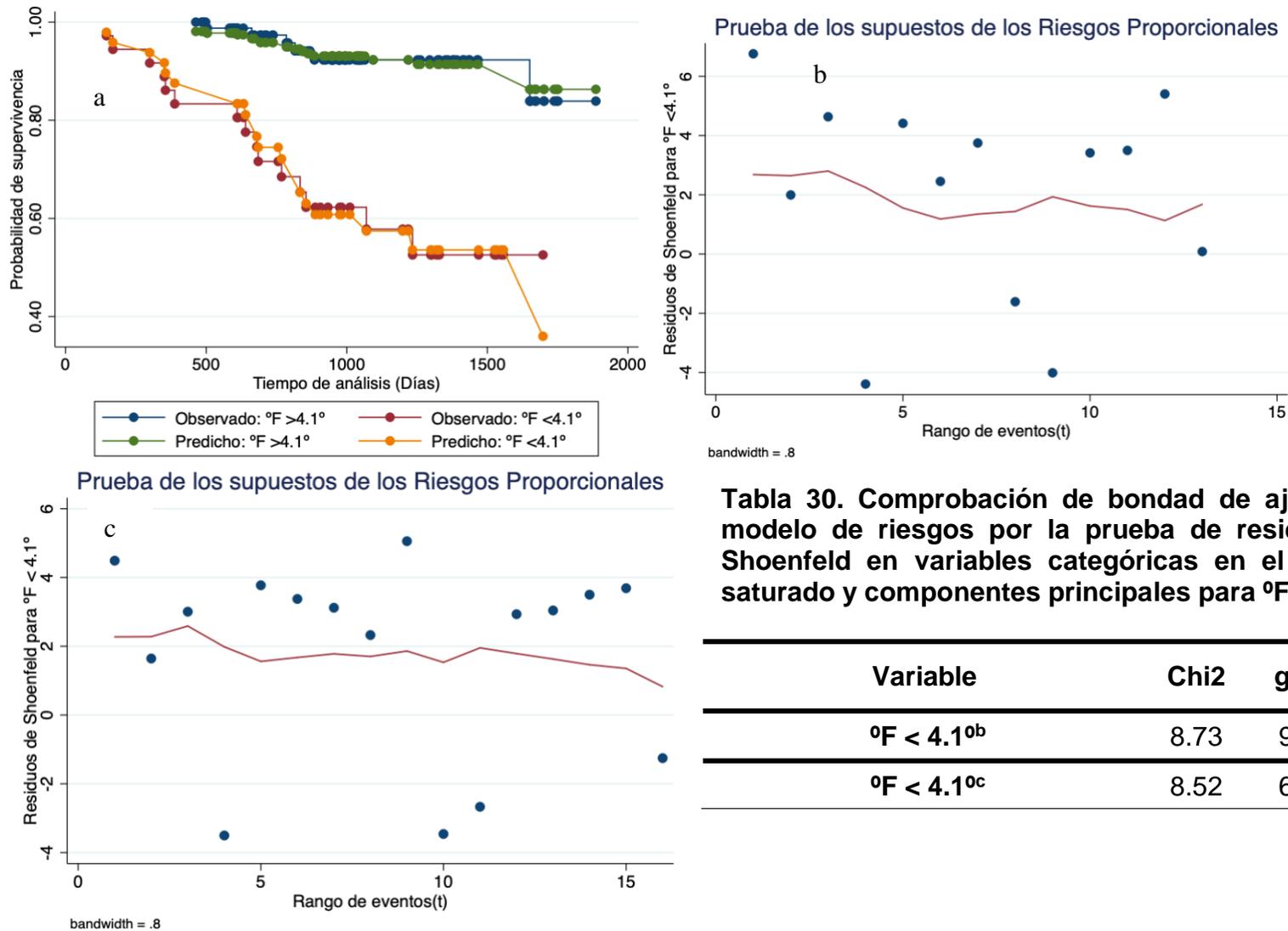


Tabla 30. Comprobación de bondad de ajuste del modelo de riesgos por la prueba de residuos de Schoenfeld en variables categóricas en el modelo saturado y componentes principales para °F 4.1°

| Variable | Chi2 | gl | p |
|------------------------|------|----|-------|
| °F < 4.1° ^b | 8.73 | 9 | 0.462 |
| °F < 4.1° ^c | 8.52 | 6 | 0.202 |

- a)** Gráfico de estimación de supervivencia de Kaplan-Meier ajustado por la supervivencia estimada por Cox; **b)** Gráfico de Comprobación de la bondad de ajuste por los residuos de Schoenfeld para el modelo saturado; **c)** Gráfico de Comprobación de la bondad de ajuste por los residuos de Schoenfeld para el modelo de componentes principales.