



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

“DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO CON VARIABLES DEL ESTADO DE HIDRATACIÓN PARA LA PREDICCIÓN DE REHOSPITALIZACIÓN A 90 DÍAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:
MARÍA FERNANDA BERNAL CEBALLOS

TUTOR
DRA. EN C. LILIA CASTILLO MARTÍNEZ
INVESTIGADORA EN CIENCIAS MEDICAS D, INCMNSZ

COMITÉ TUTOR:
DRA. GUADALUPE S. GARCÍA DE LA TORRE
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA, UNAM
DRA. CLAUDIA LERMA GONZALEZ
INVESTIGADORA EN CIENCIAS MEDICAS D, INCICH

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., ENERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



**PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y
HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL**
(Graduación con trabajo escrito)

De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción 1 y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la Institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado "Desarrollo y validación de un modelo con variables del estado de hidratación para la predicción de rehospitalización a 90 días en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda" que presenté para obtener el grado de Doctor en Ciencias de la Salud es original, de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por mi programa de posgrado, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de graduación.

Atentamente

María Fernanda Bernal Ceballos, 518014612

(Nombre, firma y número de cuenta de la persona alumna)

Dra. Lilia Castillo Martínez

Vo. Bo. Tutor principal

AGRADECIMIENTOS:

Hay muchas personas a quienes agradecer y expresar mi gratitud de diversas formas, ya que contribuyeron en hacer posible esta tesis.

Mi tutora la Dra. Lilia Castillo quien me ha me brindado conocimiento, apoyo, paciencia y su tiempo en la supervisión de esta tesis, a mi Comité Tutoral, la Dra. Guadalupe S. García de la Torre y la Dra. Claudia Lerma González, sus contribuciones durante los Coloquios de Investigación me han ayudado en la metodología y presentación de resultados, al Dr. Thierry Hernández Gilsoul quien también me ha me brindado conocimiento y su apoyo además de permitirme desarrollar la tesis en el área de Atención Institucional Continua y Urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

A mi familia cuyo apoyo incondicional durante este camino fue fundamental para la realización de este trabajo, sin ustedes este logro no habría sido posible. A mis padres en especial que siempre me han motivado a perseguir mis sueños y mis metas; a mis hermanos quienes siempre me han alentado a seguir adelante, y a todas las personas involucradas en este proyecto.

Finalmente, a la Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme las puertas en este andar, siempre estaré eternamente agradecida y orgullosa de ser parte de la UNAM.

Con cariño,

María Fernanda Bernal Ceballos

CONTENIDO

Resumen	7
Marco teórico	9
Antecedentes	21
Planteamiento del problema	25
Justificación	26
Pregunta de investigación	27
Hipótesis	27
Objetivos del proyecto de investigación	28
Objetivo general	28
Objetivo específico	28
Metodología	29
Diseño del estudio	29
Tamaño de la muestra	29
Descripción de la población	28
Criterios de inclusión	30
Criterios de exclusión	30
Criterios de eliminación	30
Modelo conceptual	31
Operacionalización de variables	32
Descripción de procedimientos	35
Fases del estudio	37
1. Desarrollo del modelo de predicción de riesgo	37
Revisión sistemática de la literatura	37
2. Evaluación del rendimiento del modelo	47
3. Validación del modelo de predicción de riesgo	47
Análisis estadístico	48
Resultados	51
Discusión	67
Conclusiones	72
Referencias bibliográficas	73
Anexos	82
Productos de investigación obtenidos durante el doctorado	92

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Comparación de las etapas ACCF/AHA y la clasificación funcional NYHA	11
Tabla 2. Criterios de la HFA-ESC para definir la IC avanzada	12
Tabla 3. Modelos existentes para reingreso en pacientes con IC	17
Tabla 4. Cuadro de operacionalización de las variables	32
Tabla 5. PICOST para modelos pronósticos	38
Tabla 6. Descripción de los modelos de predicción para rehospitalización en pacientes con IC	42
Tabla 7. Características clínicas de las pacientes clasificadas según el estado de hidratación por BIVA a la admisión	52
Tabla 8. Características hemodinámicas y bioquímicas de las pacientes clasificadas según el estado de hidratación por BIVA a la admisión	53
Tabla 9. Características clínicas de las pacientes clasificadas por el desenlace (rehospitalización)	55
Tabla 10. Características hemodinámicas y bioquímicas de las pacientes clasificadas por el desenlace (rehospitalización)	56
Tabla 11. Variables predictoras para rehospitalización a 90 días basado en una regresión de riesgos proporcionales de Cox	58
Tabla 12. Coeficientes de correlación entre los predictores	59
Tabla 13. Desempeño por variable incluida en el modelo y por modelo	60
Tabla 14. Comparación de los modelos	62
Tabla 15. Métricas del rendimiento del modelo de referencia y los modelos desarrollados	66
Tabla 16. Validación interna de los modelos	67

Figura 1. Comparación entre IC avanzada y otras clasificaciones de IC	13
Figura 2. Diseño del estudio tipo cohorte Kleinbaum 1982	29
Figura 3. Diagrama del tamaño de muestra	29
Figura 4. Modelo conceptual del estudio	31
Figura 5. Gráfico RXc para vectores de impedancia bioeléctrica sobre elipses para población mexicana	36
Figura 6. Metodología para el desarrollo del modelo de predicción de riesgo a rehospitalización a 90 días.	37
Figura 7. Diagrama de flujo PRISMA	41
Figura 8. Flujograma de pacientes incluidos al estudio	51
Figura 9. Análisis de Kaplan-Meier de las rehospitalizaciones a 90 días de la población de estudio	54
Figura 10. Diagramas de dispersión entre los potenciales predictores	59
Figura 11. Curva ROC de predictores y de los modelos desarrollados	61
Figura 12. Comparación del área bajo la curva de los modelos	62
Figura 13. Análisis de Kaplan-Meier del modelo de referencia, el modelo 1 y el modelo 2	63
Figura 14. Curvas de supervivencia en predicha en el paciente de alto riesgo	62
Figura 15. Curvas de supervivencia en predicha en el paciente de bajo riesgo	644
Figura 16. Factor de contracción con método heurístico	65
Figura 17. Curvas de calibración de los modelos multivariados ajustados para deciles de riesgo	67

RESUMEN

Antecedentes

La insuficiencia cardíaca aguda es el resultado de la presentación súbita o empeoramiento signos y/o síntomas de la insuficiencia cardíaca, lo cual requiere evaluación y tratamiento médico inmediato. La insuficiencia cardíaca aguda es una enfermedad común en pacientes atendidos en el servicio de urgencias y es la causa más frecuente de hospitalización en pacientes mayores a 65 años; se ha reportado una alta tasa de rehospitalización después del alta hospitalaria debido a esta condición. Dentro de las principales causas de rehospitalización a corto plazo en los pacientes es la presencia congestión sistémica, la cual ha demostrado ser un predictor de mal pronóstico. Actualmente, se han diseñado distintos modelos de predicción de riesgo a rehospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, sin embargo, a pesar de la relevancia pronóstica, la evaluación del estado de hidratación de los pacientes no ha sido incluida en los modelos de predicción de riesgo.

Objetivo

Desarrollar y validar un modelo de predicción de riesgo a rehospitalización a 90 días en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, con la inclusión de variables de estado de hidratación, bioquímicas y clínicas.

Material y métodos

Estudio tipo cohorte prospectiva desarrollado en el Departamento de Atención Institucional Continua y Urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se incluyeron pacientes que ingresaran al departamento de urgencias con diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda confirmado de acuerdo con las Guías Europeas de Cardiología. Al ingreso de los pacientes se tomaron variables clínicas, bioquímicas, ecocardiográficas, y de composición corporal. El estudio constituyó en tres fases, desarrollo del modelo de predicción, evaluación del rendimiento del modelo de predicción y validación interna del modelo de predicción.

Resultados

Un total de 150 pacientes fueron incluidos en el análisis final, de los cuales el 42% presentó una rehospitalización dentro de los 90 días posteriores al alta hospitalaria, asimismo el 74.6% de los pacientes presentaron sobrehidratación por BIVA al ingreso. Se consideraron dos modelos de predicción potenciales, los cuales se compararon con el modelo de referencia de acuerdo con la revisión sistemática. En el modelo 1 se incluyó la presencia de diabetes, niveles de potasio al ingreso y ángulo de fase $<4.8^\circ$ por análisis vectorial de impedancia bioeléctrica, en el modelo 2 se incluyó la presencia de diabetes, niveles de potasio al ingreso y la estimación de agua extracelular por el análisis de impedancia bioeléctrica. El área bajo la curva de ambos modelos fue mayor en comparación con el modelo de referencia. Asimismo, el desempeño de los modelos desarrollados fue superior al modelo de referencia (modelo 1: estadístico C = 0.623; modelo 2: estadístico C = 0.654; vs modelo de referencia: estadístico C = 0.562); sin embargo, en el modelo 1 y 2 no se observó una separación entre pacientes de alto y bajo riesgo.

Conclusión

Los modelos desarrollados demostraron mayor desempeño que el modelo de referencia por lo que podrían ser útiles para predecir el riesgo de rehospitalización en cualquier momento posterior al alta hospitalaria dentro de los 90 días, ayudando así a los médicos en la toma de decisiones sobre el tratamiento. Se requieren estudios adicionales donde se exploraren nuevos predictores para mejorar el desempeño del modelo, además de realizar una validación externa para confirmar su desempeño en una población distinta.

MARCO TEÓRICO

Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo que se origina por cualquier alteración estructural y/o funcional en el llenado o en la expulsión de la sangre por el ventrículo provocando signos y síntomas característicos, tales como disnea, fatiga así como la presencia de edema periférico debido a la retención de líquidos (1,2). Este síndrome clínico puede ser resultado de trastornos que afectan al pericardio, miocardio, endocardio, válvulas cardiacas o grandes vasos, así como ciertas anomalías metabólicas; en la mayoría de los casos es a causa de una disfunción miocárdica, ya sea sistólica o diastólica (1,2).

Insuficiencia cardiaca aguda

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es el inicio repentino o al empeoramiento de los signos y/o síntomas de la IC, lo cual requiere evaluación y tratamiento médico inmediato. Esto puede conducir a una hospitalización o admisión a urgencias no planificada (3,4).

Desde una perspectiva clínica, se puede distinguir la IC por descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca crónica (ICC) que representa el 80% de los casos (5), esto a causa de una disfunción cardiaca primaria o precipitada por factores extrínsecos (1), esta descompensación puede ocurrir sin factores desencadenantes conocidos, pero a menudo es provocada por uno o más factores, como presencia de alguna infección, hipertensión no controlada, alteraciones del ritmo o falta de adherencia a los medicamentos y/o dieta (1). Por otra parte, la IC de “de novo” representa el 20% de los casos, de los cuales entre el 40 y el 55% de los casos tiene fracción de expulsión del ventrículo izquierdo preservada (FEVI \geq 50%) (6). La disfunción aguda del miocardio (isquémica, inflamatoria o tóxica), la insuficiencia valvular aguda o el taponamiento pericárdico se encuentran entre las primeras causas agudas más frecuentes de la ICA (1).

La presentación clínica de la ICA es caracterizada en su mayoría por signos y síntomas relacionados con una congestión sistémica definida como la acumulación de fluidos o

redistribución de ellos. La congestión inicia en el sistema vascular (congestión intravascular) que posteriormente por el continuo incremento de las presiones hidrostáticas en los capilares conducen a una congestión en los tejidos o en el espacio intersticial (congestión tisular). Asimismo, ambos tipos de congestión se presentan en la mayoría de los pacientes con descompensación de la insuficiencia cardiaca (7).

Dentro de los antecedentes patológicos de los pacientes con ICA la mayoría presenta hipertensión arterial, la mitad alguna enfermedad coronaria y una tercera parte fibrilación auricular; por parte de las comorbilidades no cardiovasculares al menos un 40% de los pacientes con ICA presenta antecedentes de diabetes mellitus, de 30 a 40% insuficiencia renal y del 15 a 30% enfermedad pulmonar obstructiva (6).

Diagnóstico y clasificación de la IC

De acuerdo con los criterios de las guías europeas ESC (European Society of Cardiology), la IC se clasifica en tres tipos: ICFEr (insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida, $\leq 40\%$); ICFErm (insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión ligeramente reducida 40-49%); e ICFEp (insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada $\geq 50\%$) (1).

Tanto los estadios de la ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association), como la clasificación funcional NYHA (New York Heart Association) proporcionan información útil y complementaria sobre la presencia y la gravedad de la IC. Las etapas de la ACCF/AHA referente a la IC enfatizan el desarrollo y la progresión de la enfermedad y se pueden usar para describir a los pacientes e incluso a poblaciones, mientras que la clasificación NYHA se enfoca en la capacidad de ejercicio y el estado sintomático de la enfermedad (1) (Tabla 1).

Diagnóstico y clasificación de la ICA

El paciente con ICA puede presentar una de varias afecciones clínicas:

- I. ICA descompensada (de novo o como descompensación de la ICC) con signos y síntomas de ICA, que son leves y no cumplen con los criterios de choque cardiogénico, edema pulmonar o crisis hipertensiva (8,9).

- II. HTA (hipertensiva): los signos y síntomas de IC se acompañan de presión arterial alta y la función del ventrículo izquierdo relativamente conservada con una radiografía de tórax compatible con edema pulmonar agudo.
- III. Edema pulmonar (verificado por radiografía de tórax) acompañado de dificultad respiratoria grave, con crepitantes en el pulmón y ortopnea, saturación de O₂ generalmente <90% antes del tratamiento.
- IV. Choque cardiogénico: se define como evidencia de hipoperfusión tisular inducida por IC después de la corrección de la precarga. Generalmente se caracteriza por una presión arterial sistólica <90 mmHg o una caída de la presión arterial media (>30 mmHg) y/o baja diuresis (<0.5 ml/kg/h), frecuencia cardiaca >60 latidos por minuto con o sin evidencia de congestión en órganos.
- V. IC por alto gasto: se caracteriza por una disminución de resistencia vascular a nivel sistémico, disminución del gradiente arteriovenoso de oxígeno, gasto cardiaco elevado, con extremidades cálidas, congestión pulmonar y en algunas ocasiones tensión arterial baja (10,11).
- VI. La IC derecha se caracteriza por un síndrome de bajo gasto cardiaco con aumento de la presión venosa yugular, aumento del tamaño del hígado e hipotensión (11).

Tabla 1. Comparación de las etapas ACCF/AHA y la clasificación funcional NYHA

Estadios de IC ACCF/AHA		Clasificación funcional NYHA	
A	En alto riesgo de IC, sin cardiopatía estructural o síntomas de IC.	-	
B	Enfermedad cardiaca estructural, pero sin signos o síntomas de IC.	I	Sin limitación de actividad física. La actividad física ordinaria no causa síntomas de IC.
C	Enfermedad cardiaca estructural con síntomas previos o actuales de IC.	I	Sin limitación de actividad física. La actividad física ordinaria no causa síntomas de IC.
		II	Ligera limitación de la actividad física. Cómodo en reposo, pero la actividad física ordinaria produce síntomas de IC.
		III	Limitación de la actividad física. Cómodo en reposo, pero una actividad inferior a la normal provoca síntomas de IC.
D	IC refractaria que requiere intervención especializada.	IV	No se puede realizar ninguna actividad física sin síntomas de IC o síntomas de IC en reposo.

Asimismo, existen distintas clasificaciones para la ICA como la clasificación de Killip, basada en los signos clínicos y en los resultados de las radiografías de tórax (12); la clasificación de Forrester se basa en los signos clínicos y las características hemodinámicas (13). Estas clasificaciones han sido validadas en ICA después del infarto agudo del miocardio (IAM) y, por lo tanto, son ideales en la ICA *de novo*. La tercera clasificación "gravedad clínica" es aplicable a la IC crónica descompensada; la cual se basa en cuatro perfiles clínicos determinados por la presencia de congestión y la perfusión durante la exploración clínica en pacientes con antecedentes de IC (14).

Por otra parte, la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología (HFA-ESC, por sus siglas en inglés) ha definido el término de IC avanzada como una condición crónica pero no necesariamente irreversible que abarca a los pacientes sintomáticos, a pesar de un manejo óptimo e independientemente de la FEVI, ya que la IC avanzada no depende de la FEVI, sino de los síntomas del paciente, los marcadores de pronóstico, la presencia de daño en los órganos blanco y los objetivos de la terapia (15). Los criterios para la identificación de estos pacientes se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios de la HFA-ESC para definir la IC avanzada

1. Síntomas graves y persistentes de IC, NYHA clase III o IV.
2. Disfunción cardíaca grave definida por una FEVI \leq 30%, falla aislada del ventrículo derecho, anomalías graves de la válvula no operables, anomalías congénitas o valores de BNP o NT-proBNP no operables y datos de disfunción diastólica grave o anomalías estructurales del ventrículo izquierdo de acuerdo con la definición de la ESC de ICFe y ICFe _p .
3. Episodios de congestión pulmonar o sistémica que requieren diuréticos intravenosos en dosis altas (o combinaciones de diuréticos), episodios de bajo rendimiento que requieren inotrópicos, fármacos vasoactivos, arritmias malignas que causan más de 1 visita u hospitalización no planificada en los últimos 12 meses.
4. Deterioro grave de la capacidad de ejercicio con incapacidad para hacer ejercicio o bajo (caminata de 6 minutos <300 m) o pVO ₂ (<12–14 mL/kg/min), que se estima que son de origen cardíaco.

Recuperado de: Crespo-Leiro MG y cols. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018.

Aunado a los puntos anteriores, se puede presentar una disfunción extra-cardiaca de algún órgano debido a la IC como: caquexia cardiaca, disfunción hepática o renal e hipertensión pulmonar tipo 2 (15).

Los criterios 1 y 4 se pueden cumplir en pacientes con disfunción cardiaca (como se describe en el criterio 2), pero que también tienen una limitación sustancial debido a otras afecciones como enfermedad pulmonar grave, cirrosis no cardiaca o, más comúnmente, por enfermedad renal y etiología mixta. Estos pacientes a pesar de tener una calidad de vida y supervivencia limitada debido a una enfermedad avanzada se justifica la misma intensidad de evaluación que alguien en quien la única enfermedad es cardiaca, por lo que las opciones terapéuticas para estos pacientes suelen ser más limitadas (15).

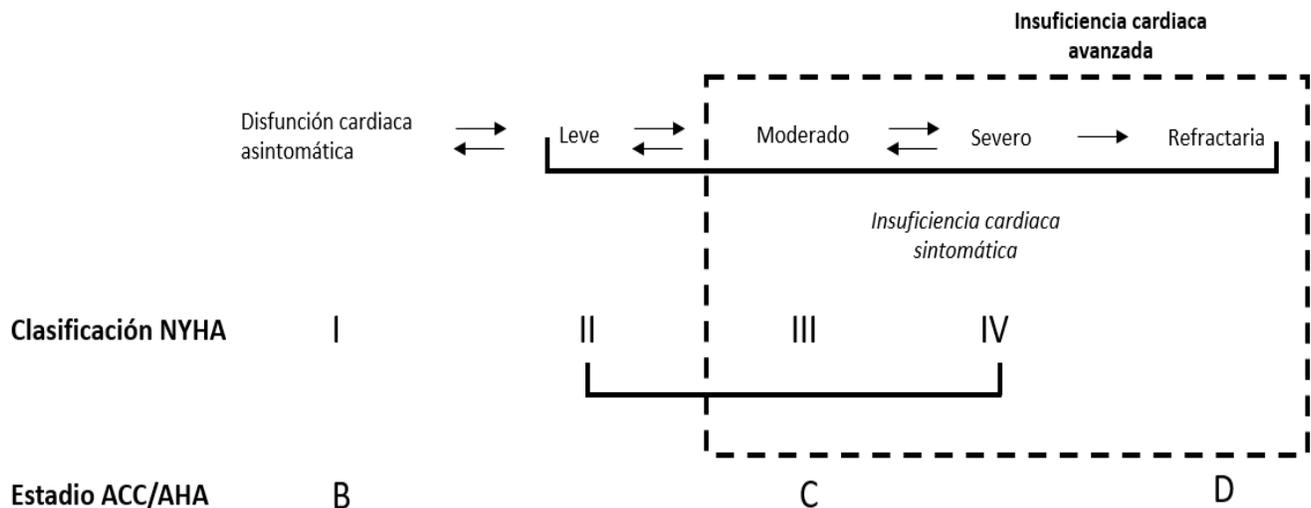


Figura 1. Comparación entre IC avanzada y otras clasificaciones de IC

Recuperado de: Metra M. y cols. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2007.

La concentración plasmática de péptido natriurético (BPN) puede usarse como prueba diagnóstica al ingreso, ya que es poco probable que los pacientes con concentraciones plasmáticas de BPN normales tengan ICA, especialmente en el contexto no agudo cuando la ecocardiografía no se encuentra disponible de inmediato. El límite superior dentro de lo normal en un contexto no agudo para el péptido natriurético tipo B (BNP) es 35 pg/ml y para el pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) es de 125 pg/ml. Sin embargo, en

un contexto agudo se utilizan puntos de corte más altos (BNP >100 pg/ml; NT-proBNP >300 pg/ml) (1). Así mismo, la ecocardiografía es la prueba más útil y disponible en pacientes con sospecha de IC para establecer el diagnóstico ya que proporciona información inmediata sobre los volúmenes de la cámara, la función ventricular sistólica y diastólica, el grosor de la pared, la función valvular y datos sobre el riesgo o la presencia de hipertensión pulmonar (1).

Epidemiología

Aproximadamente del 1 al 2% de la población adulta en los países desarrollados padece IC, con una prevalencia $\geq 10\%$ en las personas mayores de 70 años (16). En las personas mayores de 65 años que acuden a la atención médica por disnea, una de cada seis tendrá IC no diagnosticada (1). Actualmente el tratamiento para los pacientes con IC ha mejorado el pronóstico, con una reducción relativa de la hospitalización en los últimos años de 30 a 50% y una disminución significativa en la mortalidad (17). Sin embargo, la IC es el principal diagnóstico de más de 1 millón de hospitalizaciones al año, así como la causa más común de reingreso después del alta hospitalaria, independientemente del motivo de la hospitalización original (18). Los pacientes hospitalizados por ICA presentan un alto riesgo de rehospitalización con una tasa de reingreso del 25% en 1 mes (19), del 30 al 38% a 60 días después del alta (8), y dentro de los 6 meses posteriores al alta hospitalaria, mientras que para los sobrevivientes de un ingreso por IC se acerca al 50% (20,21).

En México, la IC afecta más a hombres (58.4%) que a mujeres (41.6%) y a mayores a 60 años, donde el 68.2% tiene IC con FEVI preservada. Dentro de las principales causas y tiempo de internamiento hospitalario, la mayoría fueron de origen cardíaco (74.1%) en comparación con las de origen no cardíaco (25.5%) con un promedio de internamiento 3.75 ± 7 días/año (22).

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "SZ" se encontró una frecuencia ICA de 5 por 1,000 años - paciente con predominio en las mujeres (62.5%); una edad media de 67.2 ± 17.9 años, y en la mayoría de los pacientes (48.7%) se encontró una fracción de expulsión preservada (5).

Factores de riesgo a rehospitalización en pacientes con IC

A lo largo del tiempo, se han estudiado e identificado múltiples factores de riesgo a rehospitalización en los pacientes con ICA, principalmente distintos biomarcadores (nitrógeno ureico sérico, sodio sérico, creatinina sérica, hemoglobina y hematocrito), características de imagen (IVC, POCUS), así como variables clínicas (presión arterial sistólica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular, ej. enfermedad arterial periférica, infarto agudo del miocardio, presencia de delirium, Alzheimer y diabetes mellitus), los cuales poseen una amplia variedad sobre su uso dentro de la investigación clínica y la atención médica (23,24). Sin embargo, un predictor de riesgo por sí mismo, rara vez es suficiente para estimar de manera precisa el riesgo, por lo tanto, la combinación de múltiples predictores de riesgo para el desarrollo de modelos de predicción pueden ayudar a estimar el riesgo de modo más confiable y preciso, además de ayudar a la toma de decisiones médicas (25,26).

Modelos predictivos existentes para reingreso en pacientes con ICA

Debido a la alta tasa de reingreso reportada en pacientes con IC e ICA, se han desarrollado y validado distintos modelos de predicción con la finalidad de identificar a los pacientes de alto riesgo que requieran un tratamiento más agresivo, justificar el tratamiento o manejo médico (27). Sin embargo, a pesar de la existencia de diversos tratamientos farmacológicos, no farmacológicos e incluso quirúrgicos, los pacientes con ICA siguen viviendo con una mala calidad de vida y rehospitalizaciones frecuentes a consecuencia del empeoramiento de síntomas, principalmente por la presencia de congestión, la cual se desarrolla de manera gradual antes de la readmisión (7,28,29).

Algunos de los modelos de predicción existentes en la literatura como el desarrollado por Philip y cols. (27), Krumholz y cols. (21) para readmisión por todas las causas dentro de los 6 meses posterior al alta hospitalaria incluyen variables predictoras como raza (raza negra), padecer cardiopatía isquémica, enfermedad valvular, diabetes mellitus, enfermedad renal, enfermedad pulmonar crónica, cardiomiopatía idiopática, tener previa cirugía cardíaca, tipo de IC, valores bioquímicos, alguna hospitalización en los 6 meses previos. Cabe destacar que un factor importante que puede influir en el riesgo de

readmisión son los días de estancia hospitalaria, además de ser un indicador del proceso de atención y su relación con los costos de atención en los hospitales (30) (Tabla 3).

En una revisión sistemática (RS) donde analizaron 64 modelos de predicción de riesgo a rehospitalización y mortalidad en pacientes con IC, concluyeron que la mayoría de los modelos incorporaron datos demográficos, comorbilidades y datos bioquímicos para medir la predicción de riesgo. Los modelos para predicción de riesgo a rehospitalización incluidos en la RS (n = 10) presentaron una mediana de 5 predictores entre los estudios, los más fuertes y consistentes fueron edad, función renal, enfermedad cardiovascular y frecuencia cardíaca. La capacidad de discriminación de estos modelos fue buena (estadístico C = 0.60 - 0.82). Cabe destacar que, la medida en que se validaron estos modelos, ya que solo el 36% (n = 23) de los modelos validaron sus resultados en una cohorte independiente reportando únicamente la capacidad discriminatoria del modelo validado (31), además en ninguno de los modelos previos se incluyó la evaluación de la congestión, la cual está relacionada con las presiones elevadas en el llenado del ventrículo izquierdo que, puede ser el resultado de diversas anomalías cardíacas, además de ser el principal mecanismo de la exacerbación de la IC (32).

En el contexto ambulatorio, los pacientes pueden tener presiones elevadas de llenado del ventrículo izquierdo y no presentar congestión a la clínica. Esta congestión subclínica puede proceder a la congestión clínica de días a semanas antes o estar presente en el momento del alta hospitalaria (29). La congestión es debida a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y al sistema nervioso simpático que produce la retención de sodio y agua. Muchos pacientes después del alta pueden egresar del hospital sin congestión clínica pero con presiones elevadas de llenado del ventrículo izquierdo y, a menudo suele ser reflejada en los niveles elevados de BNP (33).

Tabla 3. Modelos existentes para reingreso en pacientes con IC

Modelos existentes en la literatura					
Estudio	N	Seguimiento	VARIABLES modelo	Predicción	Estadístico C
Philib (19) 1999 E.U.A	42 731	8.5 meses	Raza oscura, cuidados en casa después del alta, cardiopatía isquémica, enfermedad valvular, DM, enfermedad renal, enfermedad pulmonar crónica, miocardiopatía idiopática, previa cirugía cardiaca, monitoreo telemétrico durante la hospitalización *	Readmisión a 6.9 meses posterior al alta	0.62
Krumholz (16) 2000 E.U.A.	2 176	6 meses posterior al alta	Creatinina sérica >2.5mg/dL*, admisión previa a un año*, IC previa*, DM	Readmisión 6 meses posterior al alta	
Felker (31) 2004 E.U.A.	949	60 días posterior al alta	Admisión previa a un año*, PAS (por 10 mmHg)*, BUN sérico (por 5 mg/dL)*, hemoglobina (por 1 g/dL)*, historia de intervención coronaria percutánea*	Readmisión y mortalidad como evento 60 días posterior al alta	0.69
O'Connor (32) 2005 E.U.A.	908	60 días posterior al alta	Edad*, PAS <130mmHg*, admisión previa en un año*, nitratos a la admisión*, historial de depresión*, TFG 60 mL/min	Readmisión y mortalidad 60 días posterior al alta	
Keenan (33) 2008 E.U.A.	283 919	30 días posterior al alta	Previa cirugía de CAB, asma, choque cardiorrespiratorio, sexo masculino, edad >85 años, arritmia, enfermedad valvular, reumática, vascular, aterosclerosis crónica, parálisis, EPOC, ACV, PAS <125mmHg, FC >100 lpm, BUN >40 o creatinina sérica >2.5 mg/dL, hematocrito <30%, DM con complicaciones, falla renal, trastornos en tracto urinario, otros trastornos GI, trastornos hematológicos, cáncer, enfermedad hepática, diálisis, úlceras cutáneas crónicas, neumonía, trastornos psiquiátricos, malnutrición	Readmisión por todas las causas	0.60
Pocock (34) 2005 Europa	7 599	38 meses (rango de 2 - 4 años)	Edad (por cada 10 años después de los 60)*, DM (cualquier tipo)*, FEVI* , IMC*, sexo masculino*, consumo de tabaco*, admisión previa 6 meses*, cardiomegalia*, diagnóstico de IC previo 2 años*, clase NYHA III- IV*, PAS (por 10 mmHg)*, sexo masculino*, FA, edema pulmonar*, IAM previo*, FC (por cada 10 lpm)*, crepitantes pulmonares*, IM*, disnea en reposo, tratamiento (candesartan vs placebo)	Readmisión por todas las causas y mortalidad por causa cardiovascular	0.75

DM: diabetes mellitus; IC: insuficiencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica; BUN: nitrógeno ureico en sangre; TFG: tasa de filtrado glomerular; CAB: bypass de la arteria coronaria; FC: frecuencia cardiaca; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ACV: accidente cerebrovascular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo del miocardio; IM: insuficiencia mitral.

Homeostasis de líquidos y sobrehidratación

El agua es el componente más representativo en el cuerpo humano, representa del 50 al 80% del peso corporal total (34), variando según la edad, el sexo y la cantidad de grasa corporal. El agua corporal total (ACT) se distribuye entre el líquido intracelular y los compartimentos de líquido extracelular y, éste se divide en espacios intravasculares e intersticiales en una proporción de 1:4 (35).

La homeostasis de líquidos o equilibrio hídrico es el resultado del balance entre el total de agua ingresada y la combinación del agua perdida por la excreción renal, el sistema respiratorio, la piel y los desechos gastrointestinales. En condiciones normales existe un equilibrio constante entre los ingresos y las pérdidas hidroelectrolíticas (36). Por consiguiente, la homeostasis de la hidratación, la evaluación del estado de hidratación y su manejo en la terapia intensiva son complejos y requiere conocimiento amplio referente a la dinámica de los líquidos (37). Por lo tanto, la retención de fluidos se define como el exceso de ACT o el exceso relativo en uno o más de los compartimentos. La causa de la retención de fluidos es multifactorial y puede asociarse a desórdenes en la homeostasis de la hidratación, inflamación sistémica, administración agresiva de fluidos o lesión renal (34).

Diversos estudios han demostrado una correlación positiva entre la sobrecarga hídrica (porcentaje de acumulación de líquido $\geq 10\%$ sobre el peso corporal basal a la admisión hospitalaria) (38) y riesgo de rehospitalización así como eventos adversos en pacientes con distintas condiciones médicas como pacientes críticos, con insuficiencia cardiaca o con enfermedad renal (33,35,37). Aunado a lo anterior, la sobrecarga hídrica incrementa la duración de la ventilación mecánica, estancia en la terapia intensiva, lesión renal aguda, complicaciones infecciosas en pacientes quirúrgicos y de hipertensión intraabdominal en pacientes críticos ingresados a terapia por todas las causas (37,39–41).

Debido al impacto de la sobrecarga a nivel de la función de los órganos por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y al sistema nervioso simpático, como consecuencia de la disminución del gasto cardíaco, se produce excreción de potasio y retención de sodio y agua (42). La sobrecarga hídrica, como se ha comentado, no

siempre es clínicamente detectable (43) y muchos pacientes no presentan signos clínicos o síntomas de sobrecarga (disnea, distensión venosa yugular, edema), sin embargo presentan anomalías hemodinámicas sugestivas al corazón y/o exacerbación por falla cardiaca (tales como presiones elevadas del ventrículo izquierdo) y al no tratarse adecuadamente de manera oportuna, la sobrecarga hídrica puede ser la responsable en parte, de los procesos patológicos que conducen a la progresión de la ICA y al empeoramiento del pronóstico (28).

Por lo tanto, uno de los principales objetivos para el manejo de estos pacientes es prevenir la sobrecarga de fluidos permitiendo el mantenimiento de presiones intracardiacas y concentraciones de BNP bajas (26). Sin embargo, las rehospitalizaciones por sobrecarga hídrica siguen siendo frecuentes, y una de las causas es la falta de marcadores subrogados de la sobrecarga de volumen (29).

Bioimpedancia eléctrica y análisis vectorial de impedancia bioeléctrica

Se han propuesto diversos métodos para determinar la presencia de sobrecarga hídrica incluyendo la evaluación clínica, péptido natriurético, diámetro de la vena cava inferior a través de ultrasonido o bioimpedancia eléctrica (BIA). La impedancia bioeléctrica puede ser una alternativa para el análisis de la composición corporal, evaluando el volumen y el estado de nutrición (30). Es una herramienta atractiva para la evaluación de la composición corporal al ser una técnica rápida y no invasiva para la estimación del estado de hidratación (43), la cual consiste en la medición de la oposición de los tejidos del cuerpo al flujo de una corriente alterna de 800 μA en una frecuencia de funcionamiento de 50 kHz (48) obteniendo el parámetro de impedancia (Z), el cual tiene dos componentes, resistencia (R) y reactancia (X_c) (44,45).

Todas las estructuras biológicas tienen una resistencia específica, definida como la fuerza de la oposición por un tejido al flujo de corriente eléctrica. Tejidos sin grasa y líquidos son buenos conductores de esta corriente eléctrica, mientras que los tejidos óseos y grasa son malos conductores, siendo eléctricamente resistentes. En términos de la impedancia, el cuerpo humano puede considerarse esquemáticamente como un sistema compuesto por varios conductores en paralelo, que pasan a través de dos vías:

el tejido extracelular y las membranas intracelulares, y se considera la suma de cinco cilindros interconectados que actúan como conductores en paralelo. El parámetro bioeléctrico llamado resistencia (R) es inversamente proporcional a la cantidad de ACT lo que representa una medida indirecta de la cantidad de agua corporal; la reactancia por su parte (X_c) se considera proporcional a la masa corporal o masa celular (43,46).

En el análisis vectorial de impedancia bioeléctrica, el vector de impedancia Z puede ser representado en coordenadas polares en módulo y ángulo de fase, o bien en las usuales coordenadas rectangulares $Z = (R, X_c)$. Su representación rectangular (R, X_c) se ubica identificando la R en el eje de las abscisas y X_c en el de las ordenadas. En la literatura se ha identificado el polo inferior de la elipse de tolerancia al 75% como punto de corte para identificar el edema aparente en el adulto (Figura 1). Por tanto, el análisis vectorial de impedancia bioeléctrica puede identificar la sobrehidratación subclínica (antes de la aparición del edema) en el paciente con acumulación de líquidos (47).

En la literatura se han reportado estudios pronóstico donde se ha evaluado el uso de análisis vectorial de impedancia bioeléctrica (BIVA) en la valoración del estado de hidratación en pacientes con diferentes condiciones médicas como pacientes críticos, con enfermedad hepática, cardíaca o renal (33,34,48–51).

En la actualidad existen distintos dispositivos de BIA, entre ellos se encuentra BIA multifrecuencia, el cual permite la evaluación de la cantidad de agua corporal total y sus compartimentos (agua extracelular e intracelular), los cuales son estimados a través de ecuaciones de predicción. Adicionalmente, se puede obtener el índice de impedancia, el cual es el cociente entre las impedancias de la frecuencia menor (5 kHz) y la mayor (200 kHz) las cuales reflejan el contenido de agua extra e intracelular, respectivamente. Si la diferencia entre estos dos valores disminuye, refleja un aumento del agua extracelular, demostrado un peor estado de la membrana celular. Un índice de impedancia >0.85 se ha determinado como punto de corte para clasificar a los pacientes con distribución anormal de fluidos (52).

ANTECEDENTES

Como se mencionó anteriormente existen en la literatura diversos modelos de predicción de riesgo de rehospitalización en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda, los cuales se describen con más detalle a continuación.

Philib y cols. diseñaron un puntaje de riesgo para la predicción de reingreso al alta hospitalaria. Con una muestra de 42,731 pacientes y diagnóstico primario de IC de 236 hospitales, los pacientes tenían una edad media de 73.7 ± 13.2 años, la mayoría eran mujeres y, presentaron un índice de comorbilidad de Charlson de 2.5 ± 1.6 . La media de estancia hospitalaria fue de 9.2 ± 13.5 días y, una mediana de seguimiento después del alta hospitalaria de 6.9 meses. Se reportó una mediana del alta hospitalaria a un evento (readmisión) de 91 días, el grupo de pacientes que tuvieron un reingreso, tenían mayor puntaje de comorbilidades. La tasa de mortalidad durante su primer ingreso fue de 6.9% mientras que la tasa a la rehospitalización fue de 7.9% ($p < 0.0001$). En el modelo de regresión incluyeron un total de 12 variables predictoras de alto riesgo para readmisión y 4 variables predictoras como bajo riesgo con un estadístico C de 0.62 y un puntaje establecido de 0 a 15 puntos. Dentro de los predictores de alto riesgo fueron raza negra, los servicios de atención médica a domicilio después del alta, enfermedad isquémica del corazón, enfermedad valvular, diabetes mellitus, enfermedad renal, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía idiopática, cirugía cardiaca previa y monitoreo telemétrico; por su parte, los predictores para bajo riesgo de reingreso fueron alta a un centro de enfermería, realización de ecocardiograma al ingreso y la realización de un cateterismo cardiaco. El estadístico C obtenido en el score de riesgo de este estudio demuestra que la capacidad de predicción fue moderada pero significativamente predictivo para readmisión ($p < 0.001$) (27).

Fonarow y cols. evaluaron las características, tratamiento y resultados de los pacientes con FEVI reducida y preservada por medio de un programa nacional de registro y mejora del rendimiento para pacientes hospitalizados por IC (OPTIMIZE-HF). En el estudio se incluyeron 48,612 pacientes, de los cuales solo el 84.9% tuvo reporte de FEVI, de los cuales el 51.2% tenía FEVI preservada, eran mayores y fue mayor el predominio de

mujeres; del mismo modo los valores de BNP fueron significativamente menores en comparación con los pacientes que tenían FEVI reducida al ingreso hospitalario (1170 vs 601.5; $p < 0.001$). Se analizaron los desenlaces después del alta hospitalaria, en los cuales no presentaron diferencias significativas en la rehospitalización a los 60 – 90 días en los pacientes con FEVI preservada en comparación con los FEVI reducida (29.2 vs 29.9; $p = 0.59$), así como en la mortalidad junto con reingreso en el mismo periodo (35.3 vs 36.1; $p = 0.57$). En el análisis multivariado, la FEVI resultó no ser predictor de rehospitalización por todas las causas; concluyendo la misma tasa de rehospitalización en pacientes con FEVI reducida en comparación con los de FEVI preservada (57).

En un estudio por Krumholz y cols. analizaron en una sola cohorte la tasa de readmisión en pacientes que eran adultos mayores después de un episodio de ICA. En una población de 19,714 pacientes de distintos centros de salud, el 11.5% ($n = 2,266$) fallecieron al ingreso o durante su estancia hospitalaria, los cuales fueron excluidos del estudio, incluyendo únicamente 17,448 pacientes, de los cuales el 44% ($n = 7,596$) fueron rehospitalizados al menos una vez dentro de los 6 meses posterior al alta hospitalaria, y el 16% ($n = 2,855$) fueron rehospitalizados al menos dos veces o más durante el mismo tiempo de seguimiento. De los pacientes que sobrevivieron, más de la mitad (53% [$n = 9,312$] de 17,448) murieron o fueron rehospitalizados durante los 6 meses de seguimiento. En el modelo final (regresión logística) con desenlace sobre algún evento definido como muerte o readmisión, los predictores fueron tener entre 65 a 47 años, sexo masculino, índice de comorbilidad de Charlson mayor a uno, estancia hospitalaria mayor a 7 días y alguna admisión en los 6 meses previos (21).

En otro estudio más reciente por Krumholz y cols. identificaron aquellos factores que predijeran la readmisión dentro de los 6 meses posterior al alta hospitalaria en pacientes mayores con IC por medio de dos cohortes, una de derivación y otra de validación. Para la realización de la cohorte de derivación del modelo se incluyeron 1,129 pacientes con diagnóstico de IC, de 9 hospitales y para la cohorte de validación participaron 12 hospitales con 1,047 pacientes, concluyendo con 2,176 pacientes. La media de edad de la muestra en ambas cohortes fue de 78.9 años y, mayor porcentaje de mujeres (59%). Se reportó una tasa de rehospitalización por todas las causas a los 6 meses posterior al alta del 49% y, 23% por causa de la IC. En la cohorte de derivación del modelo, el 50%

(n=570) de los pacientes fueron rehospitalizados dentro de los 6 meses posterior al alta, de los cuales la mitad (50%, n=287) fueron readmitidos por IC. Diversas causas de rehospitalización fueron neumonía, infarto agudo del miocardio, arritmia cardiaca, otra cardiopatía isquémica, insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria y dolor de pecho. En el análisis bivariado, las variables que resultaron significativas para riesgo de rehospitalización por todas las causas dentro de los 6 meses posteriores al alta fueron, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal previa, diabetes, ingreso previo a hospitalización dentro de 1 año, creatinina sérica >2.5mg/dL y niveles de nitrógeno ureico en sangre >40mg/dL. Los resultados del modelo por medio de una regresión de Cox para readmisión por todas las causas resultaron predictores: admisión hospitalaria en el último año, IC previa, diabetes y creatinina sérica >2.5mg/dL al alta. Finalmente, en el análisis de la muestra de validación, demostró que un mayor número de factores predictivos se asoció con mayor riesgo de resultados adversos en cada una de distintas clasificaciones (readmisión por todas las causas, readmisión por IC y mortalidad), en donde las tasas de reingreso según el número de predictores de riesgo fueron similares en la cohorte de derivación y en la de validación, así mismo, en esta misma cohorte, los pacientes que no tenían ningún factor de riesgo tuvieron un riesgo de reingreso por todas las causas del 26%, mientras que los pacientes con 3 o más factores de riesgo tuvieron una tasa de reingreso por todas las causas del 59%. Cabe resaltar que las variables FEVI y edad no proporcionaron riesgo para reingreso (20). Estos resultados resultaron similares a los obtenidos por Tsuitsui y cols. (58).

Por otra parte, en un estudio por Liu y cols. evaluaron el estado de hidratación y su pronóstico por medio del análisis de impedancia bioeléctrica de multifrecuencia segmental (BIA-MS) en pacientes con ICA hospitalizados, en donde el índice de edema obtenido de la medición entre la relación del agua intracelular y extracelular para determinar el estado de hidratación del paciente. En una población de 112 pacientes, los cuales se separaron en dos grupos según el índice de edema (>0.390 vs ≤0.390), los pacientes del grupo >0.390 eran mayores, tenían niveles bajos de albúmina y hemoglobina, altos niveles de BNP al alta, mayor clase funcional NYHA, incidencia de diabetes mellitus, uso de diuréticos. Durante un seguimiento de 6 meses, se presentaron 4 (3.6%) muertes, 17 (15.2%) rehospitalizaciones por IC y 22 (19.6%) visitas al

departamento de urgencias, mientras que ajustando por todas las causas se reportaron 34 (30.4%) de rehospitalizaciones y 38 (33.9%) presentaron una visita al departamento de urgencias. El análisis univariado, mostró que un índice de edema >0.390 predijo una mayor incidencia de reingresos por todas las causas relacionadas con la IC o por todas las causas (OR 3.21; IC95% 1.39–7.41). Por su parte, el análisis multivariado, después de ajustar por distintas variables, incluido los niveles de BNP previo al alta hospitalaria, se demostró que un índice de edema >0.390 es un predictor independiente para mayor reingresos relacionados con la IC (OR 4.14; IC95% 1.05 – 15.28, $p=0.04$) (59).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ICA es la causa más común de rehospitalización en los pacientes mayores de 65 años; su tasa de readmisión es del 30% dentro de los primeros 30 a 60 días posteriores al alta hospitalaria (60) e incrementa hasta el 50% a los 6 meses (61) y la principal causa de rehospitalización es la congestión, que se encuentra presente entre el 75 al 90% de los pacientes admitidos al servicio de urgencias (62,63).

La combinación de distintas alteraciones tanto clínicas, hemodinámicas y neurohormonales, así como la activación inflamatoria sistémica provocan la retención de sodio y agua, esta acumulación a largo plazo hace que las redes intersticiales de glicosaminoglicanos (GAG) se vuelvan disfuncionales, lo que reduce la capacidad de amortiguación y a su vez cambia la forma y función de las redes GAG. Esto contribuye a las alteraciones en la composición corporal debido al desplazamiento de líquidos del espacio intracelular al extracelular, provocando aumento de los líquidos corporales dando lugar a la congestión, que es la causa más común de hospitalización por IC. Esta condición es uno de los principales predictores de mal pronóstico.

Por lo que, la congestión clínica como la subclínica en la ICA, juegan un rol importante sobre los desenlaces de los pacientes, esto por la relevancia pronóstica del nivel de congestión, el cual varía ampliamente en cada paciente. La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que se encuentran relacionados con la congestión es esencial para el manejo y tratamiento de los pacientes(3), ya que aproximadamente el 50% de los pacientes admitidos por ICA, son dados de alta con signos y síntomas persistentes de congestión y/o una pérdida de peso mínima o nula (64), es decir, que el aumento de la congestión, el deterioro de la función renal y el empeoramiento de las anomalías neurohormonales contribuyen a una readmisión a corto plazo (29).

A pesar de que se han implementado diversas estrategias que han sido estudiadas y utilizadas para reducir los ingresos hospitalarios y mejorar la calidad de la atención aún sigue siendo un trabajo en progreso y mejora.

En los últimos años, el desarrollo de modelos de riesgo a rehospitalización ha aumentado considerablemente, esto con el propósito de lograr identificar a los pacientes de alto

riesgo tanto a corto como a mediano plazo, y así lograr que los médicos tratantes puedan optimizar la terapia y el manejo (65) para lograr mejorar el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, hasta la fecha todavía se busca mejorar el desempeño de los modelos de riesgo, así como facilidad y disponibilidad en la obtención de las variables o predictores incluidos en los modelos ya que los modelos de riesgo dependen en gran medida de ellos, además de los distintos enfoques utilizados durante su desarrollo, validación, calibración y evaluación en términos de utilidad clínica (66).

En la literatura reciente, se han desarrollado modelos de predicción a rehospitalización a los 30, 60, 90 días posterior al alta hospitalaria; sin embargo, la discriminación reportada es deficiente (67), es decir, hacen falta variables que logren predecir el riesgo a rehospitalización, por ejemplo el estado de hidratación de los pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Los predictores de riesgo por sí solos, rara vez son suficientes para la estimación precisa del riesgo y una solución a este problema es estimar el riesgo por medio de la combinación de varios predictores utilizando un modelo estadístico multivariable (31).

Los modelos de predicción son herramientas útiles en el área de urgencias debido a la heterogeneidad de los pacientes admitidos, además de ser útiles en las predicciones de riesgo individual con el objetivo de ayudar a los médicos a tomar decisiones clínicas más informadas respecto a las estrategias de tratamiento, y la intensidad del tratamiento según el paciente y así prevenir rehospitalizaciones (20,31).

Dentro de los 6 meses posteriores al alta hospitalaria, casi la mitad de los pacientes son rehospitalizados y alrededor de una cuarta parte de los pacientes fallece (20), por lo que al ser un grupo tan vulnerable a la rehospitalización en los primeros meses después del alta (68), la identificación precisa del riesgo es un paso crucial ya que pacientes con bajo riesgo puedan ser dados de alta más rápido que aquellos con alto riesgo quienes se pueden ver beneficiados por una unidad de cuidados especializados o una terapia más agresiva.

Por lo que desarrollar un modelo de predicción a rehospitalización a 90 días después del alta hospitalaria que incluya variables fáciles de obtener como datos bioquímicos, clínicos así como variables modificables como el estado de hidratación (69) por BIVA la cual ha demostrado ser un factor pronóstico de manera independiente, podrá lograr identificar a los pacientes de mayor riesgo a rehospitalización con menor cantidad de variables posibles (parsimonia) y una capacidad de discriminación mayor a los modelos ya existentes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el desempeño y la validez del modelo desarrollado con variables del estado de hidratación, variables bioquímicas y clínicas para la predicción de rehospitalización a 90 días en pacientes con ICA?

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

El modelo de predicción desarrollado con variables que evalúan el estado de hidratación, variables bioquímicas y clínicas tiene una capacidad de discriminación superior a los modelos ya existentes (estadístico C mayor a 0.60).

OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

Objetivo principal

Desarrollar y validar un modelo predictivo a partir de variables del estado de hidratación, variables bioquímicas y clínicas, para la predicción de rehospitalización a 90 días en pacientes con ICA.

Objetivos específicos

- Estimar la probabilidad de rehospitalización durante un seguimiento de 90 días en pacientes clasificados como normohidratados y sobrehidratados por BIVA.
- Determinar la capacidad predictiva del modelo.
- Determinar el grado de discriminación y calibración del modelo desarrollado.
- Determinar la validez interna del modelo desarrollado.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Cohorte (seguimiento de 90 días).

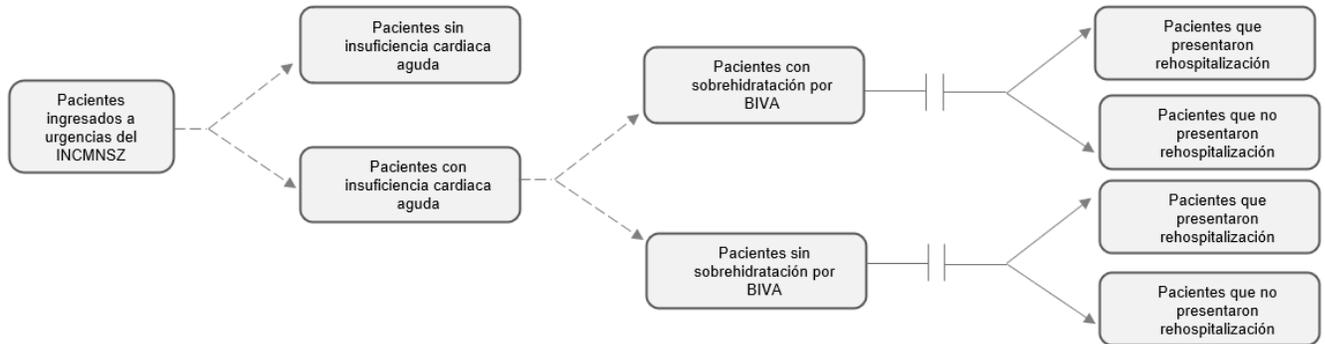


Figura 2. Diseño del estudio tipo cohorte Kleinbaum 1982

Población

Pacientes admitidos al Departamento de Atención Institucional Continua y Urgencias del INCMNSZ con diagnóstico confirmado de ICA.

Tamaño de muestra

Se realizó por medio de la fórmula para modelos pronóstico (tiempo a evento).

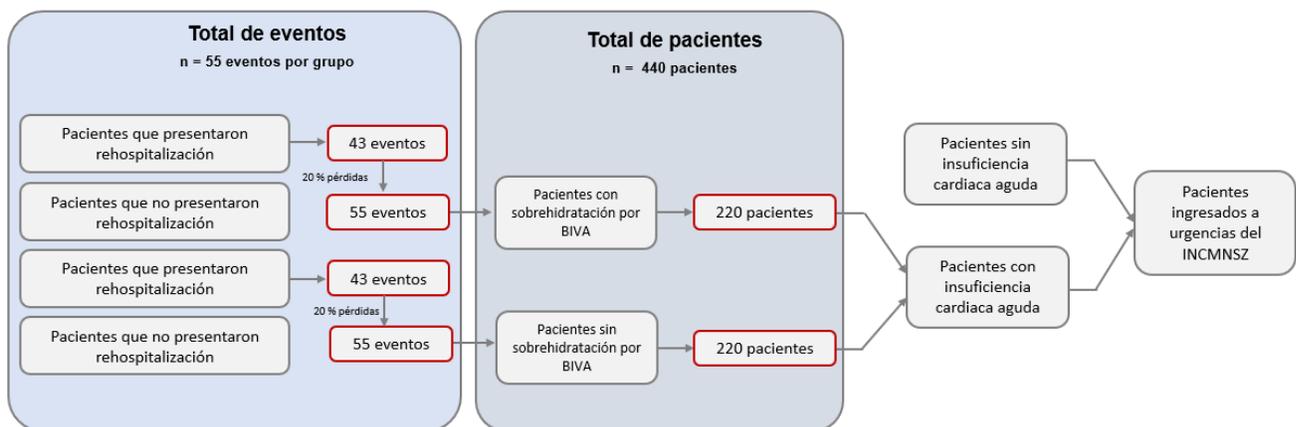


Figura 3. Diagrama del tamaño de muestra

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Paciente ingresado al departamento de urgencias por ICA
- Menos de 24 horas desde su ingreso a urgencias
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que acepten participar en el estudio

Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas
- Pacientes con enfermedad renal crónica terminal (Clasificación KDIGO G5)
 - enfermedad hepática severa
 - hemodiálisis o diálisis previa a la medición
 - prótesis o amputaciones
 - lesiones en la piel

Criterios de eliminación

- Pacientes que al momento de la medición se encontraban en estudios
- Pacientes en zona de aislamiento
- Pacientes que al momento de la medición el dispositivo de composición corporal detectó error en la medición

Modelo conceptual

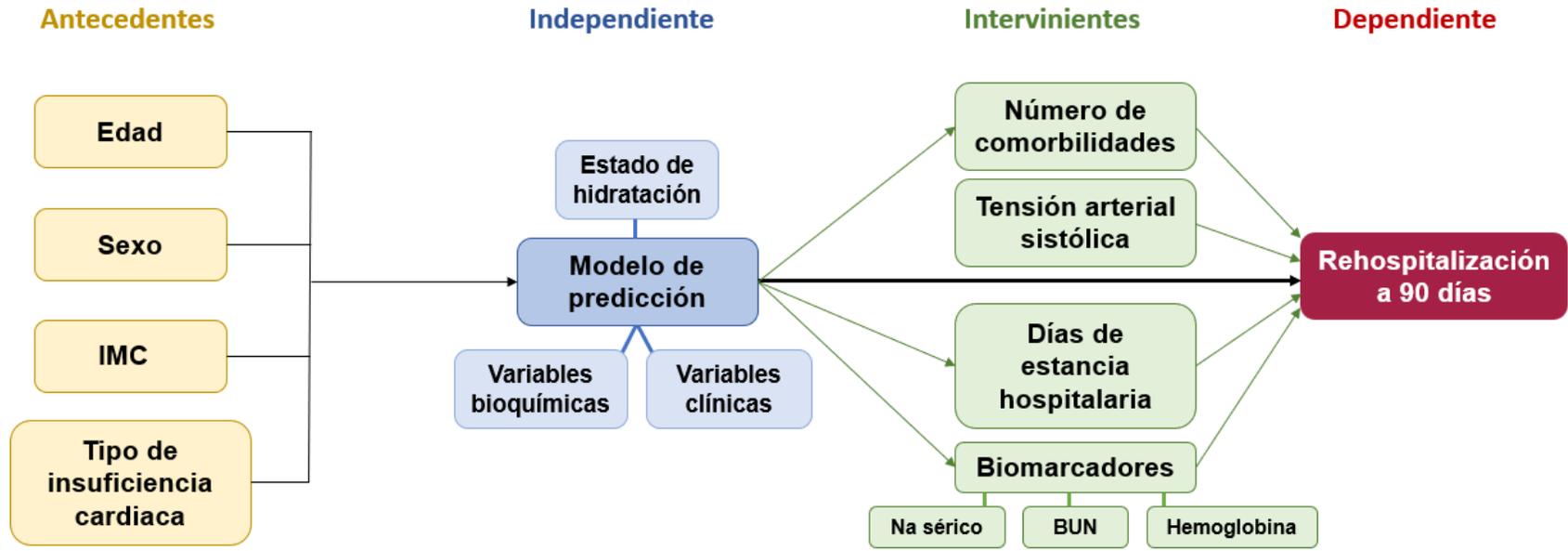


Figura 4. Modelo conceptual del estudio

Tabla 4. Cuadro de operacionalización de las variables

Variable	Conceptualización	Operacionalización	Tipo de variable	Unidad de medición
VARIABLES ANTECEDENTES				
Edad	Cifra que representa el número de años que ha vivido una persona desde su nacimiento (<i>Término MeSH "Life Expectancy", 1979-1981</i>).	Años cumplidos al momento del ingreso a urgencias.	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Totalidad de las características de la estructura reproductiva y de las funciones que diferencian el organismo femenino con el masculino (<i>Término MeSH "Sex"</i>).	Referido por expediente clínico (masculino o femenino).	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Peso	Cantidad de masa, volumen o peso de un individuo expresado en libras o kilogramos (<i>Término MeSH "Body Weight"</i>).	Referido por expediente clínico.	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Distancia desde la planta del pie hasta la coronilla con el cuerpo totalmente extendido sobre una superficie plana. (<i>Término MeSH "Body Height"</i>).	Referido por expediente clínico.	Cuantitativa continua	Centímetros
IMC	Indicador de la densidad corporal determinada por la relación entre peso y la altura corporal (<i>Término MeSH "Body mass index", 1990</i>).	Se evaluó con la fórmula: $\text{Peso (kg)} / \text{Talla (mts.)}^2$	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Comorbilidades	Presencia de enfermedades coexistentes o adicionales con referencia a un diagnóstico inicial o con referencia a la condición de índice que es objeto de	Referido por expediente clínico.	Cualitativa nominal	

Variable	Conceptualización	Operacionalización	Tipo de variable	Unidad de medición
	estudio (Término MeSH “Comorbidity”, 1990).			
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Estado de hidratación por BIVA	Oposición que muestran los materiales biológicos al paso de una corriente eléctrica alterna (70).	Determinado por el análisis vectorial de impedancia bioeléctrica (BIVA) y la localización del vector. Los valores de resistencia y reactancia son ajustados por la estatura del paciente, obteniendo un vector, el cual es representado en el gráfico RXc.	Cualitativa nominal	Normohidratado Sobrehidratado
Agua extracelular	Líquido o fluido del cuerpo que se encuentra fuera de las células. Es el entorno externo para las células (Término Mesh “Extracellular Fluid”, 2004).	Determinada por el análisis de impedancia bioeléctrica	Cuantitativa continua	Porcentaje
Tercer espacio	Compartimento extracelular y extravascular o también denominado intersticio. Consiste en una red de proteoglicanos y fibras de colágeno y/o elastina. Se forma a través de la filtración transcapilar del fluido plasmático y posteriormente es drenado por numerosos vasos linfáticos.(71).	Determinada por el análisis de impedancia bioeléctrica	Cuantitativa continua	Litros
Índice de impedancia	Indicador de distribución y conducción del agua corporal total (72).	Cociente de la impedancia a 200 kHz sobre la impedancia a 5 kHz (Z_{200}/Z_5).	Cuantitativa continua	Ohm

Variable	Conceptualización	Operacionalización	Tipo de variable	Unidad de medición
Variables intervinientes				
Tensión arterial sistólica	Máxima presión desarrollada durante la expulsión de sangre por el corazón en contra del sistema arterial.	Determinada por el baumanómetro al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa continua	mmHg
BNP	Péptido de 32 aminoácidos, estructuralmente similar al péptido natriurético atrial, producido principalmente en los miocitos ventriculares.	Primera toma de muestra por personal médico al ingreso.	Cuantitativa continua	pg/mL
Variable dependiente				
Rehospitalización	Admisiones posteriores de un paciente a un hospital u otra institución de atención médica para tratamiento. (Término MeSH "Hospital readmission", 1978).	Expediente clínico o llamada telefónica.	Cualitativa nominal	Sí No

Descripción de procedimientos

Se incluyeron a todos los pacientes que fueron admitidos al departamento de urgencias y que su hospitalización fuera en el área de observación o semicríticos, además de cumplir con los criterios de selección y firmar el consentimiento informado. Una vez que el paciente estuviera estable, se les realizó la medición de composición corporal por BIA en las primeras 24 horas desde su ingreso. Se recolectaron del expediente clínico electrónico del paciente los datos personales, diagnóstico médico de ingreso, comorbilidades, datos bioquímicos, clínicos, reportes de ecocardiograma y tratamiento.

Se dio un seguimiento a los pacientes de 90 días posterior al alta hospitalaria; se registró el evento de rehospitalización por medio de expediente clínico electrónico o mediante una llamada telefónica de seguimiento.

Análisis de impedancia bioeléctrica (BIA)

La evaluación de estado de hidratación con BIA se realizó con el paciente en posición supina o semi-fowler según la tolerancia del paciente en las primeras 24 horas desde su ingreso. Se retiró cualquier objeto de metal que tuviera contacto con la piel del paciente, en caso de tener contacto con algún metal (barandales de cama) o entre las piernas del paciente (generalmente pacientes con obesidad) se colocó una sábana entre la piel y el metal o entre las piernas, respectivamente, para evitar el contacto.

Posteriormente con un algodón al 70% de alcohol se limpió el área en donde se colocarían los electrodos. Se colocaron 2 electrodos en la extremidad superior (dorso de la mano y en la apófisis estiloides de la muñeca) y 2 electrodos en la extremidad inferior (zona proximal a las articulaciones falange-metacarpales y falange-metatarsiales, y entre la zona del maléolo medial y lateral del tobillo). Las mediciones se realizaron con el monitor QuadScan 4000 multifrecuencia (5, 50, 100 y 200 kHz)(73).

Análisis vectorial de impedancia bioeléctrica (BIVA)

Se obtuvieron los valores crudos de resistencia a 50 kHz (R_{50}), reactancia (X_{c50}) y ángulo de fase (AF_{50}), posteriormente se ajustaron los valores de R y Xc por la talla del paciente.

Una vez ajustados los valores, según correspondiera el sexo del paciente, se trazó el vector en el gráfico RXc (Figura 5) validado en población mexicana (46).

De acuerdo con las elipses de tolerancia, se clasificó la ubicación del vector en 3 categorías, los vectores que caían por debajo de la elipse de tolerancia del 75 % en el polo inferior como congestión, mientras que todos los vectores que cayeron dentro de la elipse de tolerancia del 75 % como no-congestión. Por otra parte, los vectores que cayeron fuera de la elipse de tolerancia del 75 % del polo superior se clasificaron como deshidratación (73–75).

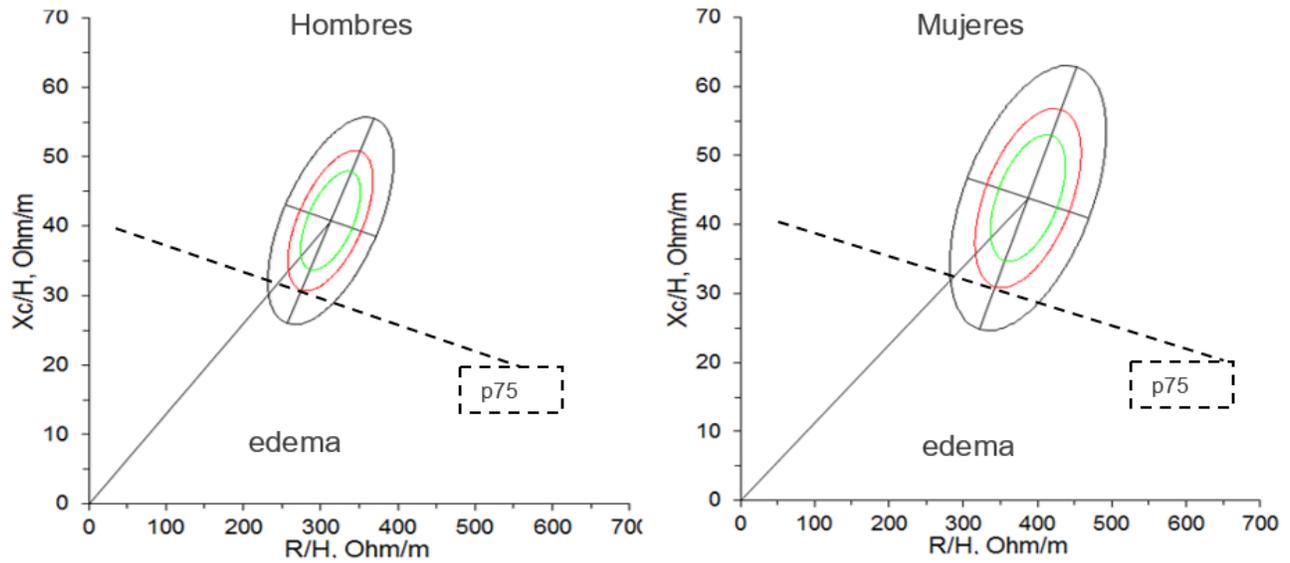


Figura 5. Gráfico RXc para vectores de impedancia bioeléctrica sobre elipses para población mexicana

Fases del estudio

Se determinaron 3 fases para el desarrollo y validación del modelo de predicción (Figura 6).

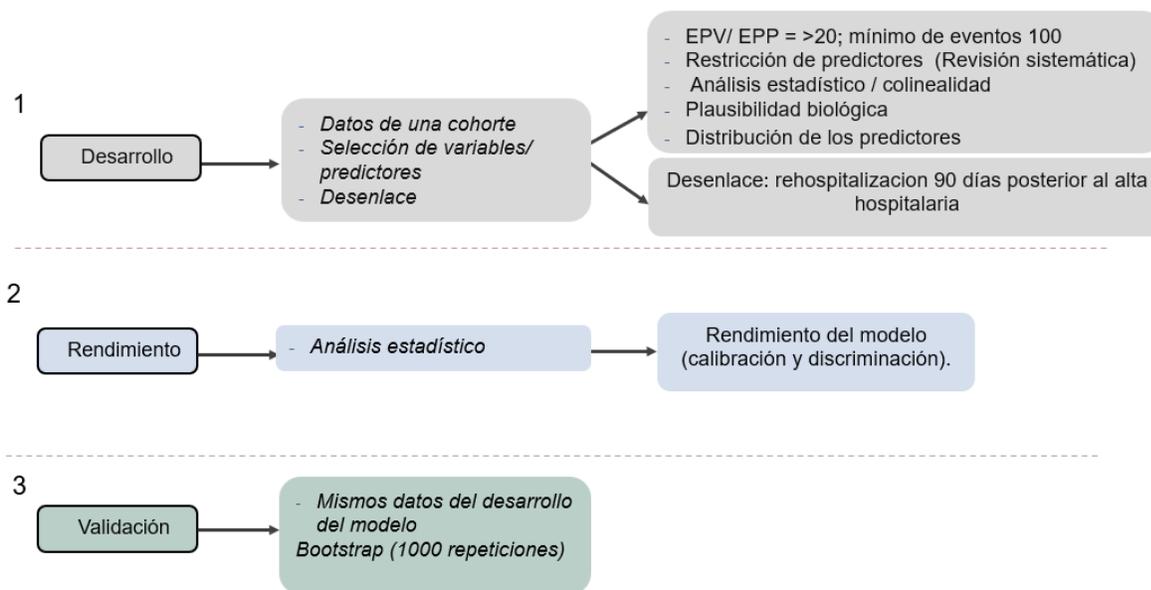


Figura 6. Metodología para el desarrollo del modelo de predicción de riesgo a rehospitalización a 90 días

Fase 1. Desarrollo del modelo de predicción de riesgo

Dentro de la primera fase, se realizó una revisión sistemática con el objetivo de identificar aquellas variables predictoras que fueron incluidas en los modelos de predicción además de identificar a los modelos de predicción con la finalidad de comparar el modelo de referencia por la revisión sistemática con el modelo que fuera desarrollado.

Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura de acuerdo con la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis, por sus siglas en inglés) (76) con el objetivo de identificar en la literatura los modelos de predicción desarrollados y validados para el pronóstico a rehospitalización a 30, 60 y 90 días posterior al alta hospitalaria. Además de identificar a aquellos predictores incluidos en el desarrollo de los modelos a través de la siguiente pregunta: ¿Qué modelos han sido

desarrollados y/o validados para predecir rehospitalización a 90 días posterior al alta hospitalaria en pacientes mayores de 18 años con insuficiencia cardiaca aguda?

El protocolo de la RS fue registrado en PROSPERO bajo CRD42021229628 (77).

Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed (MEDLINE), ScienceDirect y Wiley. Además, se revisaron la lista de referencias y los índices de citas de los estudios incluidos. En la búsqueda se utilizaron términos de índice y palabras de texto que abarcaban a los pacientes con ICA y se complementó la búsqueda con términos relacionados a rehospitalización y los factores pronósticos. La fecha de búsqueda se limitó de enero 2010 a enero 2020 y en lenguaje inglés y español.

Criterios de selección

Los criterios de elegibilidad requeridos para determinar los estudios que se incluyeron en la revisión sistemática se basaron en los siguientes criterios (Tabla 5).

Tabla 5. PICOST para modelos pronósticos

P	Población	Pacientes con ICA admitidos al servicio de urgencias mayores de 18 años
I	Modelos índice - <i>Index model(s)</i>	Todos los modelos pronósticos desarrollados y validados para rehospitalización
C	Comparador	Sin comparador predefinido
O	Desenlace – <i>Outcome</i>	Supervivencia general, supervivencia libre de rehospitalización a 30 y 90 días posterior al alta hospitalaria
T	Tiempo	Momento de ocurrencia del desenlace (rehospitalización) dentro de los 90 días posteriores al alta hospitalaria
S	Lugar - <i>Setting</i>	Cualquier entorno o lugar (atención primaria, secundaria o comunitaria). Así como modelos desarrollados para pacientes de países de ingresos altos, medios o bajos

- **Diseño de estudio**

Se incluyeron estudios que desarrollaron o validaron un modelo multivariable o de puntuación (estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos y estudios de registro) o revisiones sistemáticas que desarrollaron, compararon o validaron un modelo de pronóstico (o regla de predicción clínica basada en un modelo) utilizando múltiples (al menos dos) predictores para predecir el riesgo de rehospitalización dentro de los primeros 30 – 90 días posteriores al alta hospitalaria por todas las causas. Se excluyeron estudios experimentales, series de casos o casos y controles.

- **Grupo de pacientes**

Se incluyeron estudios que reportaran pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos (hombres y mujeres) con diagnóstico de ICA o descompensada (independientemente de la etiología de la IC [enfermedad miocárdica, condición de carga anormal, arritmia]) y admitidos al servicio de urgencias, terapia intensiva o cuidados coronarios. Los pacientes excluidos fueron aquellos candidatos a trasplante, dispositivos de asistencia y pacientes con IC avanzada o en cuidados paliativos.

- **Selección de estudios**

La selección de estudios siguió un proceso de dos pasos. Los títulos (y los resúmenes cuando estaban disponibles) fueron seleccionados inicialmente por dos revisores de forma independiente. Posteriormente, se obtuvieron los textos completos de cualquier artículo potencialmente relevante y dos revisores aplicaron de forma independiente los criterios de inclusión completos para su elegibilidad, las discrepancias se resolvieron mediante discusión.

El proceso de selección de estudios se reportó utilizando el diagrama de flujo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (76).

- **Extracción de datos**

Para la extracción de datos, los revisores utilizaron la herramienta estandarizada basada según el checklist CHARMS (*Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies*) (78). Se extrajo la medida de desempeño

reportada por el modelo, fuera discriminación (medida en que los riesgos discriminan a los pacientes que presentan el desenlace de aquellos que no) o calibración (medida en que los riesgos pronosticados corresponden a los riesgos observados) como se recomienda en la declaración TRIPOD (Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis) (79).

• Evaluación de calidad de la evidencia

Para evaluar el riesgo de sesgo (*risk of bias*), el cual ocurre cuando existe alguna falla en el diseño, en la realización o el análisis de la investigación causan distorsiones en el desempeño predictivo del modelo. La herramienta utilizada fue la lista de verificación PROBAST (Prediction study Risk Of Bias Assessment Tool) (80). PROBAST evalúa la aplicabilidad de estudios que desarrollaron o validaron modelos de predicción de pronóstico. Esta herramienta contiene 20 elementos en 4 dominios: (I) participantes, (II) predictores, (III) resultados y (IV) análisis.

Resultados

La búsqueda bibliográfica en las bases de datos como se describe en la sección “Estrategia de búsqueda” dio como resultado 2,196 referencias relacionadas con modelos pronósticos para rehospitalización en pacientes con ICA. Se identificaron 56 referencias de texto completo, posteriormente al evaluar si cumplían con los criterios de inclusión previamente definidos se excluyeron 38 referencias. Finalmente se incluyeron 16 estudios a la revisión. El número total de referencias incluidas y excluidas se muestran en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 7). Las características de los estudios, la capacidad predictiva y riesgo de sesgo de todos los modelos de predicción para rehospitalización que fueron incluidos se resume en la Tabla 6.

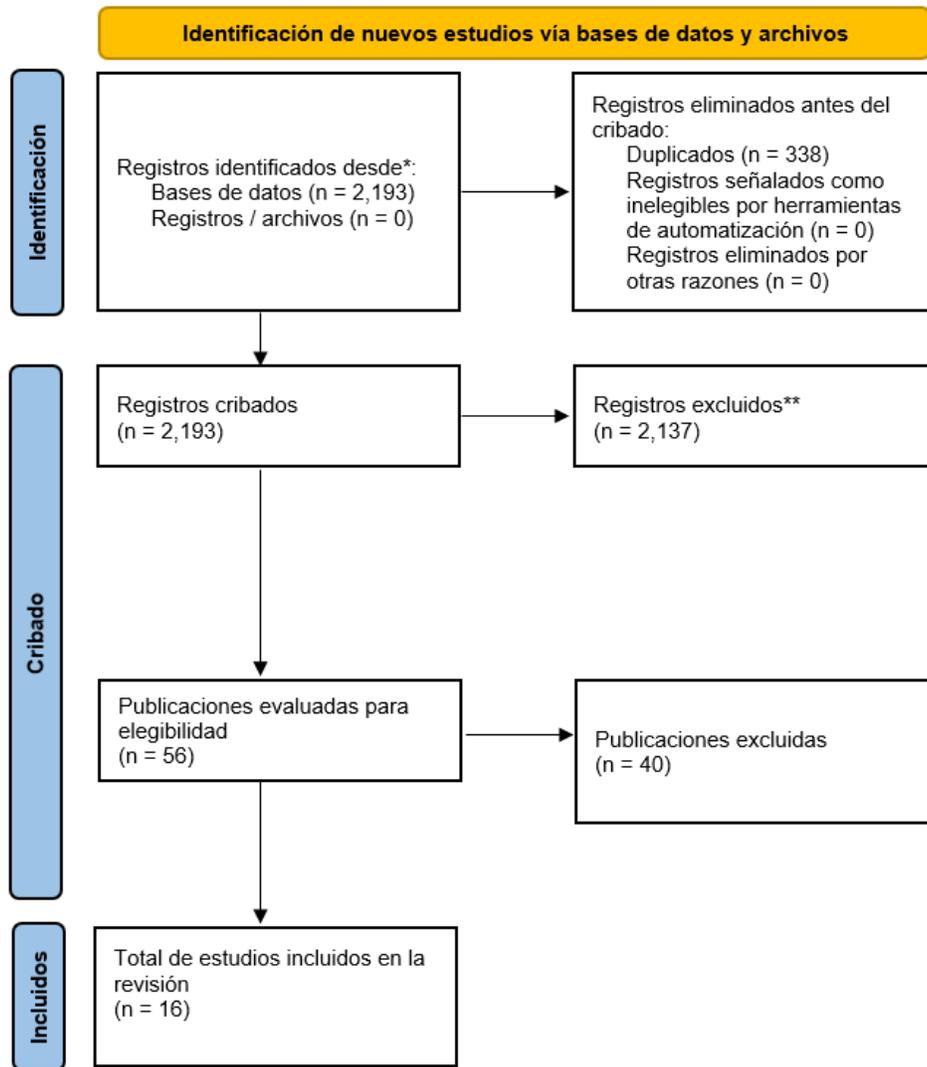


Figura 7. Diagrama de flujo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (76).

Tabla 6. Descripción de los modelos de predicción para rehospitalización en pacientes con IC

Estudio; lugar; resultado.	Predictores incluidos en el modelo final	Tamaño de la muestra (desarrollo del modelo)	Tipo de validación	Tamaño de la muestra (validación del modelo)	Desempeño	Riesgo de sesgo (PROBAST)
Delgado et al. (2019); Red de Estudio de Insuficiencia Cardíaca Española II (Registro REDINSCOR II), pacientes con ingreso por Insuficiencia Cardíaca Aguda (ICA); reingreso dentro de los 15 o 30 días después del alta.	Predictores debido a causas cardiovasculares: A los 15 días: infarto de miocardio previo, signos de insuficiencia cardíaca congestiva al alta, pérdida de peso >5.4%, reducción de NT-ProBNP >40%, duración de la estancia hospitalaria >9 días. A los 30 días: admisiones previas por insuficiencia cardíaca >1, infarto de miocardio previo, signos de insuficiencia cardíaca congestiva al alta, pérdida de peso >5.4%, tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <60 ml/min/1.73m ² al alta, clase funcional NYHA al alta III/IV, duración de la estancia hospitalaria >9 días.	1831 Reingresos debido a causas cardiovasculares: 15 días: 7.1%; 30 días: 13.9% Reingresos debido a causas no cardiovasculares: 15 días: 3.9%; 30 días: 6%	Bootstrap en 500 repeticiones	NA	Estadístico C 0.65	Poco claro
Tan et al. (2019); Hospital Provincial del Pueblo de Hunan, hospitalizados por insuficiencia cardíaca; riesgo de reingreso en 90 días.	Logaritmo (NT-proBNP), amplitud de distribución de glóbulos rojos-CV, índice de comorbilidad de Charlson.	246 (86)	Separación de la muestra 7:3	104	AUC 0.73 (sensibilidad 74%, especificidad 61%) Estadístico C 0.73	Poco claro
Wang et al. (2014); Pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca aguda (hospital urbano financiado públicamente), reingreso a los 30, 60 y 90 días.	Índice LACE: duración de la estancia, admisión por gravedad, índice de Charlson, visita al departamento de emergencias.		Muestra de validación	253	30 días: estadístico C 0.66 (95% CI: 0.57-0.75); 60 días: estadístico C 0.63 (95% CI: 0.54- 0.71); 90 días: estadístico C 0.60 (95% CI: 0.52-0.68)	Alto
Wang et al. (2017); Datos del programa Manejo de la Falla Cardíaca (MACARF), pacientes hospitalizados con un diagnóstico principal de insuficiencia cardíaca; reingreso a 1 año.	Antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica y enfermedad renal crónica, no estar casado, tener anemia, creatinina sérica elevada (>100 umol/l) y no recibir betabloqueadores al momento del alta hospitalaria.	3 137 (1 110) 2626 (42% readmission)	Desempeño aparente	3 115 (1 058)	Estadístico C Cohorte de derivación 0.65 Cohorte de validación 0.62 H-L 0.206	Alto

Estudio; lugar; resultado.	Predictores incluidos en el modelo final	Tamaño de la muestra (desarrollo del modelo)	Tipo de validación	Tamaño de la muestra (validación del modelo)	Desempeño	Riesgo de sesgo (PROBAST)
Formiga et al. (2017); datos de un hospital público de atención terciaria afiliado a una universidad; reingreso a los 30 y 90 días en pacientes mayores de 50 años (puntuación RR, puntuación de riesgo de reingreso).	Edad >65 años, sexo masculino, historial de cirugía de derivación de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, choque o falla cardiorrespiratoria, enfermedad valvular y enfermedad cardíaca reumática, enfermedad vascular o circulatoria, aterosclerosis crónica, otras enfermedades cardíacas inespecíficas, hemiplejía, paraplejía, parálisis, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva, diabetes mellitus, desequilibrio de fluidos, electrolitos, enfermedades en el tracto urinario, úlceras por presión, nefritis, demencia senil, trastornos hematológicos graves, gastrointestinales, úlcera péptica, cáncer con y sin metástasis, enfermedad hepática y biliar, asma, anemia, consumo de alcohol, trastornos psiquiátricos, fibrosis pulmonar y otros trastornos pulmonares crónicos, desnutrición proteico-calórica.	679 Readmisión a 30 días (52, 7.6%) Readmisión a 90 días (98, 14.4%)	No reportado	NA	Estadístico C readmission a 30 días 0.649 (95% CI 0.574–0.723) readmission a 90 días 0.621 (95% CI 0.560–0.681)	Alto
Burke et al. (2017); datos de participantes estadounidenses hospitalizados en el consorcio Internacional de Cohorte de Reingresos Evitables (ICARE); reingresos a los 30 días.	HOSPITAL Score: Nivel bajo de hemoglobina al alta (< 12 g/dL), alta procedente de un servicio de Oncología, nivel bajo de sodio al alta (< 135 mmol/L), procedimiento durante la estancia hospitalaria, tipo de admisión inicial: urgente o emergente, y cantidad de admisiones hospitalarias en el año previo.	NA	No reportado	3 189 (361, 11.3%)	Brier score 0.11 Estadístico C 0.68 (95% CI 0.66- 0.70) H-L 0.17	Alto
Núñez et al. (2016); Pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca aguda (ICA); reingreso (seguimiento mediano de 12 meses).	Género, primera admisión, CA125, presión arterial sistólica, dosis de diurético de asa, índice de Charlson, BIVA (estado de hidratación, por 1%).	369 (93, 25.2%)	No reportado	NA	Estadístico C 0.725 IDI f 22.7% (95% CI 0–34.9; p=0.050) NRI 3.6% (95% CI 0.9–9.0; p=0.020)	Alto

Estudio; lugar; resultado.	Predictores incluidos en el modelo final	Tamaño de la muestra (desarrollo del modelo)	Tipo de validación	Tamaño de la muestra (validación del modelo)	Desempeño	Riesgo de sesgo (PROBAST)
McLaren et al. (2016); Datos de la Oficina de Evaluación de la Práctica Clínica en el Centro Médico de la Universidad de Rochester, Rochester; reingreso a los 30 días.	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo $\geq 40\%$, no hipertenso, una admisión hospitalaria previa en los últimos 365 días, dos o más admisiones hospitalarias previas en los últimos 365 días.	1 999	No reportado	NA	Estadístico C 0.63	Alto
Sudhakar et al. (2015); Pacientes con diagnóstico al alta de insuficiencia cardíaca; reingreso a los 30 días (Puntuación RR).	Edad, antecedentes de insuficiencia cardíaca, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).	NA	No reportado	1 046 (369, 35.3%)	Todos los pacientes: AUC 0.61 (95% CI 0.57- 0.64) Pacientes ≥ 65 años: AUC 0.59 (95% IC 0.53- 0.64) Cuartiles de RR Score: ≥ 29 sensibilidad 33%, especificidad 80%, PPV 47%, NPV 69% ≥ 24 sensibilidad 61%, especificidad 52%, PPV 41%, NPV 71% ≥ 21 sensibilidad 83%, especificidad 27%, PPV 38%, NPV 75%	Alto
Huynh et al. (2015); Pacientes con ingreso por insuficiencia cardíaca; reingreso por todas las causas a los 30 días.	Clase funcional NYHA, BUN, albúmina sérica, frecuencia cardíaca, vivir solo, uso de diuréticos (versus no diuréticos), inhibidores de la ECA, troponina anormal, alta durante el invierno, arritmia.	1 537	Bootstrap en 500 repeticiones	200	Estadístico C 0.69 (95% CI 0.64- 0.73)	Alto
Amarasingham et al. (2010); Pacientes ingresados en el hospital; reingreso por todas las causas a los 30 días.	Puntuación de riesgo de mortalidad de Tabak; antecedentes de depresión o ansiedad, soltero, masculino, número de cambios de dirección de domicilio, Medicare, ubicación en un censo de residencia en el quintil socioeconómico más bajo, antecedentes de uso de cocaína, antecedentes de visita clínica, uso de una farmacia del sistema de salud, número de admisiones previas en el hospital, admisión índice de 6 am a 6 pm.	1372	Bootstrap en 100 repeticiones		Estadístico C 0.72 (95% CI 0.70- 0.75)	Poco claro

Estudio; lugar; resultado.	Predictores incluidos en el modelo final	Tamaño de la muestra (desarrollo del modelo)	Tipo de validación	Tamaño de la muestra (validación del modelo)	Desempeño	Riesgo de sesgo (PROBAST)
Wang et al. (2012); Almacén de Datos Corporativos y Base de Datos Nacional de Atención al Paciente de la VHA; hospitalización a los 30 y 365 días.	Datos sociodemográficos, condiciones médicas, signos vitales, uso de servicios de salud, pruebas de laboratorio y medicamentos.	198 640	División de la muestra (60-40)	79299	Estadístico C 0.82 (0.81–0.82)	Poco claro
Hammil et al. (2010); Get With The Guidelines–Heart Failure (GWTG-HF) de la Asociación Americana del Corazón; reingreso a los 30 días.	Sodio sérico, presión arterial sistólica, creatinina sérica, hemoglobina.	25766	No reportado		AUC 0.59	Poco claro
Anita Au et al. (2012); Base de Datos de Resúmenes de Altas, Base de Datos de Atención Ambulatoria, Base de Datos de Reclamaciones de Profesionales, Registro del Plan de Seguro de Atención Médica de Alberta; reingreso a los 30 días.	Índice LACE: duración de la estancia, admisión por gravedad, índice de Charlson, visita al departamento de emergencias.		Muestra de validación	59 652	Estadístico C 0.60 (0.59–0.60)	Alto
Eapen et al. (2013); Registro GWTG-HF (Get With The Guidelines-Heart Failure) de la American Heart Association, reclamaciones de pacientes hospitalizados del CMS; reingreso a los 30 días.	Hemoglobina 10–14 (por cada 1 g/dL), Sodio 135–140 (por cada 5 mEq/L), Presión arterial sistólica al ingreso 150 (por cada 10 mm Hg), Frecuencia cardíaca 80 (por cada 10 latidos/min), BUN (por cada 10 mg/dL), Edad (por cada 10 años), Troponina anormal, BNP (por cada 500 pg/mL), Creatinina 1–2.5 (por cada 1 mg/dL), raza negra.	23344	División de la muestra 7:3	10 004	Estadístico C 0.60	Poco claro

Estudio; lugar; resultado.	Predictores incluidos en el modelo final	Tamaño de la muestra (desarrollo del modelo)	Tipo de validación	Tamaño de la muestra (validación del modelo)	Desempeño	Riesgo de sesgo (PROBAST)
Cubbon et al. (2014)	Dosis de furosemida, presencia de diabetes mellitus tipo 2, hospitalización por AHFS en el año previo y congestión pulmonar en la radiografía de tórax al inicio.	628	Bootstrap	462	Estadístico C 0.77 (95% CI 0.71 - 0.84) Hosmer–Lemeshow p=0.38 Cohorte de validación: Estadístico C 0.81 (95% CI 0.74 - 0.87) Hosmer–Lemeshow p=0.15	Poco claro

Clasificación NYHA: New York Heart Association; BUN: nitrógeno ureico en sangre; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva; BNP: péptido natriurético tipo B; ECA: enzima convertidora de angiotensina; BIVA: Análisis Vectorial de Bioimpedancia Eléctrica; AUC: área bajo la curva (por sus siglas en inglés *Area Under the Curve*).

Creación de una cohorte

Posterior a la revisión sistemática, se creó una cohorte de pacientes ingresados al servicio de urgencias por ICA, en donde se obtuvieron mediciones al ingreso (primeras 24 horas) del estado de hidratación y se tomaron del expediente clínico electrónico datos demográficos, clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos. Posterior al alta hospitalaria, el paciente tuvo un seguimiento de 90 días.

Para la selección de predictores, se consideró el número de predictores con el tamaño de muestra y de acuerdo con el número de eventos que surgieran, aunado al principio de parsimonia; (I) restricción de número de predictores obtenidos por medio de una revisión sistemática de la literatura (predictores utilizados en modelos de predicción de riesgo a rehospitalización, ver “Revisión sistemática de la literatura”); (II) análisis estadístico tradicional o clásico, y determinar si existe colinealidad; (III) plausibilidad biológica; (IV) distribución de los predictores.

Desenlace: se tomó por desenlace el evento de rehospitalización en los 90 días posteriores al alta hospitalaria.

2. Evaluación del rendimiento del modelo

Se evaluó el rendimiento del modelo mediante la calibración y discriminación (ver “Análisis estadístico”).

3. Validación del modelo de predicción de riesgo

Se utilizó la misma base de desarrollo del modelo para la validación interna utilizando el método Bootstrap (81) (82).

Consideraciones éticas

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y el Comité de Investigación Biomédica Humana bajo el registro URG3057-19-23-1. El proyecto de investigación fue llevado a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

Análisis estadístico

Los datos descriptivos se reportan como media y desviación estándar o mediana y percentiles (p25-p75) de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad en las variables cuantitativas continuas. Las variables categóricas se expresan en frecuencias y porcentajes.

Los pacientes fueron clasificados según el estado de hidratación por BIVA al ingreso (normohidratación vs sobrehidratación), posteriormente se clasificaron por evento (rehospitalización a 90 días vs no rehospitalización a 90 días). Se compararon los grupos de ambas clasificaciones mediante la prueba t-Student para muestras independientes o U de Mann-Whitney conforme a la distribución de cada variable; las variables categóricas se compararon con la prueba χ^2 de Pearson o Fisher según correspondiera.

La supervivencia global se definió como el número de días sin presentar una rehospitalización desde la fecha del alta hospitalaria hasta presentar una rehospitalización o el final del seguimiento para poder estimar y representar gráficamente por medio de una curva de supervivencia del método Kaplan-Meier. Del mismo modo, se estimaron y se representaron gráficamente las curvas de supervivencia para el modelo de referencia y los modelos desarrollados.

Se realizó un análisis univariable y exploratorio por medio de una regresión de riesgos proporcionales de Cox para identificar a los potenciales predictores de interés. Se determinó si existía colinealidad a través del factor de inflación de la varianza y coeficientes de correlación Pearson o Spearman según la distribución de la variable.

Construcción del modelo

Para la construcción del modelo se realizaron análisis multivariados por medio de regresiones de riesgos proporcionales de Cox. La selección de los predictores se determinó por el método “eliminación hacia atrás” (inicia con la eliminación del predictor candidato menos significativo de un modelo completo que incluye todos los

predictores candidatos), además analizar aquellas variables con un valor de $p < 0.20$ en el análisis univariable.

Desempeño del modelo

Para evaluar el desempeño del modelo se utilizaron medidas de (i) discriminación, (ii) calibración, estadístico D de Royston y Sauerbrei, R^2 y R^2 ajustada

- i. Discriminación: para determinar la capacidad predictiva o qué tan bien las predicciones del modelo de referencia y de los modelos desarrollados clasifican a los pacientes que presentaron una rehospitalización de los que no la presentaron, fue a través del estadístico C de Harrell. Asimismo, se graficaron las curvas de Característica Operativa del Receptor (ROC, por sus siglas en inglés) para obtener el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), la cual se compone de la sensibilidad (verdaderos positivos) y 1- especificidad (falsos positivos), además de estimar diferentes puntos de corte en las probabilidades predichas obtenidas del modelo de referencia y los modelos desarrollados. El punto de corte se obtuvo mediante el índice de Youden. Se consideró un valor de $AUC > 0.80$ como buena capacidad de discriminación. Para comparar la capacidad predictiva de cada modelo, se compararon las áreas bajo la curva de los diferentes modelos desarrollados y del modelo de referencia mediante la prueba DeLong. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.
- ii. Calibración: se representó graficando el intercepto y la pendiente de calibración.

Validez interna

Debido al optimismo que puede tener el modelo desarrollado, se realizó una validación interna utilizando el método de bootstrap (1000 replicaciones) (13, 14). El optimismo de los modelos se evaluó por medio del cálculo del factor de reducción heurística de Van Houwelingen (83). Se ajustaron los siguientes estadísticos por optimismo: el índice D Somers, el estadístico C, la pendiente, y el valor de R^2 .

Predicciones de riesgo absoluto

Se determinaron las probabilidades predichas a rehospitalización en un paciente de bajo y alto riesgo, así como las probabilidades ajustadas por el factor de reducción. La supervivencia libre de rehospitalización a 90 días fue estimada a partir del método de Kaplan-Meier. Se combinó con el predictor lineal y el predictor lineal ajustado (por optimismo) para obtener la predicción correspondiente a cada paciente.

A lo largo del análisis estadístico, se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó en SPSS (versión 25; SPSS Inc. Chicago, IL) y R software paquete 3.6.2.

Resultados

De los 208 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda que fueron admitidos al Departamento de urgencias en el periodo de estudio, 34 pacientes fallecieron durante su estancia hospitalaria, 21 pacientes tenían otro diagnóstico de ingreso, a 2 pacientes no fue posible medirlos al ingreso, y 1 paciente fue clasificado por BIVA en estado de deshidratación. Por lo tanto, se incluyeron 150 pacientes en el análisis. (Figura 8)

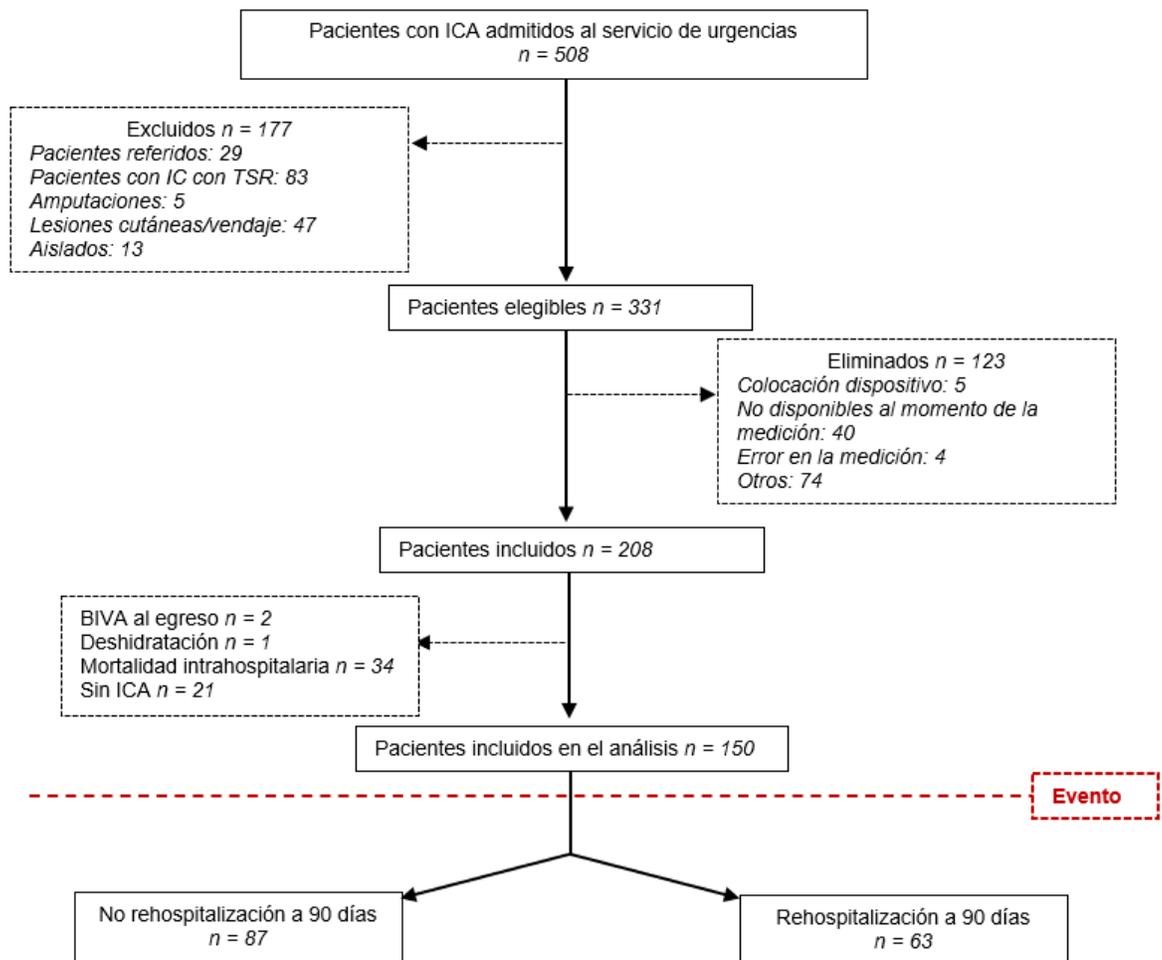


Figura 8. Flujograma de pacientes incluidos al estudio

Características basales

Las características basales de los pacientes incluidos se muestran en la Tabla 7 y podemos observar que la mediana de edad fue de 74 años y el 58.4% eran mujeres. Dentro de las comorbilidades más frecuentemente observadas se encontró hipertensión arterial (68.3%) y diabetes mellitus (42%). Asimismo, más de la mitad de los pacientes tenían disnea, presencia de estertores y edema al ingreso hospitalario. De acuerdo con la clasificación por el estado de hidratación por BIVA al ingreso, el 74.6% fueron clasificados con sobrehidratación, los cuales presentaban cifras de frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica significativamente mayores en comparación con los pacientes clasificados con normohidratación, del mismo modo, presentaron mayor número de días de estancia hospitalaria (9 vs 5, $p=0.004$).

Tabla 7. Comparación de las características clínicas al ingreso de la población de estudio clasificados según el estado de hidratación por BIVA

Variable	Total (n=150)	Normohidratados (n=38)	Sobrehidratados (n=112)	p
Edad (años)	73 (62 – 81.5)	76 (64 – 85)	70 (61.2– 81)	0.21
Sexo femenino, n (%)	88 (57.5)	20 (52.6)	68 (60.7)	0.47
IMC (kg/m ²)	26.3 (23.7 – 31.9)	24 (21.8 – 27.6)	27.7 (23.8 – 32.4)	0.003
Comorbilidades				
Diabetes mellitus, n (%)	63 (42)	15 (39.4)	48 (42.8)	0.80
Hipertensión arterial, n (%)	102 (68)	23 (60.5)	79 (70.5)	0.34
Dislipidemia, n (%)	34 (22.6)	9 (23.6)	25 (22.3)	0.80
ERC, n (%)	32 (21.3)	9 (23.6)	23 (20.5)	0.62
EPOC, n (%)	21 (14)	5 (13.1)	16 (14.4)	0.90
Hipotiroidismo, n (%)	31 (20.6)	10 (26.3)	21 (18.7)	0.28
Número de comorbilidades	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0.62
Signos clínicos				
Disnea, n (%)	116 (77.8)	26 (70.4)	89 (80)	0.29
Estertores, n (%)	75 (60.7)	15 (46.7)	60 (65.5)	0.06
Edema, n (%)	98 (65.9)	16 (41.4)	83 (73.4)	0.001
Signos vitales				
Frecuencia cardiaca (lpm)	89 (75 – 103)	80 (70 – 99)	90 (76 – 108)	0.19
Frecuencia respiratoria (rpm)	20 (18 – 25)	20 (17 – 25)	21 (18 – 26)	0.48
Presión arterial sistólica (mmHg)	128 (100 – 144.5)	110 (95 – 126)	130 (110– 150)	0.001
Presión arterial diastólica (mmHg)	70 (60 – 80)	70 (60 – 80)	72.6 (60 – 90)	0.19
Presión arterial media (mmHg)	89.2 ± 20.5	82.7 ± 16.1	91.2 ± 21.4	0.03
Saturación de O ₂ (%)	91 (83 – 94)	91 (82.7 – 93)	92 (83 – 95)	0.45
Estancia hospitalaria (días)	8 (4 – 12)	5 (3 – 10)	9 (5 – 12)	0.004
Rehospitalización a 90 días	63 (42)	15 (39.5)	48 (42.9)	0.71

Resultados son presentados en media ± DE o mediana (p25-p75). Variables categóricas se presentan en frecuencias y porcentajes. IMC: índice de masa corporal; ERC: enfermedad renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva.

† Valores faltantes 86.1%

Adicionalmente, las concentraciones de albúmina, hemoglobina y hematocrito también resultaron significativamente menores. (Tabla 8)

Tabla 8. Comparación de las características bioeléctricas, bioquímicas y fracción de expulsión al ingreso de la población de estudio clasificados según el estado de hidratación por BIVA

Variable	Total (n=150)	Normohidratación (n=38)	Sobrehidratación (n=112)	p
Bioeléctricas				
Índice de impedancia (Ω/m)	0.84 (0.82 – 0.88)	0.82 (0.80 – 0.84)	0.86 (0.84 – 0.88)	<0.001
Tercer espacio (L)	0.5 (-0.3 – 1.7)	-0.20 (- 0.60 – 0.3)	1 (0.2 – 2.2)	<0.001
Agua corporal total (%)	53.1 (47.3 – 60.7)	50 (44.5 – 55.6)	53.6 (48.7 – 61.8)	0.02
Agua extracelular (%)	24.2 (22 – 27.4)	23.2 (21.1 – 25.2)	24.8 (22.6 – 28.3)	0.002
Resistencia / altura (Ω/m)	319.2 \pm 100.4	421.9 \pm 94.4	284.9 \pm 76.4	<0.001
Reactancia / altura (Ω/m)	21.2 (15.2 – 30.9)	35 (31 – 40)	18 (13.4 – 24.2)	<0.001
Angulo de fase ($^\circ$)	4 (3.3 – 4.8)	5.1 (4.1 – 5.9)	3.8 (3 – 4.3)	<0.001
Bioquímicas				
Bilirrubinas totales (mg/dL)	0.80 (0.49 – 1.39)	0.88 (0.56 – 1.5)	0.73 (0.48 – 1.33)	0.27
Albúmina (g/dL)	3.5 (3.1 – 3.9)	3.8 (3.4 – 4.1)	3.4 (3 – 3.7)	<0.001
Hemoglobina (g/dL)	12.7 \pm 3.6	14.5 \pm 3.7	12.1 \pm 3.3	<0.001
Hematocrito (%)	39.4 \pm 10.6	43.7 \pm 11.2	37.6 \pm 10.4	0.003
Glucosa (mg/dL)	116 (97 – 160)	129 (98 – 170)	115 (95 – 147)	0.29
BUN (mg/dL)	33.9 (21.6 – 55.6)	29.2 (21.9 – 43.3)	37 (21.7 – 61.5)	0.09
Creatinina (mg/dL)	1.39 (1 – 2.36)	1.28 (0.87 – 1.95)	1.37 (1 – 2.52)	0.15
Sodio (mmol/L)	136 (133 – 138)	135 (132 – 138)	137 (133 – 138.5)	0.16
Potasio (mmol/L)	4.45 (3.97 – 4.9)	4.45 (3.96 – 4.9)	4.46 (4 – 4.94)	0.88
PCR (mg/dL)	3.27 (0.77 – 7.5)	3.51 (0.93 – 4.8)	3 (0.73 – 9.90)	0.85
BNP (pg/mL)	680 (347 – 1506)	622 (162 – 1285)	692 (360 – 1555)	0.16
Ecocardiografía				
FEVI (%) †	55 (40.2 – 64)	55 (37.5 – 61.2)	55.5 (41.7 – 65)	0.45

Resultados son presentados en media \pm DE o mediana (p25-p75). BIVA: análisis vectorial de impedancia bioeléctrica; PCR: proteína C reactiva; BNP: péptido natriurético tipo B; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar.

† Valores faltantes: 37.4%

^a Valores faltantes: 46.1%

Por otro lado, el 42% de los pacientes presentó una rehospitalización en los 90 días posterior al alta hospitalaria y la supervivencia global fue de 0.558 (Figura 9).

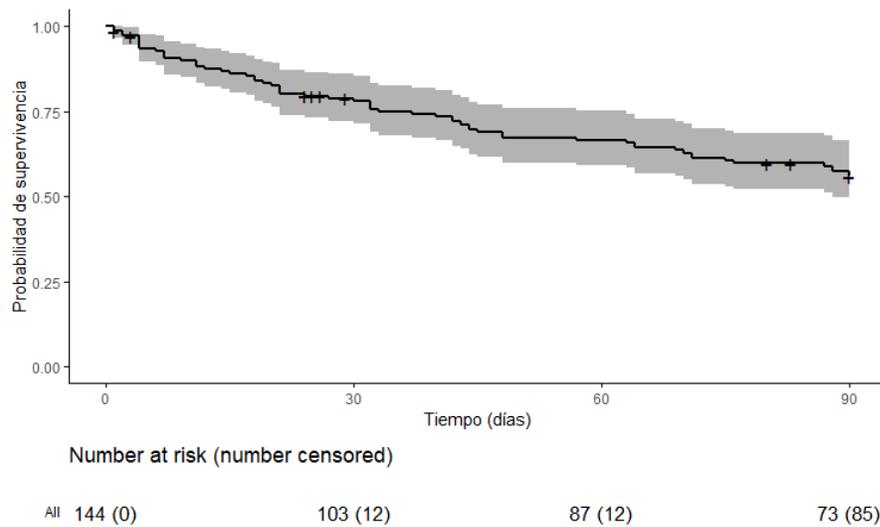


Figura 9. Análisis de Kaplan-Meier de las rehospitalizaciones a 90 días de la población de estudio

Al momento de clasificar de acuerdo con el desenlace (rehospitalización a 90 días), la presencia de diabetes mellitus fue significativamente mayor en el grupo que presentó una rehospitalización (52.4 vs 35.6, $p=0.04$); además, los valores de presión arterial sistólica y diastólica fueron mayores, sin presentar una diferencia significativa en comparación con el grupo sin rehospitalización a 90 días (Tabla 9).

Asimismo, en la Tabla 10 se presenta la comparación de los pacientes con rehospitalización vs no rehospitalización. Los pacientes con rehospitalización tenían mayor tercer espacio (0.7 vs 0.3, $p=0.006$), porcentaje de agua corporal y agua extracelular (56.8 vs 52.3, $p=0.01$; 25.6 vs 23.7, $p=0.004$; respectivamente). No se reportaron diferencias significativas en R/H, Xc/H y ángulo de fase.

Tabla 9. Comparación de las características clínicas al ingreso entre los pacientes que se rehospitalizaron y los que no se rehospitalizaron

Variable	No rehospitalización (n=87)	Rehospitalización (n=63)	p
Edad (años)	74 (64 – 83)	72 (62 – 79)	0.30
Sexo, femenino, n (%)	48 (55.2)	40 (63.5)	0.30
IMC (kg/m ²)	26.3 (23.7 – 31.7)	26.1 (22.8 – 31.4)	0.54
Comorbilidades			
Diabetes mellitus, n (%)	31 (35.6)	33 (52.4)	0.04
Hipertensión arterial, n (%)	58 (66.7)	44 (69.8)	0.68
Dislipidemia, n (%)	19 (21.8)	16 (25.4)	0.61
ERC, n (%)	22 (25.3)	10 (15.9)	0.16
EPOC, n (%)	15 (17.2)	6 (9.5)	0.17
Hipotiroidismo, n (%)	17 (19.5)	14 (22.2)	0.68
Número de comorbilidades	2 (1 – 3)	2 (1 – 4)	0.28
Signos clínicos			
Disnea, n (%)	68 (77.3)	48 (76.9)	0.96
Estertores, n (%)	53 (60.9)	37 (59.3)	0.85
Edema, n (%)	53 (60.9)	45 (71.4)	0.19
Signos vitales			
Frecuencia cardíaca (lpm)	90 (76 – 110)	85 (75 – 101)	0.13
Frecuencia respiratoria (rpm)	20 (18 – 26)	21 (18 – 25)	0.78
Presión arterial sistólica (mmHg)	125.5 (100 – 141.5)	129 (105 – 148)	0.55
Presión arterial diastólica (mmHg)	70 (59 – 86)	72 (60 – 90)	0.46
Presión arterial media (mmHg)	86 ± 20.5	92.5 ± 20.3	0.09
Saturación de O ₂ (%)	92 (85 – 94)	90 (80 – 94)	0.14
Días de estancia hospitalaria	9 (4 – 12)	7 (4 – 11)	0.34

Resultados son presentados en media ± DE o mediana (p25-p75). Variables categóricas se presentan en frecuencias y porcentajes. IMC: índice de masa corporal; ERC: enfermedad renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva.

† Valores faltantes: 86.1%

Tabla 10. Comparación de las características bioeléctricas, bioquímicas y fracción de expulsión al ingreso entre los pacientes que se rehospitalizaron y los que no se rehospitalizaron

Variable	No rehospitalización (n=87)	Rehospitalización (n=63)	p
Bioeléctricas			
Índice de impedancia (Ω/m)	0.85 (0.82 – 0.87)	0.85 (0.84 – 0.87)	0.24
Tercer espacio (L)	.30 (-0.5, 1.2)	0.7 (0.2, 2.7)	0.006
Agua corporal total (%)	52.3 (45.3 – 58.1)	56.8 (51.4 – 66.1)	0.01
Agua extracelular (%)	23.7 (21.6 – 26.2)	25.6 (23.2 – 30.2)	0.004
Resistencia/ altura (Ω/m)	321.2 \pm 89.1	316.3 \pm 115.4	0.58
Reactancia/ altura (Ω/m)	23 (16 – 31.5)	20 (14.3 – 30)	0.19
Angulo de fase ($^{\circ}$)	4.1 (3.4 – 5.1)	3.9 (3.3 – 4.3)	0.15
Sobrehidratación, n (%)	64 (73.6)	48 (76.2)	0.71
Bioquímicas			
Bilirrubinas totales (mg/dL)	0.78 (0.47 – 1.22)	0.91 (0.49 – 1.77)	0.22
Albúmina (g/dL)	3.6 (3.4 – 3.9)	3.3 (3 – 3.8)	0.01
Hemoglobina (g/dL)	12.8 \pm 3.7	12.5 \pm 3.3	0.74
Hematocrito (%)	39.9 \pm 11.5	38.4 \pm 10.	0.68
Glucosa (mg/dL)	110 (95 – 140)	127 (102 – 191)	0.07
BUN (mg/dL)	34.5 (21.7 – 55.7)	32.4 (21.7 – 56.6)	0.76
Creatinina (mg/dL)	1.4 (1 – 2.3)	1.3 (0.9 – 2.5)	0.74
Sodio (mmol/L)	137 (132 – 139)	136 (132 – 138)	0.23
Potasio (mmol/L)	4.49 (4 – 5.09)	4.39 (3.89 – 4.76)	0.12
PCR (mg/dL)	2.9 (0.77 – 10)	3.6 (1.2 – 6.14)	0.94
BNP (pg/mL)	603 (255 – 1485)	823 (406 – 1528)	0.13
Ecocardiografía			
FEVI (%) †	55 (38 – 63)	56 (41 – 65)	0.50

Resultados son presentados en media \pm DE o mediana (p25-p75). BIVA: análisis vectorial de impedancia bioeléctrica; PCR: proteína C reactiva; BNP: péptido natriurético tipo B; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar.

† Valores faltantes: 37.4%

^a Valores faltantes: 46.1%

Análisis univariable y construcción de los modelos

En la Tabla 11 se presentan la asociación univariable con la presencia de rehospitalización a 90 días de cada variable candidata, de acuerdo con la revisión de la literatura. Las variables que demostraron asociación con rehospitalización fueron: agua corporal total (HR 1.04 [IC 95% 1.02 – 1.07] $p < 0.001$) y agua extracelular (HR 1.10 [IC 95% 1.05 – 1.14] $p < 0.001$) tanto las variables clínicas, como bioquímicas, así como la clasificación de sobrehidratación por BIVA, y ángulo de fase no demostraron asociación. Después de realizar la selección de aquellas variables predictoras para incluir en el modelo, se determinaron 2 modelos de predicción con dos parámetros distintos del análisis de impedancia bioeléctrica, las variables que fueron incluidas al modelo 1 fueron la presencia de diabetes mellitus, las concentraciones séricas de potasio y ángulo de fase $< 4.8^\circ$; mientras que en el modelo 2 se incluyeron la presencia de diabetes mellitus, las concentraciones séricas de potasio y el porcentaje de agua extracelular por BIA.

La presencia de diabetes mellitus demostró ser un predictor independiente en ambos modelos (modelo 1: HR 1.97 [IC95% 1.14 – 3.34] $p = 0.01$; modelo 2: HR 1.77 [IC95% 1.022 – 3.07], $p = 0.04$). Así como el porcentaje de agua extracelular del modelo 2 (HR 1.08 [IC95% 1.04 – 1.13] $p < 0.001$).

Adicionalmente, se compararon los modelos desarrollados con un modelo de referencia de acuerdo con la revisión sistemática, el modelo de referencia incluye 4 variables: días de estancia hospitalaria, índice Charlson, hospitalización en los 6 meses previos e ingreso por alguna condición aguda, sin embargo, por disponibilidad de datos se consideraron las siguientes variables dentro del modelo de referencia: duración de días de estancia hospitalaria y número de comorbilidades equivalente al índice Charlson (84)

Tabla 11. Variables predictoras para rehospitalización a 90 días basado en una regresión de riesgos proporcionales de Cox

Variable	Análisis univariado		Análisis multivariado					
	HR crudo (IC 95%)	p	Modelo de referencia		Modelo 1		Modelo 2	
			HR ajustado (IC 95%)	p	HR ajustado (IC 95%)	p	HR ajustado (IC 95%)	p
Sexo femenino	1.27 (0.76 – 2.13)	0.35						
IMC	0.98 (0.95 – 1.01)	0.31						
Comorbilidades								
Diabetes Mellitus	1.64 (0.98 – 2.66)	0.055			1.95 (1.14 – 3.34)	0.01	1.77 (1.022 – 3.07)	0.04
Hipertensión arterial	1.22 (0.70 – 2.11)	0.47						
Numero de comorbilidades	1.09 (0.90 – 1.32)	0.34	1.09 (0.90 – 1.32)	0.33				
Días de estancia hospitalaria			0.98 (0.95 – 1.01)	0.34				
Signos clínicos								
Edema	1.33 (0.74 – 2.39)	0.32						
Frecuencia cardiaca	0.99 (0.98 – 1.01)	0.23						
Presión arterial sistólica	1 (0.99 – 1.01)	0.82						
Presión arterial diastólica	1.01 (0.99 – 1.01)	0.76						
Variables bioquímicas								
Bilirrubinas totales	1.08 (0.88 – 1.32)	0.43						
Albúmina*	0.55 (0.36 – 0.85)	0.008						
Hemoglobina	0.96 (0.89 – 1.02)	0.25						
Sodio	0.96 (0.92 – 1)	0.12						
Potasio	0.79 (0.57 – 1.09)	0.16			0.72 (0.51 – 1)	0.053	0.72 (0.51 – 1.01)	0.06
Creatinina	0.99 (0.85 – 1.15)	0.92						
BNP	1 (1 – 1)	0.58						
BIA								
Agua corporal total	1.04 (1.02 – 1.07)	<0.001						
Agua extracelular	1.10 (1.05 – 1.14)	<0.001					1.08 (1.04 – 1.13)	<0.001
Índice de impedancia >0.85	1.44 (0.82 – 2.51)	0.19						
BIVA								
Ángulo de fase	0.81 (0.65 – 1.02)	0.07						
Ángulo de fase <4.8°	1.81 (0.92 – 3.57)	0.08			1.90 (0.93 – 3.87)	0.07		
Sobrehidratación por BIVA	1.28 (0.70 – 2.34)	0.40						

Resultados son presentados en media ± DE o mediana (p25-p75). BIVA: análisis vectorial de impedancia bioeléctrica; PCR: proteína C reactiva; BNP: péptido natriurético tipo B; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar. * Datos faltantes: 12%.

Previo a la construcción de los modelos, se realizó un análisis exploratorio en cada uno de los predictores potenciales, para determinar la relación entre ellos mediante gráficos de dispersión coeficientes de correlación para variables continuas (Tabla 12). La correlación más fuerte se observó entre el ángulo de fase y los valores de hemoglobina ($r = 0.435$).

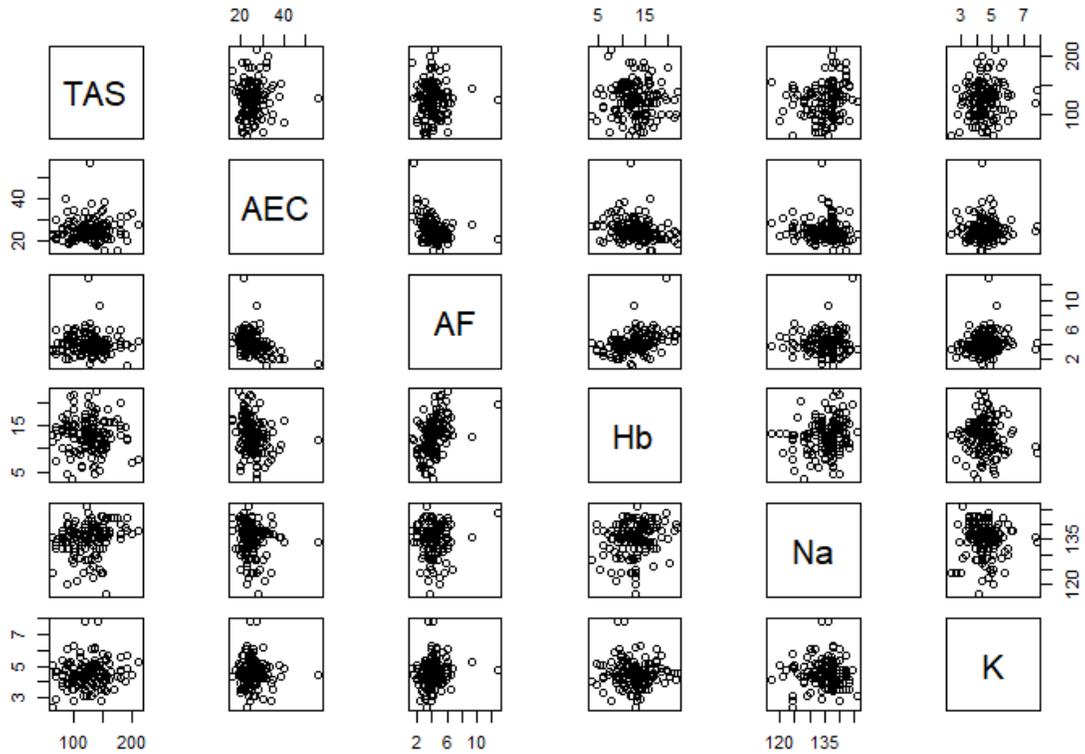


Figura 10. Diagramas de dispersión entre los potenciales predictores

Tabla 12. Coeficientes de correlación entre los predictores

	TAS	AEC	AF	Hb	Na	K
TAS	-	0.108	-0.044	-0.070	0.239	0.115
AEC	0.108	-	-0.337	-0.299	0.129	-0.046
AF	-0.044	-0.337	-	0.435	0.013	0.158
Hb	-0.070	-0.299	0.435	-	0.205	-0.080
Na	0.239	0.129	0.013	0.205	-	-0.142
K	0.115	-0.046	0.158	-0.080	-0.142	-

TAS: tensión arterial sistólica; AEC: agua extracelular; AF: ángulo de fase; Hb: Hemoglobina; Na: Sodio; K: potasio.

Al analizar la capacidad predictiva de cada variable que fue incluida tanto en el modelo de referencia como en los modelos desarrollados, el porcentaje de agua extracelular demostró mayor capacidad predictiva (AUC 0.62). De igual manera, el que incluía la presencia de diabetes mellitus, niveles séricos de potasio y porcentaje de agua extracelular (modelo 2) obtuvo mayor capacidad predictiva (AUC = 0.68 [IC 95% 0.59 – 0.77]) con un punto de corte en las probabilidades predichas de 0.246, en comparación con el modelo 1 (AUC = 0.67 [IC 95% 0.58 – 0.76] y el modelo de referencia (AUC = 0.56 [IC 95% 0.47 – 0.66]) con un punto de corte en las probabilidades predichas de 1.065 y 0.073; respectivamente (Figura 10), siendo el modelo de referencia el de menor capacidad predictiva (Tabla 13).

Tabla 13. Desempeño por variable incluida en el modelo y por modelo

	Área bajo la curva (IC 95%)	Punto de corte	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	LR+ (IC 95%)	LR – (IC 95%)
Predictores						
Número de comorbilidades	0.54 (0.45 – 0.63)	2.5	0.61 (0.49 – 0.71)	0.47 (0.34 – 0.60)	1.16 (0.87 – 1.57)	0.82 (0.56 – 1.19)
Días de estancia hospitalaria	0.43 (0.46 – 0.65)	7.5	0.38 (0.28 – 0.50)	0.44 (0.31 – 0.57)	0.69 (0.49 – 0.99)	1.39 (0.99 – 1.94)
Agua extracelular	0.62 (0.53 – 0.72)	27.45	0.88 (0.79 – 0.94)	0.38 (0.26 – 0.52)	1.45 (1.16 – 1.80)	0.30 (0.16 – 0.59)
Potasio	0.42 (0.48 – 0.66)	5.06	0.28 (0.19 – 0.39)	0.91 (0.81 – 0.97)	3.33 (1.35 – 8.23)	0.78 (0.67 – 0.91)
Modelos de predicción						
Modelo de referencia	0.56 (0.47 – 0.66)	0.073	0.32 (0.23 – 0.43)	0.81 (0.69 – 0.90)	1.77 (0.96 – 3.26)	0.82 (0.82 – 1)
Modelo 1	0.67 (0.58 – 0.76)	1.065	0.84 (0.75 – 0.91)	0.50 (0.37 – 0.64)	1.72 (1.31 – 2.27)	0.30 (0.17 – 0.53)
Modelo 2	0.68 (0.59 – 0.77)	0.246	0.65 (0.54 – 0.75)	0.67 (0.54 – 0.79)	2.05 (1.37 – 3.05)	0.50 (0.36 – 0.71)

LR: likelihood ratio; IC: intervalo de confianza.

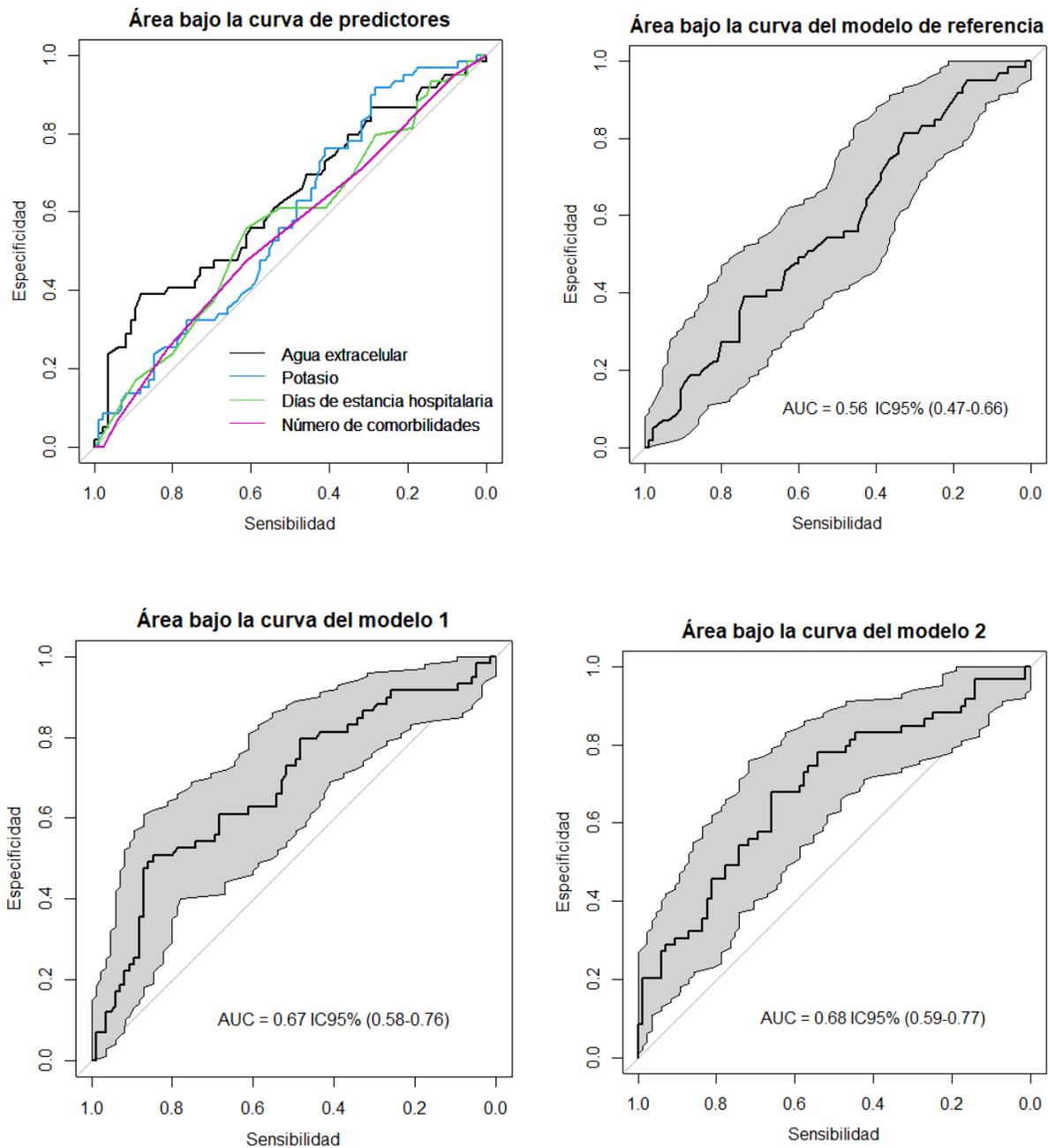


Figura 11. Curva ROC de predictores y de los modelos desarrollados

Sin embargo, al momento de comparar la curva ROC del modelo de referencia contra la curva del modelo 1 y del modelo 2 no demostraron diferencia estadísticamente significativa como se muestra en la Figura 11 (Tabla 14).

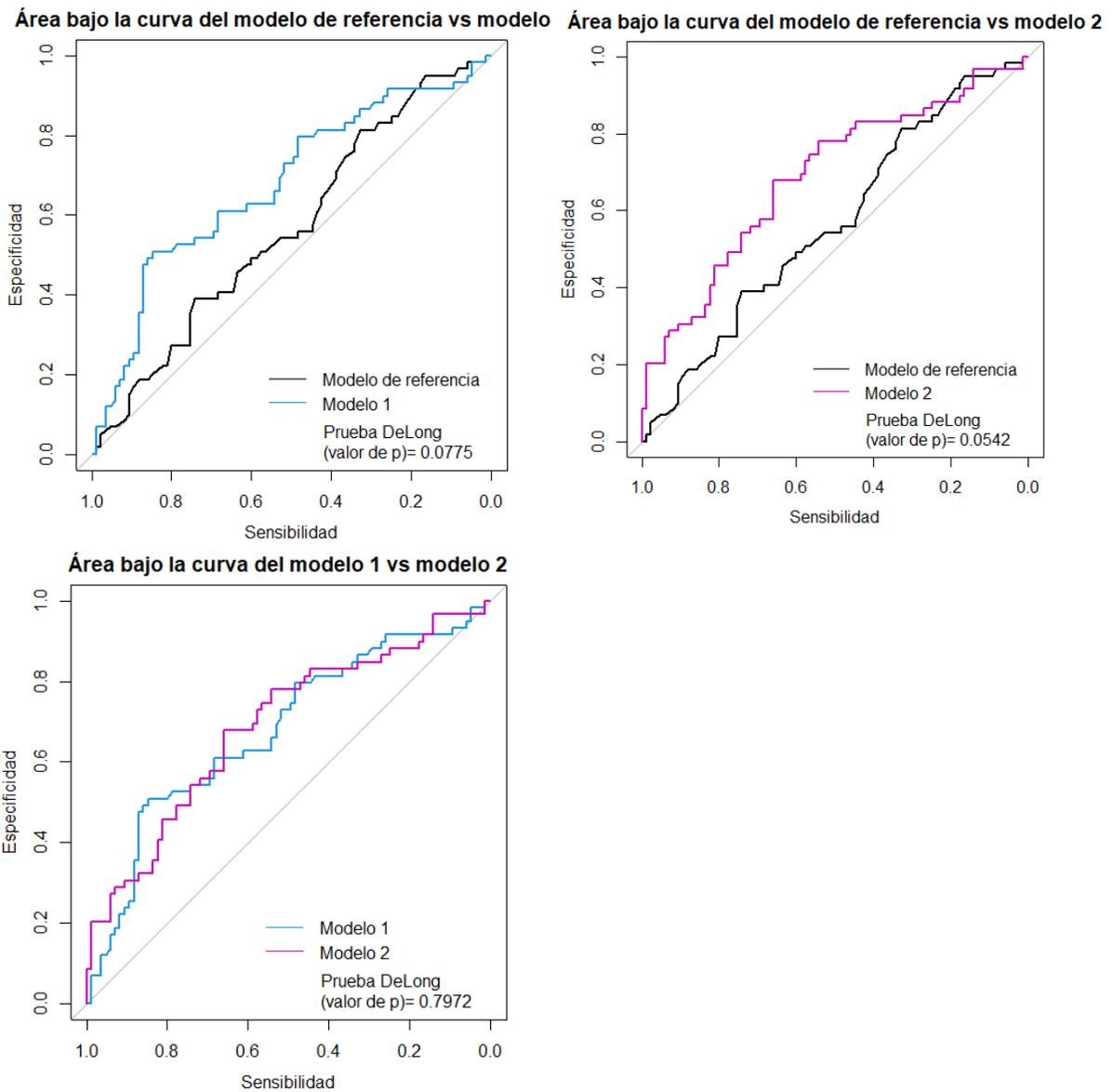


Figura 12. Comparación del área bajo la curva de los modelos

Tabla 14. Comparación de los modelos

	Modelo de Referencia vs Modelo 1	Modelo de Referencia vs Modelo 2	Modelo 1 vs Modelo 2
Prueba DeLong (valor de p)	0.0775	0.0542	0.7972

En la Figura 13, se muestra la gráfica de la supervivencia ajustada por las variables incluidas en cada modelo. En el modelo de referencia fue de 0.5627, en el modelo 1 de 0.776 y en el modelo 2 de 0.641.

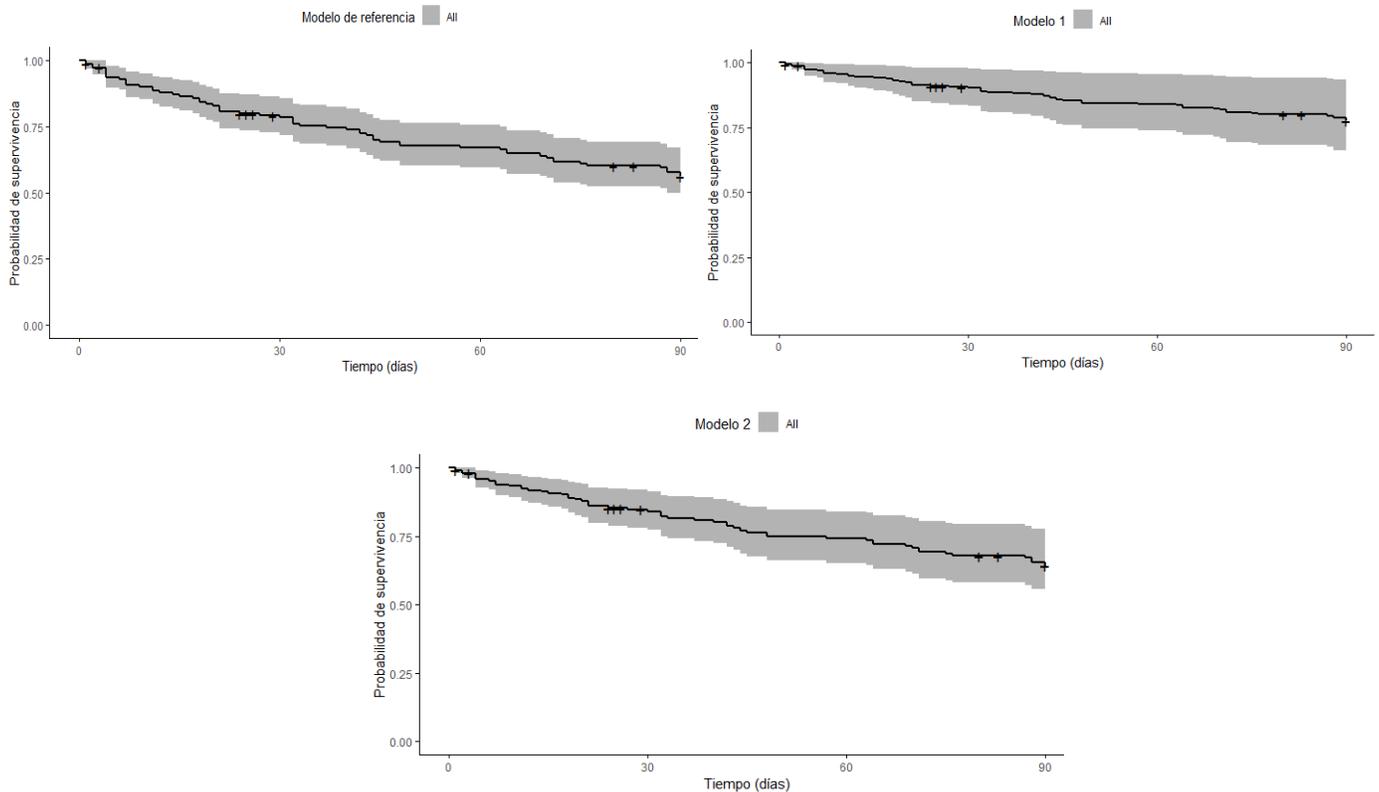


Figura 13. Análisis de Kaplan-Meier del modelo de referencia, el modelo 1 y el modelo 2

Para ilustrar las predicciones de cada modelo, se consideró un paciente de alto riesgo y un paciente de bajo riesgo de rehospitalización a 90 días. El paciente de alto riesgo de 58 años con presencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial (número de comorbilidades = 2), potasio sérico al ingreso de 3.44, porcentaje de agua extracelular al ingreso de 23.7, ángulo de fase al ingreso de 4.0° y una duración de estancia hospitalaria de 30 días. De acuerdo con el modelo de referencia, la probabilidad de tener una rehospitalización a 90 días fue de 0.338, mientras que en el modelo 1 fue de 0.731 y en el modelo 2 de 0.625 (Figura 14).

Por otra parte, el paciente de bajo riesgo con 74 años, sin presencia de diabetes mellitus, pero sí de hipertensión arterial y síndrome de apnea obstructiva del sueño (número de

comorbilidades = 2), potasio sérico al ingreso de 4.14 mmol/L, porcentaje de agua extracelular al ingreso de 24.4, ángulo de fase al ingreso de 5.3° y una duración de estancia hospitalaria de 3 días. Se encontró que, en el modelo de referencia, la probabilidad de tener una rehospitalización a 90 días fue de 0.424, mientras que en el modelo 1 fue de 0.224 y en el modelo 2 de 0.235 (Figura 15).

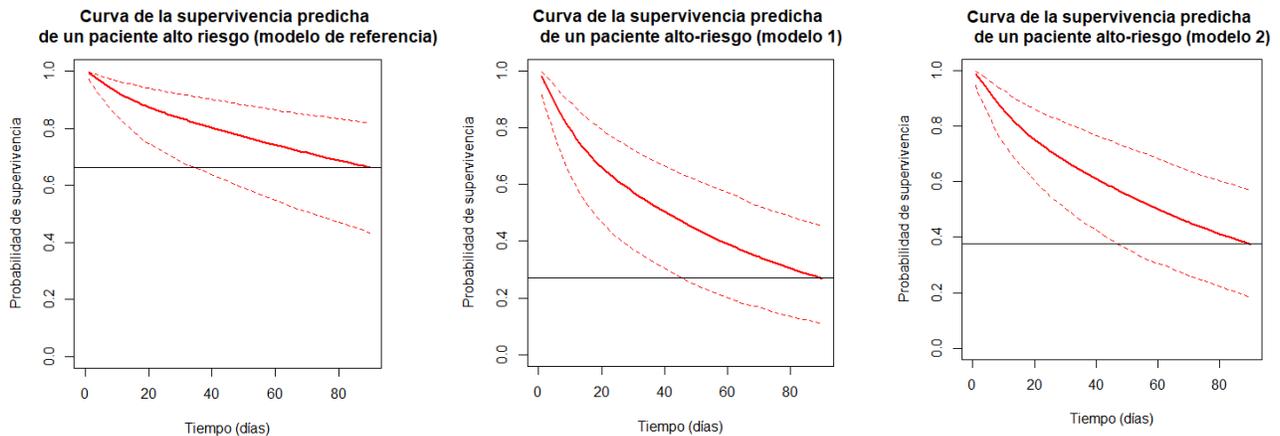


Figura 14. Curvas de supervivencia en predicha en el paciente de alto riesgo

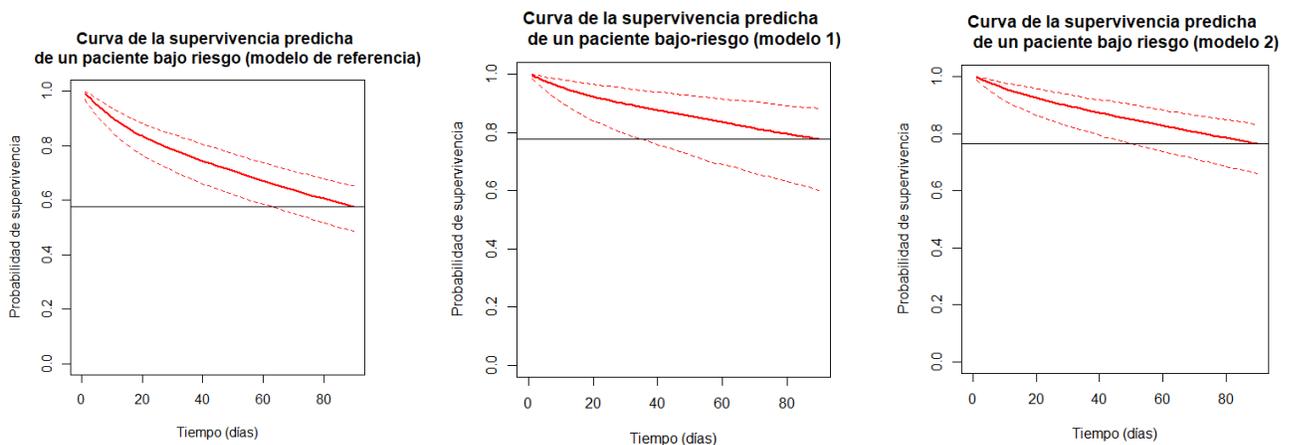


Figura 15. Curvas de supervivencia en predicha en el paciente de bajo riesgo

En la Figura 16 se representan gráficamente la supervivencia libre de rehospitalización a 90 días combinada con el predictor lineal y el predictor lineal ajustado por optimismo (reducción heurística de Van Houwelingen) del paciente de bajo y alto riesgo en cada modelo de predicción.

La reducción heurística de Van Houwelingen del modelo de referencia fue de 0.006, del modelo 1 de 0.737 y del modelo 2 fue de 0.847. Los modelos 1 y 2 demostraron estimar

el riesgo de los pacientes de alto y bajo riesgo a rehospitalización adecuadamente, en el modelo 1 las probabilidades originales y las reducidas fueron iguales para el paciente con bajo riesgo y ligeramente diferentes en el paciente de alto riesgo, mientras que en el modelo 2 las probabilidades originales y las reducidas se comportaron de manera similar en el paciente tanto de ajo como de alto riesgo. Por otro lado, el modelo de referencia no logró estimar el riesgo entre ambos pacientes .

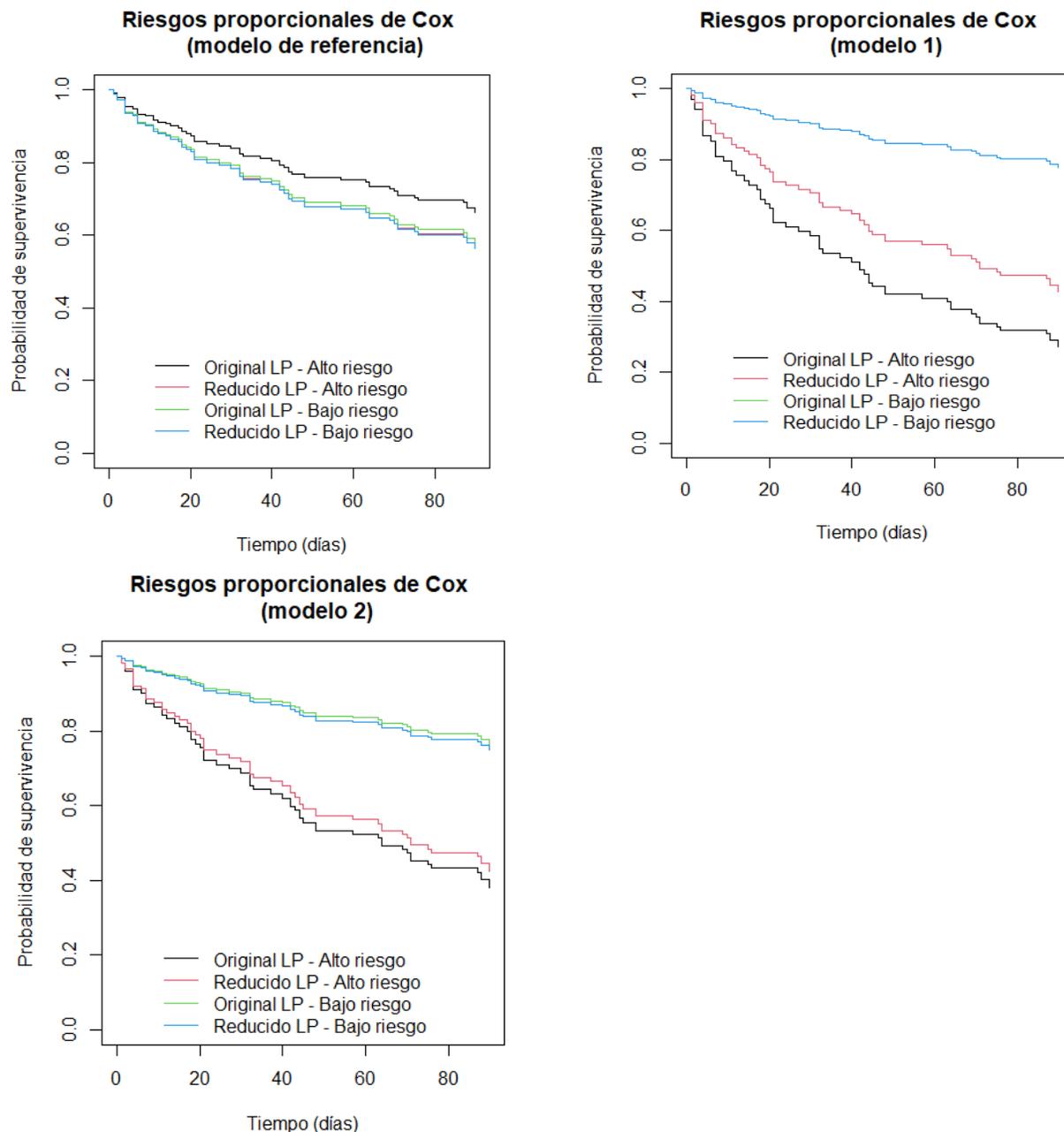


Figura 16. Factor de contracción con método heurístico

Discriminación

El desempeño de los modelos se reporta en la Tabla 15. La concordancia entre las predicciones y los resultados del modelo de referencia fue deficiente (estadístico C = 0.562), mientras que en los modelos 1 y 2 fue mayor (0.623 y 0.623, respectivamente), del mismo modo con el estadístico D de Royston y Sauerbrei indicando mayor capacidad de discriminación en el modelo 2 (estadístico D = 0.995) seguido del modelo 1 (estadístico D = 0.669) y finalmente del modelo de referencia (estadístico D = 0.320), del mismo modo al momento de evaluar el mejor ajuste del modelo a través del AIC, nuevamente fue el modelo 2 (AIC = 534.25), posteriormente el modelo 1 (AIC = 541.70) y al final el modelo de referencia (AIC = 549.10).

Tabla 15. Métricas del rendimiento del modelo de referencia y los modelos desarrollados

	Modelo de Referencia	Modelo 1	Modelo 2
Discriminación aparente			
Estadístico C (IC 95%)	0.562 (0.485 – 0.639)	0.623 (0.550 – 0.696)	0.654 (0.584 – 0.725)
D Royston	0.320	0.669	0.995
R ² D Royston & Sauerbrei	0.0239	0.096	0.191
Calibración aparente			
Pendiente de calibración empleando el predictor lineal contraído.	152.18	1.3565	1.1804
Prueba de Hosmer-Lemeshow		0.0641	0.5105
Otras medidas			
AIC	549.10	541.70	534.25
BIC	553.26	547.94	539.49

AIC: Akaike Information Criterion; BIC: Bayesian Information Criterion.

Calibración

Las curvas de calibración de los modelos para los deciles de riesgo se presentan en la Figura 17. En el modelo 1 se observó que, para los pacientes con riesgo bajo, el modelo subestimaba el nivel de riesgo, mientras que, para los pacientes de mayor riesgo, el modelo sobreestimó el nivel de riesgo. De manera contraria con el modelo 2, en donde el modelo sobrestimó el nivel de riesgo en los pacientes con riesgo bajo y subestimo el nivel de riesgo para los pacientes de mayor riesgo, además la mayoría de los grupos se encontraron cerca de la línea de igualdad, indicando una buena calibración. Adicionalmente, se observó en las curvas de calibración que los grupos de riesgo no se

lograron separar o espaciar entre los pacientes que tuvieron una rehospitalización y aquellos que no la tuvieron, probablemente por el grado de discriminación de los modelos.

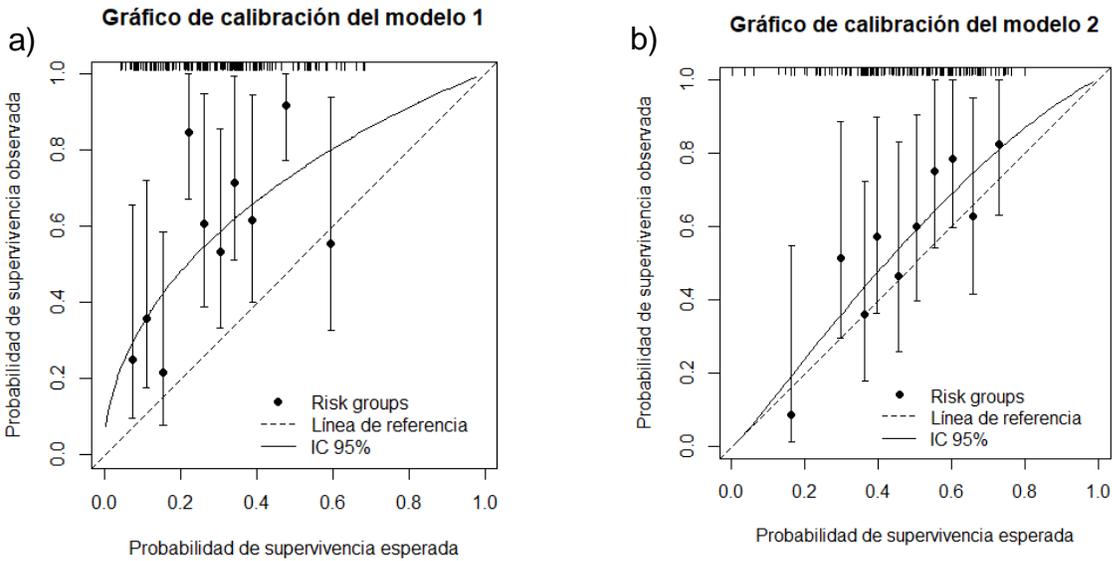


Figura 17. Curvas de calibración de los modelos multivariados ajustados para deciles de riesgo

Validez interna

Para ajustar los estadísticos del rendimiento por optimismo se realizó una validación interna utilizando 1000 repeticiones de bootstrap en cada modelo.

Finalmente, derivado del factor de contracción, el cual se aplica a los coeficientes de regresión estimados del modelo final con el objetivo de evitar el sobreajuste, se demostró que el estadístico C de los modelos 1 y 2 reportaron mayor grado de discriminación que el modelo de referencia e incluso en lo reportado en la literatura (estadístico C = 0.90) (Tabla 16).

Tabla 16. Validación interna de los modelos

	Modelo de referencia		Modelo 1		Modelo 2	
	Original	Corregido	Original	Corregido	Original	Corregido
Índice Somer D_{xy}	0.1244	0.0653	0.2478	0.2082	0.3099	0.2780
R^2	0.0142	-0.0042	0.0779	0.0454	0.1303	0.1042
Pendiente	1.0000	0.6098	1.0000	0.8806	1.0000	0.8980
Estadístico C	0.562	0.532	0.623	0.604	0.654	0.638

R^2 de Nagelkerke.

Discusión

La toma de decisiones clínicas en relación con el cuidado y la atención de los pacientes con ICA en el servicio de urgencias pueden mejorar a través de la disponibilidad de variables predictoras simples, rápidas, precisas y confiables que puedan evaluar la condición de ingreso del paciente y que al incluirlas dentro de un modelo de predicción, logren estimar los desenlaces con mayor precisión (85), para lograr la identificación y discriminación de pacientes con mayor riesgo y poder determinar quienes podrían beneficiarse de intervenciones adicionales o incluso una terapia más agresiva.

En este estudio, el objetivo fue identificar predictores de rehospitalización a 90 días por cualquier causa en pacientes ingresados al Departamento de Urgencias con insuficiencia cardiaca aguda para la construcción un modelo de predicción en esta población. En los últimos años, múltiples modelos de predicción se han desarrollado y validado con el objetivo de predecir rehospitalizaciones a 30 días, 90 días e incluso hasta 6 meses, sin embargo, en algunos estudios el origen de los datos son retrospectivos o provienen de registros limitando su validez (86).

En el presente estudio se encontró un alto porcentaje en la tasa de readmisión a 90 días (42.7%) en comparación con lo reportado por Formiga y cols. (14.4%) (61) Khan y cols. (30.9% – 34.6%) (87), considerando que las rehospitalizaciones representan un importante problema de salud pública que impacta en los resultados del paciente (88). Los modelos de predicción desarrollados en este estudio se suman a los modelos ya existentes, sin embargo, en comparación con dichos modelos, los dos modelos desarrollados y validados en este estudio incluyen variables predictoras modificables que no han sido utilizadas en modelos anteriores como el estado de hidratación al ingreso, teniendo en cuenta que la principal causa de readmisión es la congestión (62,63). Por lo tanto, en este estudio, los modelos desarrollados demostraron mayor precisión en comparación con el modelo de referencia (modelo 1, estadístico C = 0.623 (IC 95% 0.550 – 0.696); modelo 2, estadístico C = 0.654 (IC 95% 0.584 – 0.725); y modelo de referencia, estadístico C = 0.562 (IC 95% 0.485 – 0.639). Adicionalmente, podrían resultar más útil en la práctica clínica, esto por la parsimonia de los modelos ya que solo incluye 3 variables predictoras.

Las concentraciones de potasio sérico fue una de las variables predictoras, donde a menor concentraciones mayor riesgo de rehospitalización y de acuerdo con las guías por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en ingles) para el tratamiento de la ICA, se recomienda evaluar éstas concentraciones séricas diariamente cuando se administran diuréticos de asa vía intravenosa (1). Esta asociación podría explicarse por la relación entre las concentraciones de potasio séricos al ingreso y la administración de diuréticos de asa además de la respuesta diurética (89,90). La respuesta diurética es mejor en pacientes con concentraciones de potasio más elevadas al ingreso hospitalario. Asimismo, como lo reportan Maaten y cols. uno de los predictores más fuertes de una respuesta diurética deficiente fue un bajo nivel de potasio. Asimismo, Tromp y cols. encontraron que niveles altos de potasio sérico tenían mejor respuesta diurética (91). Por lo que se ha sugerido la suplementación de potasio cuando se administra la terapia diurética para mejorar la supervivencia (92).

En nuestro estudio, el 42% de los pacientes incluidos tenían diabetes, cifra que coincide con lo publicado en otros estudios (6,93,94). Con respecto al hallazgo de la asociación entre las presencia de diabetes mellitus tipo 2 y mayor riesgo de rehospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca, diversos estudios han reportado resultados similares tanto en pacientes con FEVI reducida como FEVI preservada (93,95) así como en pacientes con disfunción sistólica y diastólica (94), ya que la diabetes mellitus puede contribuir en el desarrollo de la IC a través de diversos mecanismos sistémicos, miocárdicos y celulares derivado de la combinación de la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, los cuales aceleran el proceso de aterosclerosis, además de la asociación entre la diabetes mellitus y un estado de dislipidemia más aterogénico, esto debido a la elevación de los niveles de ácidos grasos libres que provocan acumulación de lípidos en los cardiomiocitos, causando disfunción tanto en la contractilidad como en el endotelio, desencadenando un proceso inflamatorio el cual contribuye a la disminución del volumen de la capa de glicocálix endotelial y a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (96) impactando sobre el pronóstico del paciente. Aunado a lo anterior, se ha reportado que el aumento de 1 mmol/L en la glucosa plasmática en ayunas, los pacientes tienen mayor riesgo de presentar una hospitalización por IC (HR 1.23 (IC 95%, 1.03–1.47) (97).

El estudio ARIC (Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades) demostró de manera similar un incremento progresivo en el riesgo de hospitalización por IC incidente con un aumento en la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) entre los participantes sin diabetes o insuficiencia cardiaca (98). De igual manera, estudios más pequeños también han vinculado la resistencia a la insulina con un mayor riesgo de IC incidente y el desarrollo de disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (96).

Por otra parte, se ha demostrado la aplicabilidad clínica así como el papel del ángulo de fase en el contexto de ICA (75) como indicador del estado nutricional y de salud, así como marcador independiente de mal pronóstico en pacientes con ICA (99,100) e ICC independientemente si la insuficiencia cardiaca es derecha o izquierda (101). De igual modo, en la literatura se ha encontrado que el ángulo de fase disminuye en pacientes con edema y retención de líquidos (102), así como en pacientes con clase funcional NYHA III-IV (103) y aumenta después de la estabilización clínica del paciente. Distintos estudios han reportado una asociación entre el ángulo de fase y el riesgo a rehospitalización como Del Giorno y cols. en donde demostraron dicha asociación entre un ángulo de fase $<4.0^\circ$ con mayor riesgo de rehospitalización a 9 meses de seguimiento (HR 1.794 [IC 95% 1.038 – 3.100], $p = 0.036$) independientemente de la edad, sexo, enfermedad cardiovascular previa, tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva, cáncer y enfermedad renal crónica (88). De manera similar, Alves y cols. encontraron que un ángulo de fase $<4.8^\circ$ es predictor de mortalidad durante un período promedio de seguimiento de 24 meses (sensibilidad = 85% y especificidad = 45%; AUC: 0.726) (48). En el actual estudio, se utilizó el mismo punto de corte, sin embargo, no se encontró asociación con rehospitalización en pacientes con ICA (HR ajustado 1.90 [IC 95% 0.93 – 3.87], $p = 0.07$).

Es importante reconocer que varios estudios han reportado diferentes puntos de corte de ángulo de fase con diferentes resultados en pacientes con IC, como Scicchitano y cols. (104) demostraron que un ángulo de fase $\leq 4.9^\circ$ predecía de manera independiente la muerte por cualquier causa (sensibilidad = 75% y especificidad = 44%); Massari y cols. (105) encontraron que incluso en ICA e ICC, la acumulación de líquidos a nivel periférico disminuyó significativamente el ángulo de fase (4.2° vs. 4.5° , respectivamente); Colín y cols. (106) encontraron que en pacientes ambulatorios con ICC, un ángulo de fase $<4.2^\circ$

era predictor de mortalidad a los 3 años por todas las causas (HR 3.08 [IC 95% 1.06-8.99]). Sin embargo, hasta donde sabemos en la literatura no existen estudios donde se incluya el ángulo de fase en un modelo para predecir el riesgo de rehospitalización en pacientes con ICA .

A diferencia del ángulo de fase y la sobrehidratación por BIVA, el porcentaje de agua extracelular si encontramos asociación estadísticamente significativa con el desenlace. Por el tipo de pacientes estudiados se observó que la mayoría ingresa con sobrehidratación o durante la estancia hospitalaria recibió resucitación con líquidos intravenosos para restaurar el volumen intravascular y mantener la perfusión de los órganos vitales, en cambio el agua extracelular podría indicar mayor severidad de la sobrehidratación con alteración en el glucocálix endotelial y la matriz extracelular promoviendo pérdida de fluidos intracelulares al compartimiento intersticial, el cual es de difícil manejo, provocando un llenado vascular más lento (7,107).

Dentro del contexto agudo en el que se encuentran los pacientes con ICA, la liberación de marcadores de inflamación, así como el tipo de reanimación con líquidos utilizado y el volumen de reanimación, afectan significativamente la integridad del glucocálix provocando su pérdida o degradación del glucocálix. Esta capa al volverse más delgada permite que las proteínas plasmáticas y el líquido se muevan a través de la pared vascular, lo que lleva a la formación de edema tisular (107) incrementando el volumen extracelular.

Finalmente, es importante reconocer que existen algunas posibles limitaciones en el presente estudio. Es fundamental tener en consideración que las rehospitalizaciones pueden ser consecuencia de múltiples de factores que involucran las características clínicas, sociales, conductuales y económicas del paciente (108), las cuales no fueron consideradas algunas de ellas en la construcción del modelo. Por otra parte, la ausencia de una variable en el modelo de referencia (hospitalización en los últimos 6 meses), lo cual pudo disminuir su desempeño a lo largo del análisis.

Conclusión

En conclusión, el presente estudio logró identificar posibles predictores que por sí solos su capacidad predictiva está limitada pero que al combinarlos dentro de un modelo logran predecir la rehospitalización a 90 días por cualquier causa. Una revisión sistemática de los modelos de predicción existentes logró identificar a los predictores comúnmente utilizados, así como identificar el modelo de referencia el cual se contrastarían los modelos desarrollados. El desempeño de los modelos desarrollados fue modesto en términos de discriminación y bueno en calibración. Los resultados obtenidos en este estudio deben ser evaluados en un conjunto de datos externos idealmente por un grupo de investigadores independiente y de datos no provenientes de ensayos clínicos, antes de su implementación en la práctica clínica. Se requiere más trabajo y más esfuerzos para lograr aumentar el rendimiento de estos modelos en el futuro y hacerlos útiles clínicamente.

Referencias bibliográficas

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;79(17):e263-e421.
3. Arrigo M, Parissis JT, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. *Eur Heart J Suppl*. 2016;18(suppl G):G11-8.
4. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):16.
5. Pérez-Flores G, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Keirns-Davis C, Lozano-Cruz A, Alcalá-Dávila E, et al. Frequency and clinical characteristics of acute heart failure patients at INCMNSZ, Mexico City, Mexico. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(3):1085-6.
6. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J. Insuficiencia cardiaca aguda : epidemiología, factores de riesgo y prevención. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(3):245–248.
7. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(10):641-655.
8. Metra M, Dei Cas L, Bristow MR. The pathophysiology of acute heart failure-It is a lot about fluid accumulation. *Am Heart J*. 2008;155(1):1-5.
9. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJV, Gavazzi A, Bergh CH, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6-7):684-94.
10. Singh S., Sharma S. High-Output Cardiac Failure. *StatPearls*. 2023, PMID: 30020709.
11. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(4):384-416.
12. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-64.
13. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJC. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1977;39(2):137-45.
14. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1797-804.

15. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505-35.
16. Mosterd A., Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46.
17. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, B??hm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
18. Au AG, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz J, Kaul P, Van Walraven C. Predicting the risk of unplanned readmission or death within 30 days of discharge after a heart failure hospitalization. *Am Heart J.* 2012;164(3):365-72.
19. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):e6-245.
20. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y, Vaccarino V, Radford MJ, Horwitz RI. Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure. *Am Heart J.* 2000;139(1 l):72-7.
21. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med.* 1997;157(1):99-104.
22. Tejeda AO, Martínez LC, Santander SF, Sánchez AO. Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardiaca. Resultados de un estudio multicéntrico mexicano. *Med Int Mex.* 2004; 20(4): 243-252.
23. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KGM, Abrams K, Kyzas PA, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001380.
24. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):429-36.
25. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure. Derivation and validation of a clinical model. *JAMA.* 2004;290(19):2581-7
26. Moons KGM, Kengne AP, Woodward M, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart.* 2012;98(9):683-90.
27. Philbin EF, DiSalvo TG. Prediction of hospital readmission for heart failure: Development of a simple risk score based on administrative data. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1560-6.

28. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. *Am J Med.* 2006;119(12 Suppl 1):S3-S10.
29. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: Problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):391-403.
30. Chin MH, Goldman L. Correlates of early hospital readmission or death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;79(12):1640-4.
31. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk prediction in patients with heart failure: A systematic review and analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):440-6.
32. Allard JP, Keller H, Teterina A, Jeejeebhoy KN, Laporte M, Duerksen DR, et al. Lower handgrip strength at discharge from acute care hospitals is associated with 30-day readmission: A prospective cohort study. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1535-42.
33. Santarelli S, Russo V, Lalle I, De Berardinis B, Vetrone F, Magrini L, et al. Prognostic value of decreased peripheral congestion detected by Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) in patients hospitalized for acute heart failure: BIVA prognostic value in acute heart failure on behalf of the GREAT network. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017; 6(4):339-347.
34. da Silva AT, Hauschild DB, de Almeida Oliveira LD, de Fragas Hinnig P, Franco Moreno YM, Wazlawik E. Association of hyperhydration evaluated by bioelectrical impedance analysis and mortality in patients with different medical conditions: Systematic review and meta-analyses. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;28:12-20.
35. Somma SD, 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;4:6–14.
36. Ruiz Palomino J. Oposiciones de Enfermería. Manual CTO. 2013;Tomo II:659-89.
37. Basso F, Berdin G, Virzì, Grazia Maria GM, Piccinni P, Day S, Cruz DN, et al. Fluid Management in the Intensive Care Unit : Bioelectrical Impedance Vector Analysis as a Tool to Assess Hydration Status and Optimal Fluid. *Blood Purif.* 2013;36:192-9.
38. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76:422-7.
39. Wiedemann HP, Clinch C, Wheeler AP, Bernard GR, University V, Taylor Thompson B, et al. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2564-75.
40. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steingrub JS, Douglas IS, Matthay MA, et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2665-71.

41. Barmparas G, Liou D, Lee D, Fierro N, Bloom M, Ley E, et al. Impact of positive fluid balance on critically ill surgical patients: A prospective observational study. *J Crit Care.* 2014;29(6):936-41.
42. Malbrain MLNG, Waele ED, Honoré PM. 2018. Assessment of Fluid Overload in Critically Ill Patients: Role of Bioelectrical Impedance Analysis en *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* (pp. 417-436). Springer.
43. Piccoli A. Bioelectric impedance measurement for fluid status assessment. *Contrib Nephrol.* 2010;164:143-152.
44. Kushner, RF. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr.* 1992;11(2):199-209.
45. Bioelectrical Impedance Analysis in Body Composition Measurement. NIH Technol Assess Statement. *Am J Clin Nutr.* 1994; 64(3 Suppl):524S-532S.
46. Espinosa-Cuevas MDLÁ, Rivas-Rodríguez L, González-Medina EC, Atilano-Carsi X, Miranda-Alatriste P, Correa-Rotter R. Vectores de impedancia bioeléctrica para la composición corporal en población mexicana. *Rev Invest Clin.* 2007;59(1):15-24.
47. Piccoli A, Codognotto M, Cianci V, Vettore G, Zaninotto M, Plebani M, et al. Differentiation of Cardiac and Noncardiac Dyspnea Using Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA). *J Card Fail.* 2012;18(3):226-32.
48. Alves FD, Souza GC, Clausell N, Biolo A. Prognostic role of phase angle in hospitalized patients with acute decompensated heart failure. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1530-4.
49. Demirci C, Aşçı G, Demirci MS, Özkahya M, Töz H, Duman S, et al. Impedance ratio: a novel marker and a powerful predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(7):1155-62.
50. Trejo-Velasco B, Fabregat-Andrés, Montagud V, Morell S, Núñez. Valor pronóstico del análisis del vector de bioimpedancia en pacientes ingresados por descompensación aguda de insuficiencia cardiaca: cohorte de validación. *Rev Clin Esp.* 2016;2316(3):121-125.
51. Di Somma S, Lalle I, Magrini L, Russo V, Navarin S, Castello L, et al. Additive diagnostic and prognostic value of bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) to brain natriuretic peptide «grey-zone» in patients with acute heart failure in the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014;3(2):167-75.
52. Valdespino-Trejo A, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, Keirns-Davis C, Montañez-Orozco Á, Ortíz-Suárez G, et al. Low albumin levels and high impedance ratio as risk factors for worsening kidney function during hospitalization of decompensated heart failure patients. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(2):113-7.
53. Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Muscle strength assessment in critically ill patients with handheld dynamometry: An investigation of reliability, minimal detectable change, and time to peak force generation. *J Crit Care.* 2013;28(1):77-86.

54. Węgrzynowska-Teodorczyk K, Siennicka A, Josiak K, Zymliński R, Kasztura M, Banasiak W, et al. Evaluation of Skeletal Muscle Function and Effects of Early Rehabilitation during Acute Heart Failure: Rationale and Study Design. *Biomed Res Int.* 2018;6982897.
55. Rijk JM, Roos PRKM, Deckx L, Van den Akker M, Buntinx F. Prognostic value of handgrip strength in people aged 60 years and older: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16(1):5-20.
56. Cawthon PM, Fox KM, Gandra SR, Delmonico MJ, Chiou CF, Anthony MS, et al. Do muscle mass, muscle density, strength, and physical function similarly influence risk of hospitalization in older adults? *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(8):1411-9.
57. Fonarow Gregg C, Greenberg BH, Stough WG, Albert NM, Young JB, O'Connor CM, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):768-77.
58. Tsutsui H, Tsuchihashi M, Takeshita A. Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. *Am J Cardiol.* 2001;88(5):530-3.
59. Liu MH, Wang CH, Huang YY, Tung TH, Lee CM, Yang NI, et al. Edema index established by a segmental multifrequency bioelectrical impedance analysis provides prognostic value in acute heart failure. *J Cardiovasc Med.* 2012;13(5):299-306.
60. Dunlay SM, Gheorghiade M, Reid KJ, Allen LA, Chan PS, Hauptman PJ, et al. Critical elements of clinical follow-up after hospital discharge for heart failure: insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(4):367-74.
61. Formiga F, Masip J, Chivite D, Corbella X. Applicability of the heart failure Readmission Risk score: A first European study. *Int J Cardiol.* 2017;236:304-9.
62. Palazzuoli A, Evangelista I, Nuti R. Congestion occurrence and evaluation in acute heart failure scenario: time to reconsider different pathways of volume overload. *Heart Fail Rev.* 2020;25(1):119-31.
63. De Luca L, Fonarow GC, Adams KF, Mebazaa A, Tavazzi L, Swedberg K, et al. Acute heart failure syndromes: clinical scenarios and pathophysiologic targets for therapy. *Heart Fail Rev.* 2007;12(2):97-104.
64. Santarelli S, Di Somma S, Lalle I, Castello LM, Codognotto M, Russo V, et al. Usefulness of combining admission brain natriuretic peptide (BNP) plus hospital discharge bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in predicting 90 days cardiovascular mortality in patients with acute heart failure. *Intern Emerg Med.* 2016;12(4):445-51.
65. Cohen-Solal A, Laribi S, Ishihara S, Vergaro G, Baudet M, Logeart D, et al. Prognostic markers of acute decompensated heart failure: The emerging roles of cardiac biomarkers and prognostic scores. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(1):64-74.
66. Mahmoudi E, Kamdar N, Kim N, Gonzales G, Singh K, Waljee AK. Use of electronic medical records in development and validation of risk prediction models of hospital readmission: systematic review. *BMJ.* 2020;369:m958

67. Krumholz HM, Chaudhry SI, Spertus JA, Mattera JA, Hodshon B, Herrin J. Do non-clinical factors improve prediction of readmission risk? Results from the Tele-HF study. *JACC Heart Fail.* 2016;4(1):12-20.
68. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2186-94.
69. Segal, Karen R; Gutin, Bernard; Presta, Elio; Wang, Jack; Van Itallie TB. Estimation of human body composition by electrical impedance methods: a comparative study. *J Appl Physiol.* 1985;58(1):1565-71.
70. Piccoli A, Nescolarde LD, Rosell J. Análisis convencional y vectorial en la práctica clínica. *Nefrología.* 2002;22(3):0-302
71. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A Rational Approach to Perioperative Fluid Management. *Anesthesiology.* 2008;109(4):723-40.
72. Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J, Vega Diaz N, Talluri A, Nescolarde L. Classification of hydration in clinical conditions: Indirect and direct approaches using bioimpedance. *Nutrients.* 2019;11(4):809.
73. Castillo-Martínez L, Bernal-Ceballos F, Reyes-Paz Y, Hernández-Gilsoul T. Evaluation of Fluid Overload by Bioelectrical Impedance Vectorial Analysis. *J Vis Exp.* 2022;(186):64331.
74. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. *Kidney Int.* 1994;46(2):534-9.
75. Bernal-Ceballos F, Castillo-Martínez L, Reyes-Paz Y, Villanueva-Juárez JL, Hernández-Gilsoul T. Clinical Application of Phase Angle and BIVA Z-Score Analyses in Patients Admitted to an Emergency Department with Acute Heart Failure. *J Vis Exp.* 2023;(196):65660.
76. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):e1-34.
77. Lilia Castillo-Martínez, Thierry Hernández-Gilsoul, María Fernanda Bernal-Ceballos, Anayeli Pérez-Pérez. Prediction models for hospital readmissions in patients with acute heart failure: systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2021, CRD42021229628.
78. Moons KGM, De Groot JAH, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallett S, Altman DG, et al. Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies: The CHARMS Checklist. *PLoS Med.* 2014;11(10):e1001744.
79. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):W1-73.

80. Moons KGM, Wolff RF, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):W1.
81. Steyerberg EW, Harrell FE. Prediction models need appropriate internal, internal–external, and external validation. *J J Clin Epidemiol.* 2016;69:245-7.
82. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE, Martin GP, Reitsma JB, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ.* 2020 368:m441.
83. Van Houwelingen JC, Le Cessie S. Predictive value of statistical models. *Statist Med.* 1990;9(11):1303-25.
84. Sanchis J, Soler M, Núñez J, Ruiz V, Bonanad C, Formiga F, et al. Comorbidity assessment for mortality risk stratification in elderly patients with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med.* 2019;62:48-53.
85. Lee DS, Stitt A, Austin PC, Stukel TA, Schull MJ, Chong A, Newton GE, Lee JS, Tu JV. Prediction of heart failure mortality in emergent care: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012 Jun 5;156(11):767-75.
86. Amarasingham R, Moore BJ, Tabak YP, Drazner MH, Clark CA, Zhang S, et al. An Automated Model to Identify Heart Failure Patients at Risk for 30-Day Readmission or Death Using Electronic Medical Record Data. *Med Care.* 2010;48(11):981-8.
87. Khan MS, Sreenivasan J, Lateef N, Abougergi MS, Greene SJ, Ahmad T, et al. Trends in 30- and 90-Day Readmission Rates for Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2021;14(4):e008335.
88. Del Giorno R, Quarenghi M, Stefanelli K, Rigamonti A, Stanglini C, De Vecchi V, et al. Phase angle is associated with length of hospital stay, readmissions, mortality, and falls in patients hospitalized in internal-medicine wards: A retrospective cohort study. *Nutrition.* 2021;85:1111068.
89. Voors AA, Davison BA, Teerlink JR, Felker GM, Cotter G, Filippatos G, et al. Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome—an analysis from RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(11):1230-40.
90. Ter Maaten JM, Valente MAE, Metra M, Bruno N, O'Connor CM, Ponikowski P, et al. A combined clinical and biomarker approach to predict diuretic response in acute heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(2):145-53.
91. Tromp J, Ter Maaten JM, Damman K, O'Connor CM, Metra M, Dittrich HC, et al. Serum Potassium Levels and Outcome in Acute Heart Failure (Data from the PROTECT and COACH Trials). *Am J Cardiol.* 2017;119(2):290-6.
92. Leonard CE, Razzaghi H, Freeman CP, Roy JA, Newcomb CW, Hennessy S. Empiric Potassium Supplementation and Increased Survival in Users of Loop Diuretics. Gong Y, editor. *PLoS ONE.* 2014;9(7):e102279.

93. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, Fought AJ, Huffman M, Subacius H, et al. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(2):194-202.
94. Su A, Al'Aref SJ, Beecy AN, Min JK, Karas MG. Clinical and Socioeconomic Predictors of Heart Failure Readmissions: A Review of Contemporary Literature. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(7):1304-20.
95. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008;29(11):1377-85.
96. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019; 140(7):e294-e324.
97. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, Zhao F, Hilbrich L, Anderson C, et al. Glucose Levels Predict Hospitalization for Congestive Heart Failure in Patients at High Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2007;115(11):1371-5.
98. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, et al. The Association of Hemoglobin A1c With Incident Heart Failure Among People Without Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes.* 2010;59(8):2020-6.
99. Scicchitano P, Ciccone MM, Iacoviello M, Guida P, De Palo M, Potenza A, et al. Respiratory failure and bioelectrical phase angle are independent predictors for long-term survival in acute heart failure. *Scand Cardiovasc J.* 2022;56(1):28-34.
100. 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;2014:1-10.
101. González-Islas D, Arámbula-Garza E, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, Keirns-Davies C, Salgado-Fernández F, et al. Body composition changes assessment by bioelectrical impedance vectorial analysis in right heart failure and left heart failure. *Heart Lung.* 2020;49(1):42-7.
102. Scicchitano P, Massari F. The role of bioelectrical phase angle in patients with heart failure. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(3):465-77.
103. 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
104. Scicchitano P, Ciccone MM, Passantino A, Valle R, De Palo M, Sasanelli P, et al. Congestion and nutrition as determinants of bioelectrical phase angle in heart failure. *Heart Lung.* 2020;49(6):724-8.

105. 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. *Heart Lung*. 2016; 5(4):319-26.
106. Colín-Ramírez E, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Vázquez-Durán M, Rodríguez AE, Keirns-Davis C. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition*. 2012;28(9):901-5.
107. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):384-94.
108. Arbaje AI, Wolff JL, Yu Q, Powe NR, Anderson GF, Boulton C. Postdischarge Environmental and Socioeconomic Factors and the Likelihood of Early Hospital Readmission Among Community-Dwelling Medicare Beneficiaries. *Gerontologist*. 2008;48(4):495-504.

Anexos

Hoja de recolección de datos

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN SERVICIO DE URGENCIAS

FECHA DE INGRESO:

FECHA DE EGRESO:

TELEFONO

FOLIO:

REGISTRO:

NOMBRE:		EDAD:		SEXO:		CAMA:	
PESO:		TALLA:		No. DE CENSO:		IMC:	
DIAGNOSTICO INGRESO:				DIAS DE ESTANCIA:			
MORTALIDAD:		FECHA:		CAUSA:			
REINGRESO A 30 DÍAS:		FECHA:		CAUSA:			
COMORBILIDADES:		DM	CH		VIH		
		HAS	NASH		SAHOS		
		DL	LUPUS		EPOC		
		ERC	CANCER		HIPOTIROIDISMO		
SIGNOS/SINTOMAS:		DISNEA	ESTERTORES		EDEMA		
NYHA:		Fuerza Muscular:					

INGRESOS/EGRESOS

	Dia								
Hora de ingreso		INGRESO	EGRESO	INGRESO	EGRESO	INGRESO	EGRESO	INGRESO	EGRESO
	Total balance								
	Balance acumulado								

ANALISIS VECTORIAL IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA

Fecha		
Hora		
Indicador		
5 kHz		
50 kHz		
100 kHz		
200 kHz		
Índice de Imp.		
3er. Espacio		
TBW (% /Lt.)		
ECW (% /Lt.)		
Resistencia (R)	Body Stat	Body Stat
Reactancia (Xc)		
Angulo de Fase		
Resistencia (R H)		
Reactancia (Xc/H)		
Cuadrante		
Hidratación		
Percentil		

CARDIOVASCULAR

DIA		
HORA		
FC		
TAS		
TAD		
SaO2		
FR		

LABORATORIOS

PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA		
Fecha		
Bilirrubina total		
Bilirrubina directa		
Bilirrubina indirecta		
ALT		
AST		
Fosfatasa alcalina		
Proteínas totales		
Albumina		
Globulinas		
PRUEBAS DE COAGULACIÓN		
Fecha		
Tiempo protrombina		
INR		
Tiempo de tromb. parcial		
GASOMETRÍA ARTERIAL		
Fecha		
FIO2		
pH		
PO2		
PCO2		
HCO3		
SO2		
Oxihemoglobina		
Anion Gap		
Lactato		
BIOMETRIA HEMÁTICA		
Fecha		

Leucocitos		
Eritrocitos		
Hemoglobina		
Hematocrito		

VCM		
HbCM		
CMHb		
Plaquetas		

VPM		
Linfocitos		
Monocitos		
Neutrofilos		
Eosinofilos		
Basofilos		

Fecha		
TG		
CT		
HDL		
LDL		

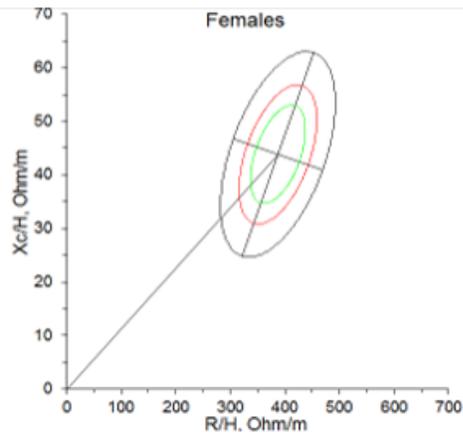
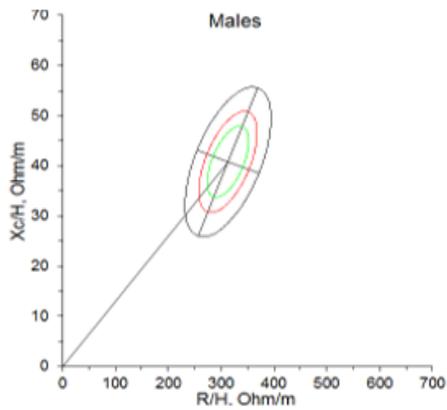
QUIMICA SANGUINEA		
Fecha		
Glucosa		
BUN		
Urea		
Creatinina		
Ácido úrico		

ECOCARDIOGRAFIA		
Fecha		
Dao		
DAI		
DdVI		
DsVI		
EdSIV		
EdPV		
DdVD		
FAC		
FE		
TAPSE		
Onda S		
Patron de llenado		
TD-E		
E/A		
E' - Tisular lateral		
A' - Tisular lateral		
S' - Tisular lateral		
E' - Tisular lateral		
E' - Tisular septal		
Rel. E/E' - Tisular septal		

ELECTROLITOS SÉRICOS		
Fecha		
Na		
K		
CL		
Ca		
P		
Mg		
CO2		

INMUNOLOGÍA		
Fecha		
PCR		
BNP		
TrpR		

PERFIL LIPIDOS		
----------------	--	--



Consentimiento informado



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:
DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO CON VARIABLES DEL ESTADO DE
HIDRATACIÓN Y FUERZA MUSCULAR PARA LA PREDICCIÓN DE MORTALIDAD Y
REHOSPITALIZACIÓN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA
(10 DE JULIO DE 2019, 1ERA VERSIÓN)**

Investigador principal: Dra. Lilia Castillo Martínez.

Dirección del investigador: Vasco de Quiroga No.15, Col. Sección XVI Belisario Domínguez, C.P. 14000, Tlalpan, Ciudad de México.

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias 24 horas): 044 55 1962 9941.

Investigadores participantes: Dr. Thierry Hernández Gilsoul, M. en NC. José Luis Villanueva Juárez, LN. María Fernanda Bernal Ceballos.

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: 1era versión, 8 de julio de 2019.

INTRODUCCIÓN:

Este documento es una invitación a participar en un estudio de investigación del Instituto. Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento; pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Procedimiento para dar su consentimiento. Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar o no como sujeto de investigación en este proyecto. El investigador le debe explicar ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y **usted tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decidir si acepta participar.** Cualquiera que sea su decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto.

Con el fin de tomar una decisión verdaderamente informada sobre si acepta participar o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los posibles riesgos y beneficios a su salud al participar. Este documento le dará información detallada acerca del estudio de investigación, la cual podrá comentar quien usted quiera, por ejemplo un familiar, su médico tratante, el investigador principal de este estudio o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final, una vez leída y entendida esta información, se le invitará a que forme parte del proyecto y si usted acepta, sin ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki, y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Al final de la explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.

- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad del tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR COMO SUJETO DE INVESTIGACION Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado(a) Sr(a). _____

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), a través del grupo de investigación, le invitan a participar como sujeto de investigación en este estudio que tiene como objetivo: la creación y validación de un modelo (instrumento) que incluya variables del estado de hidratación y fuerza muscular para predecir mortalidad y rehospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca.

La duración total del estudio es: 90 días.

Su participación en el estudio tendrá una duración de: durante la estancia hospitalaria y 90 días después del alta hospitalaria.

El número aproximado de participantes será: 55 desenlaces.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características:

- Diagnóstico confirmado por ecocardiograma de insuficiencia cardíaca .
- Mayor a 18 años.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Las maniobras que se realizarán en el estudio:

- Evaluación del estado de hidratación (cantidad de agua corporal total) mediante un monitor de análisis de composición corporal, es decir, se determinará la cantidad de agua corporal total, el cual consiste en la colocación de 2 electrodos en la mano y 2 en el pie, esta evaluación es en un aproximado máximo de 3 minutos.
- Evaluación de la fuerza de mano, el cual consiste presionar con la mayor fuerza posible un dinamómetro (equipo que mide la fuerza de presión de la mano) durante 3 segundos por 3 veces en un tiempo máximo de 5 minutos.

Su participación en el estudio consiste en: 2 visitas del investigador al paciente, a la llegada del paciente al hospital y antes del alta del hospital, en un horario de las 8:00 horas a las 14:00 horas.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de: 2 pruebas en cada visita: a) evaluación del estado de hidratación; b) evaluación de la fuerza de la mano. Las pruebas serán realizadas por el investigador capacitado y estandarizado.

2

Desarrollo y validación de un modelo con variables del estado de hidratación y fuerza muscular para la predicción de mortalidad y rehospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca. 1era. versión (1era. versión, 8 de julio de 2019).

Plan de seguimiento:

La primera medición del estado de hidratación y fuerza se realizará una vez estable el paciente dentro del área de observación 1 – 2, semicríticos y hospitalización en las primeras 24 horas desde su ingreso, así mismo, se recolectará del expediente clínico del paciente los datos personales, edad, sexo, fecha de ingreso, diagnóstico médico de ingreso, comorbilidades, datos bioquímicos (Ej. biometría hemática, química sanguínea), ecocardiograma y tratamiento médico.

Posteriormente se le dará un seguimiento durante su estancia hospitalaria y previo al alta hospitalaria se le realizará nuevamente las mediciones de BIVA y dinamometría, de la misma manera se obtendrán los datos del expediente clínico, previamente explicado detalladamente. Una vez dado de alta el paciente, se le dará un seguimiento de 90 días desde su alta hospitalaria y se reportará si presentó algún evento como rehospitalización (adicional al Instituto presente) o muerte (informada por el familiar o cuidador) por cualquier causa.

Las responsabilidades de los participantes incluyen:

- Reportar alguna rehospitalización es decir reingreso a un centro de salud adicional al Instituto presente.
- El familiar o el cuidador directo, informará si el paciente fallece en algún otro hospital o en su domicilio.
- Reportar cambio de número telefónico.

RIESGOS E INCONVENIENTES

No existe riesgo de ningún tipo en la medición del estado de hidratación por medio del monitor de composición corporal, así mismo, en la valoración de la fuerza de mano mediante el dinamómetro ya que ambas técnicas no son invasivas.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida.

BENEFICIOS POTENCIALES

Este estudio no está diseñado para beneficiarle directamente. Sin embargo, la búsqueda del estado de hidratación y fuerza de mano a la llegada y previa al alta, así como variables clínicas y datos de laboratorio, podrían predecir si el paciente tiene más probabilidad de volverse a hospitalizar y podría permitir desarrollar nuevos blancos terapéuticos y con esto hacer un tratamiento más personalizado de esta enfermedad. Además, gracias a su participación altruista, su comunidad se puede beneficiar significativamente al encontrar nuevas formas de atender esta complicación médica.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se realizará ningún cobro ni se dará pago alguno por la participación al proyecto.

Los investigadores cubrirán el gasto por parte de la evaluación del estado de hidratación y fuerza muscular.

Los datos clínicos serán cubiertos por el paciente como manejo ya establecido por el médico tratante, no se solicitarán muestras de sangre adicionales por parte de los investigadores.

COMPENSACION

Si llegara a presentarse algún malestar o inconveniente durante el estudio, le proporcionaremos el apoyo inmediato necesario (especialista, nutriólogo) para resolver dichas molestias según sea el caso.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Por lo que usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de decidir no participar, usted seguirá recibiendo el tratamiento o manejo habitual (estándar) para su enfermedad y atención médica.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados y conclusiones del estudio a la Dra. Lilia Castillo Martínez del INCMNSZ (tel. 044 55 1962 9941). La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Recuerde que su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, tanto su relación habitual con el INCMNSZ como su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho no se verán afectados. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el INCMNSZ. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador o el patrocinador del estudio pueden excluirlo del estudio si hace mal uso de los teléfonos de emergencia. Los procedimientos que serán necesarios si el investigador o el patrocinador lo retiran del estudio son: se dará de baja del proyecto, destrucción de la información obtenida del paciente para el proyecto y, terminará el seguimiento previamente mencionado.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los reportes públicos del estudio.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá contactar a la Dra. Lilia Castillo Martínez y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ aprobó la realización de este estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética en Investigación para decidir la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con Dra. Lilia Castillo Martínez en el INCMNSZ (teléfono: 044 55 1962 9941).

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con M. en NC. José Luis Villanueva Juárez en el INCMNSZ (teléfono: 045 33 1357 3280).

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga, Dr. Carlos A. Aguilar Salinas, teléfono: 54870900 ext. 6101).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, gasometría arterial e inmunología) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere colectar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas:

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido el formato de consentimiento informado, en su lengua materna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a los investigadores, sus representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
donde se pueda considerar al fármaco en estudio para la aprobación de su comercialización?		
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente: Yo, _____
 declaro que es mi decisión participar como sujeto de investigación clínica en el estudio. Mi participación es voluntaria.

Se me ha informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica ni en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en este estudio. También puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si así los solicito.

Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con M. en NC. José Luis Villanueva Juárez en el INCMNSZ (teléfono: 045 33 1357 3280).

Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible.

He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Tengo claro que en caso de tener preguntas sobre mis derechos como sujeto de investigación clínica en este estudio, problemas, preocupaciones o dudas, y deseo obtener información adicional, o bien, hacer comentarios sobre el desarrollo del estudio, tengo la libertad de hablar con el presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga, Dr. Carlos A. Aguilar Salinas, teléfono: 54870900. ext. 6101).

Nombre del / de la Participante

Firma del / de la Participante

Fecha

Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir

Nombre del representante legal (si aplica)

Firma del representante legal

Fecha

Nombre del Investigador
que explicó el documento

Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Relación con el participante:

Dirección: _____

⁷
Desarrollo y validación de un modelo con variables del estado de hidratación y fuerza muscular para la predicción de mortalidad y rehospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca. 1era. versión (1era. versión, 8 de julio de 2019).

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

Relación con el participante:

Dirección: _____

Lugar y Fecha: _____

(El presente documento es original y consta de 8 páginas)

Productos de investigación obtenidos durante el doctorado

Clinical Nutrition ESPEN 43 (2021) 206–211



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition ESPEN

Journal homepage: <http://www.clinicalnutritionespen.com>



Original article

Bioimpedance vector analysis in stable chronic heart failure patients: Level of agreement between single and multiple frequency devices



Fernanda Bernal-Ceballos^a, Niels H. Wachter-Rodarte^b, Arturo Orea-Tejeda^c,
Thierry Hernández-Gilsoul^d, Lilia Castillo-Martínez^{a, *}

^a Clinical Nutrition Service, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, 14080 Mexico City, Mexico

^b Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, 06720 Mexico City, Mexico

^c Heart and Respiratory Failure Clinic, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, 14080 Mexico City, Mexico

^d Emergency Department, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, 14080 Mexico City, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 December 2020

Accepted 10 April 2021

Keywords:

Bioimpedance

Multiple frequency

Single frequency

Concordance

SUMMARY

Background & aims: The accuracy of estimating body composition compartments is critical in the clinical setting. Currently, there are different bioelectrical impedance analysis (BIA) devices available for obtaining raw BIA parameters. The aim of this study was to determine the level of agreement between multiple frequency (MF)-BIA and single frequency (SF)-BIA devices in obtaining raw BIA measurements (resistance (R), reactance (Xc), and phase angle (PhA)), as well as the agreement on the classification of hydration status and body cell mass by the bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) method.

Methods: This cross-sectional study included 406 outpatients with stable chronic heart failure (HF). The raw BIA measurements at 50 kHz obtained by tetrapolar MF-BIA (Bodystat QuadScan 4000) were compared with those obtained by tetrapolar SF-BIA (RJL Quantum X). In addition, the patients were classified by their hydration status and body cell mass according to the BIVA method.

Results: Strong and significant correlations were observed between the two methods in all raw BIA variables ($r \geq 0.90$). Lin's concordance correlation coefficient (CCC) values were almost perfect for R (CCC = 0.99; 95% CI 0.997 to 0.998), moderate for Xc (CCC = 0.93; 95% CI 0.92 to 0.94), and poor for PhA (CCC = 0.88; 95% CI 0.85 to 0.90). The agreement obtained in the two classifications (quadrants and hydration status) was >0.81 .

Conclusions: MF-BIA and SF-BIA demonstrated good agreement for measurement of the R parameter; however, the Xc and PhA parameters must be used carefully due to the previously reported variability. Likewise, the agreement in all classifications by the BIVA method was almost perfect.

© 2021 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome characterized by dyspnea, fatigue, and fluid overload/retention due to cardiac abnormality causing a decrease in cardiac output and/or an increase in intracardiac pressure [1,2]. The body, in an attempt to maintain adequate tissue perfusion and cardiac output, activates several compensatory mechanisms, such as neurohormonal, hemodynamic, and ventricular remodeling [2]. Therefore, alterations in protein metabolism and ion concentration influence the imbalance of Starling forces [3]. All these responses contribute to

water and sodium retention and cyclical congestion [4], where congestion turns out to be the main feature of this syndrome [3]. Also, this neurohormonal activation in combination with gut edema and hepatic congestion is also associated with muscle wasting and cachexia [5].

Thus, accurate and sensitive assessment of volume in HF is crucial for several reasons, including distinguishing patients with loss of body cell mass [6], control of body fluids, and maintenance of hemodynamic stability, therefore, adjustments to diuretic treatment [7]. An incorrect volume assessment can lead to a lack of necessary treatment or to unnecessary therapy, both of which are related to increased mortality [6].

Currently, the 4C model and the deuterium dilution method represent the gold standard in evaluating fat-free mass (FFM) and assessing total body water (TBW), respectively [7,8]; however, there

* Corresponding author. Vasco de Quiroga 15, Tlalpaan, Col. Belsario Domínguez Sección XVI, 14080 Mexico City, Mexico. Fax: +5255 54870900.
E-mail address: cam7125@gmail.com (L. Castillo-Martínez).

<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.04.015>

2405-4577/© 2021 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Bernal-Ceballos, F., Wachter-Rodarte, N. H., Orea-Tejeda, A., Hernández-Gilsoul, T., & Castillo-Martínez, L. (2021). Bioimpedance vector analysis in stable chronic heart failure patients: Level of agreement between single and multiple frequency devices. Clinical nutrition ESPEN, 43, 206–211. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.04.015>

Clinical Application of Phase Angle and BIVA Z-Score Analyses in Patients Admitted to an Emergency Department with Acute Heart Failure

Fernanda Bernal-Ceballos^{1,2}, Lilia Castillo-Martínez³, Yunuen Reyes-Paz³, José Luis Villanueva-Juárez³, Thierry Hernández-Gilsoul⁴

¹Master's and Doctoral Program in Medical, Dental, and Health Sciences, National Autonomous University of Mexico ²Faculty of Higher Studies Ignacio Zaragoza, National Autonomous University of Mexico ³Clinical Nutrition Service, National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán ⁴Emergency Department, National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán

Corresponding Author

Lilia Castillo-Martínez
cam7125@gmail.com

Citation

Bernal-Ceballos, F., Castillo-Martínez, L., Reyes-Paz, Y., Villanueva-Juárez, J.L., Hernández-Gilsoul, T. Clinical Application of Phase Angle and BIVA Z-Score Analyses in Patients Admitted to an Emergency Department with Acute Heart Failure. *J. Vis. Exp.* (196), e65660, doi:10.3791/65660 (2023).

Date Published

June 30, 2023

DOI

10.3791/65660

URL

jove.com/video/65660

Abstract

Acute heart failure is characterized by neurohormonal activation, which leads to sodium and water retention and causes alterations in body composition, such as increased body fluid congestion or systemic congestion. This condition is one of the most common reasons for hospital admission and has been associated with poor outcomes. The phase angle indirectly measures intracellular status, cellular integrity, vitality, and the distribution of spaces between intracellular and extracellular body water. This parameter has been found to be a predictor of health status and an indicator of survival and other clinical outcomes. In addition, phase angle values of $<4.8^\circ$ upon admission were associated with higher mortality in patients with acute heart failure. However, low phase angle values may be due to alterations—such as the shifting of fluids from an intracellular body water (ICW) compartment to an ECW (extracellular body water) compartment and a concurrent decrease in body-cell mass (which can reflect malnutrition)—that are present in heart failure. Thus, a low phase angle may be due to overhydration and/or malnutrition. BIVA provides additional information about the body-cell mass and congestion status with a graphical vector (R-Xc graph). In addition, a BIVA Z-score analysis (the number of standard deviations from the mean value of the reference group) that has the same pattern as that of the ellipses for the percentiles on the original R-Xc graph can be used to detect changes in soft-tissue mass or tissue hydration and can help researchers compare changes in different study populations. This protocol explains how to obtain and interpret phase angle values and BIVA Z-score analyses, their clinical applicability, and their usefulness as a predictive marker for the prognosis of a 90-day event in patients admitted to an emergency department with acute heart failure.

Bernal-Ceballos, F., Castillo-Martínez, L., Reyes-Paz, Y., Villanueva-Juárez, J.L., Hernández-Gilsoul, T. Clinical Application of Phase Angle and BIVA Z-Score Analyses in Patients Admitted to an Emergency Department with Acute Heart Failure. *J. Vis. Exp.* (196), e65660, doi:10.3791/65660 (2023).

Distinción como póster internacional en el congreso de *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*



Bernal-Ceballos María Fernanda, Lilia Castillo-Martínez; Yunuen Reyes-Paz; Guadalupe S. García de la torre; Claudia Lerma-González; Jose Luis Villanueva-Juárez; Thierry Hernández-Gilsoul. Phase angle as a predictor of 90-day prognosis in patients with acute heart failure. [Poster presentation]. Poster Abstracts. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 46, S74-S226 (2022)