



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

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

Relación de la insuficiencia cardiaca derecha y la presencia de caquexia
cardiaca

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:
Beatriz Estefania Arambula Garza

Tutor
Dr. Arturo Orea Tejeda Facultad de Medicina

Co-tutora
Dra. Lilia Castillo Martínez Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador
Zubirán

Ciudad Universitaria, CD. México. Octubre, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DR. ARTURO OREA TEJEDA

Cargo: Coordinador del Servicio de Cardiología

Adscripción: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cossio Villegas” (INER)

Correo electrónico: oreatart@gmail.com

CO-TUTOR

Dra. Lilia Castillo Martínez

Cargo: Servicio de Nutriología Clínica

Adscripción: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ)

Correo electrónico: cam725@gmail.com

TESISTA

Beatriz Estefanía Arámbula Garza

Alumna del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias de Médicas, Odontológicas y de la Salud. Campo Epidemiología Clínica.

Correo electrónico: arambula_45@hotmail.com

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

Maestría en Epidemiología Clínica

Dra. Patricia Elena Clark Peralta

Coordinador del campo disciplinario Epidemiología Clínica

Unidad de Epidemiología Clínica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Tutor: Dr. Arturo Orea Tejeda

Coordinador del Servicio de Cardiología, Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias “Ismael Cossio Villegas” (INER)

Beatriz Estefania Arambula Garza

Tesista

AGRADECIMIENTOS

A mi compañero de vida Augusto por su comprensión.

A los Drs. Orea y Lilia por permitirme participar y siempre integrar en el equipo, así como por la entrega y paciencia que destinaron a este gran proyecto.

A mis padres por sus palabras de aliento.

A mi familia.

A todos los pacientes que participaron.

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción:	3
1. Insuficiencia Cardíaca	3
2. Fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca	4
3. Epidemiología de la Insuficiencia Cardíaca	6
3.1 Prevalencia de Morbilidades e Insuficiencia Cardíaca en México	7
4. Definición de Caquexia Cardíaca	8
4.1 Fisiopatología de la Caquexia cardíaca	10
4.2 Composición corporal evaluada por bioimpedancia eléctrica por análisis vectorial (BIVA)	11
5. Antecedentes	15
6. Planteamiento del problema	22
7. Justificación	23
8. Pregunta de investigación	23
9. Objetivo	23
9.1 Objetivos específicos	24
10. Hipótesis	24
11. Material y Métodos	24
a. Diseño de estudio	24
b. Universo	24
c. Unidad de muestreo	24
12. Criterios de selección	25
12.1 Inclusión	25
12.2 Exclusión	25
12.3 Eliminación	25
13. Tamaño de muestra	25
14. Definición operativa de variables	27
15. Procedimientos	33

16. Plan de Análisis estadístico	34
17. Aspectos Éticos	35
18. Recursos, Financiamiento y Factibilidad	35
19. Resultados	36
20. Discusión	43
21. Limitantes	49
22. Conclusiones	50
23. Bibliografía	51
24. Anexo I	60

Resumen

Introducción: La transición epidemiológica en los últimos diez años ha modificado los patrones de salud-enfermedad de manera importante, en donde destacan las enfermedades crónico degenerativas, de ellas las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en México y el mundo. Cada vez es más elevada la prevalencia de adultos con factores de riesgo como hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus 2, sobrepeso-obesidad, lo cuáles son potenciales contribuyentes para el desarrollo de insuficiencia cardiaca (IC),^{1, 2} Es frecuente que los pacientes no tengan síntomas, y cuando aparecen manifiestan falta de aire en reposo o ejercicio, edema, fatiga, etc. La IC es un síndrome de difícil diagnóstico clínico dado lo inespecífico de los síntomas y la amplia gama de su etiología, suele aparecer en etapas avanzadas de la vida,² recientemente se reportó una prevalencia del 16% de pacientes con insuficiencia cardiaca mixta y insuficiencia ventricular derecha (ICD),³ ésta última se asocia con alteraciones como congestión venosa visceral y malabsorción, y dentro de las complicaciones graves se encuentra la caquexia cardiaca (CC), la cual se ha estimado entre el 8-42%; misma que se caracteriza por pérdida de peso, desgaste de la masa muscular y edema, ambas constituyen un marcador pronóstico de alto riesgo para muerte.⁴ Por otro lado, recientemente la CC ha sido evaluada por métodos como impedancia bioeléctrica por análisis vectorial (BIVA) que a diferencia de otros métodos no asume un estado de hidratación y evalúa la masa celular corporal lo cual es importante en esta población.⁵ Actualmente existe poca evidencia que describa la relación de cada ventrículo, derecho y/o izquierdo con el desarrollo de CC, así como de su tratamiento.

Objetivo: Determinar la magnitud de la asociación de la insuficiencia cardiaca derecha e izquierda con la presencia de CC-BIVA en adultos del INCMNSZ.

Material y Métodos: Diseño de casos y controles anidado en una cohorte. Se determinó la proporción de sujetos con y sin CC-BIVA, el tipo de disfunción ventricular en la medición basal: izquierda con fracción de expulsión conservada (VIpEF), o reducida (VIrEF), si es $\geq 40\%$ ó $\leq 40\%$, respectivamente en el VI, y $\leq 35\%$

para la ICD. Se analizaron 433 sujetos, 216 diagnosticados con CC-BIVA y 217 controles. Se excluyeron sujetos con IC congénita, refractaria, cáncer, VIH, uso de drogas y aquellos con CC de etiología diferente a la IC.

Análisis estadístico: Se realizó de acuerdo a los objetivos planteados, para variables cualitativas se usó χ^2 y la razón de momios e intervalo de confianza al 95% para evaluar el riesgo de CC en sujetos con y sin IC derecha.

Resultados: El 53.81% fueron hombres, la mediana de edad fue de 66 años [55-75], el 49.88% tenía CC de los cuales el 68.89% tuvo edema ($p=0.01$). Un 58.77% tuvo VlpEF, 41.23% VlrEF y 41.08% ICD, sin encontrar relación estadísticamente significativa entre sujetos con y sin caquexia cardiaca. Las variables asociadas con caquexia cardiaca fueron: dislipidemia ($p=0.002$), fibrilación auricular ($p=0.006$), sarcopenia ($p=0.01$), fuerza muscular (dinamometría) ($p=0.01$) e IMC ($p=0.01$).

Conclusión: La caquexia cardiaca es una complicación frecuente de la IC, no se demostró relación con el tipo de disfunción ventricular aunque pareciera ser más frecuente en la VlpEF, la CC se asoció con la presencia de edema, fibrilación auricular y disminución de fuerza muscular.

Palabras clave: caquexia cardiaca, BIVA, Insuficiencia cardiaca izquierda y derecha.

INTRODUCCIÓN

1. Insuficiencia Cardíaca

Actualmente las guías de manejo de la insuficiencia cardíaca (IC) ACCF/AHA 2013 (Indicates American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) la definen como un síndrome clínico complejo en el cuál existe una anomalía en la función y/o estructura cardíaca que impiden que el corazón expulse sangre suficiente para cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos o sólo puede hacerlo inicialmente con presiones de llenado ventriculares muy elevadas ^{2, 6, 7} y se caracteriza por síntomas como falta de aire y/o fatiga tanto en reposo como durante el ejercicio, cansancio, edema de tobillos y signos como taquicardia, taquipnea, estertores pulmonares, derrame pleural, elevación de la presión yugular venosa, edema periférico, hepatomegalia y la evidencia objetiva de una alteración estructural o funcional del corazón en reposo, cardiomegalia, tercer ruido, soplos cardíacos, anomalías en el ecocardiograma y concentración elevada de péptidos natriuréticos ^{6, 7, 8}.

Existen diversas clasificaciones de la IC, el ACCF/AHA y la NYHA (New York Heart Association) utilizan la clasificación funcional para estratificar la presencia y gravedad de la IC. El ACCF/AHA hace hincapié en el desarrollo y progresión de la insuficiencia cardíaca, mientras la evaluación de la NYHA se centra en la capacidad de ejercicio y el estado sintomático de la enfermedad ⁶.

Cuadro 1. Clasificación de estadios y funcional de IC

Estadios de IC ACC/AHA		Clasificación funcional NYHA
A	Alto riesgo de IC pero sin alteraciones estructurales o síntomas.	Ninguno
B	Alteración estructural pero sin síntomas ni signos clínicos.	I Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa síntomas de IC.
C	Alteración estructural con síntomas previos o actuales de IC.	I Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa síntomas de IC. I Ligera limitación en la actividad física. Cómodo en reposo pero aparecen síntomas de IC con la actividad física. I Marcada limitación de la actividad física. I Cómodo en reposo pero síntomas de IC con actividad física menor a la ordinaria.
D	IC refractaria requiere intervenciones especializadas.	I No se puede llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas de IC, o síntomas de IC en reposo. V
Tomado de: ACCF indicates American College of Cardiology Foundation; AHA, American Heart Association; HF, heart failure; and NYHA, New York Heart Association.		

Otra clasificación de la IC es de acuerdo a la disfunción sistólica o diastólica,⁹ misma que es evaluada con algunos parámetros, como la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (VIFE) que se define como el volumen de expulsión dividido por el volumen diastólico final de la cámara ventricular, o bien, según la estructura cardiaca afectada en izquierda o derecha. Respecto a la IC con fracción de expulsión reducida (VlrFE) se define con una VIFE $\leq 40\%$; en estos pacientes es común la presencia de disfunción diastólica, mientras que la IC con fracción de expulsión preservada o conservada (VlpFE) se considera con una FEVI $\geq 40\%$, con una prevalencia aproximada de 50% de los pacientes. Sin embargo la mayoría de los pacientes con IC la disfunción ventricular es mixta, sistólica y diastólica.⁸

2. Fisiopatología de la Insuficiencia Cardiaca

En respuesta de una alteración del equilibrio de la función cardiaca adecuada se activan mecanismos compensatorios para que en el organismo inicialmente se puedan satisfacer las demandas periféricas y la adecuada función, permitiendo así un nuevo equilibrio, estos mecanismos incluyen el: 1) El mecanismo de Frank-Starling, el incremento de la precarga que contribuye a sostener el rendimiento cardiaco; 2) La remodelación ventricular que se inicia con el fin de mejorar el aumento del volumen y el espesor de la pared ventricular, pero también induce a cambios estructurales y funcionales que generan daño y 3) La activación de los

sistemas neurohormonales y del sistema renina-angiotensina-aldosterona que lleva a la producción y liberación de moléculas biológicamente activas como angiotensina-II, aldosterona, norepinefrina, endotelina, TNF- α y citocinas (IL-1, IL-6 e interferón- γ) que contribuyen no sólo en la sintomatología de la IC sino también en la progresión, participando en el daño a los órganos en el sistema cardiovascular. El TNF- α y las citocinas se han relacionado con efectos deletéreos sobre la disfunción ventricular progresiva, edema pulmonar, disminución del flujo sanguíneo al músculo esquelético, disfunción endotelial, apoptosis celular, anorexia y caquexia, porque participan sobre el proceso de catabolismo.^{10, 11} Estos mecanismos pueden resultar benéficos en etapas iniciales de la IC, pero la exposición prolongada torna en un círculo vicioso hacia la progresión de la IC.¹

Insuficiencia Cardíaca Derecha

Hasta hace poco el ventrículo derecho ha sido poco valorado, debido a la dificultad para estudiar con precisión su tamaño y función, dando mayor importancia e investigación y tratamiento de la patología sobre el ventrículo izquierdo.^{2, 13} El cual es diferente tanto en su origen como anatomía, función y capacidad de recuperación, el diagnóstico de la Insuficiencia cardíaca derecha (ICD) aún es limitado debido a la compleja medición de la morfología del ventrículo derecho (VD), sin embargo para ello, en la práctica clínica se utilizan parámetros del ecocardiograma bidimensional que incluye: diámetro diastólico del VD, presión sistólica de la arteria pulmonar (que considera hipertensión arterial pulmonar ≥ 25 mm Hg)^{2, 13, 14} y la fracción de expulsión del VD. Así se perfilan diversos escenarios: insuficiencia diastólica y/o sistólica del VI, insuficiencia diastólica o sistólica del VI más insuficiencia del VD y insuficiencia del VD ($\leq 35\%$) que de manera aislada, es menos frecuente².

Se ha documentado que la causa más común de ICD es secundaria a la IC izquierda, manifestándose un aumento en post-carga del VD por elevación de la presión en las venas pulmonares; la ICD con ICI normal es poco frecuente.

Cuando es insuficiente el VD aumenta la presión en la aurícula derecha produciendo congestión venosa retrograda y signos clínicos,¹⁵ como una inadecuada perfusión de riñones, retención de sal y agua, así como acumulación de fluidos en la circulación sistémica,⁸ y los síntomas principales son: la sobrecarga del sistema de retorno venoso, disminución del gasto cardiaco y las arritmias (fibrilación) auriculares o ventriculares, el edema² producido por el aumento de la presión venosa que además puede originar hepatomegalia y acumulación de líquido en diferentes cavidades, y pérdida de peso, está última relacionada con la disminución en la ingesta calórico-proteica, mala absorción de los nutrientes dado el edema de la membrana mucosa intestinal, lo que dificulta la absorción de vitaminas y minerales, y la presencia de inactividad física en los pacientes con IC lleva a la atrofia muscular, fatiga y disnea. Aquilani et al. describe en pacientes con caquexia cardiaca que llevan una dieta baja en micronutrientes pero presentan un incremento en el gasto energético,¹⁶ si estas características se prolongan con el tiempo se evoluciona a caquexia cardiaca, que implica: atrofia muscular severa, anorexia, cambios hematológicos, considerándose altamente predictiva para mortalidad.¹¹

En estudios recientes se han informado que la ICD se considera un factor pronóstico independiente para muerte en pacientes con IC moderada grave y avanzada,⁶ así como de mayor mortalidad comparado con la insuficiencia izquierda.^{17, 18}

3. Epidemiología de la Insuficiencia Cardiaca

En la población estadounidense el riesgo de desarrollar IC es 20% en ≥ 40 años de edad. Una incidencia >650 000 nuevos casos diagnosticados al año y, ésta incrementa con la edad de 20/1.000 personas entre 65-69 años a $>80/1.000$ individuos >85 años. Aproximadamente 5.1 millones de personas tienen IC con manifestaciones clínicas. Las tasas absolutas de mortalidad son de un 50% en los

primeros 5 años después del diagnóstico. La IC es diagnosticada en >1 millón de hospitalizaciones al año, con un alto riesgo de reingreso al mes de hasta el 25%.⁶

3.1 Prevalencia de Morbilidades e Insuficiencia Cardíaca en México

Para el 2012 ENSANUT reportó que entre los motivos más frecuentes de hospitalizaciones tanto en hombres como mujeres fue el infarto (31.5%), el cual es el factor de riesgo más común para disfunción sistólica e IC. Las prevalencias de morbilidades para IC en el grupo etario de 60 a 69 años para diabetes es 25.3%, la hipertensión 40.2%, la hipercolesterolemia 24.7%, y la prevalencia de obesidad y sobrepeso en sujetos mayores de 20 años se encontró en los hombres en 69.4% y en mujeres 73%.¹⁹ Por lo que el desarrollo de IC y insuficiencia ventricular tiene una etiología multifactorial, con diversos factores de riesgo que presentan una gran variación entre género y en diversos grupos de edad, entre los más reportados son hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, obesidad, hipercolesterolemia, tabaquismo, consumo alcohol, las valvulopatías, la cardiopatía isquémica en donde destaca el infarto al miocardio y la hipertrofia ventricular izquierda.²⁰

En los países desarrollados la causa más común de IC es la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial asociadas hasta en un 75% en México, un estudio multicéntrico de IC encontró la presencia de hipertensión en el 54.8% y cardiopatía isquémica confirmada en 42.5%, otro estudio realizado en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán reportó los factores de riesgo asociados con disfunción diastólica (30%) en donde figuran principalmente la hipertensión arterial (81.1%), historia de infarto miocárdico (22.6%), edad >70 años, ronquido (69.8%) y obesidad (62.3%), mientras que para la disfunción sistólica (15%) fueron: edad >70 años, antecedente de infarto miocárdico (40.7%), historia de colocación de marcapasos y/o cirugía de corazón (25.9%), tabaquismo (29.6%) y género masculino (67.9%),²⁰ y la prevalencia de las combinaciones de los principales factores de riesgo de IC

como obesidad (30.1%), diabetes mellitus (23.3%), hipercolesterolemia (9.8%), hipertensión (35.4%) y el infarto miocárdico (2.3%).²¹

La alta prevalencia de morbilidades asociadas y el desarrollo de IC cada vez es más frecuente, esto denota un problema socioeconómico y de gran impacto en el mundo. Se estima que la mitad de los pacientes con IC tienen una fracción de expulsión conservada, lo cual ha condicionado un aumento en la morbi-mortalidad debido a la falta de terapias efectivas aunadas a las comorbilidades.²²

Conforme progresa la enfermedad IC es común el desarrollo de emaciación corporal que afecta entre el 10 y 15%,^{10,23} hasta un 50% de pacientes con IC congestiva. Entre las complicaciones graves que tienen un impacto importante en la mortalidad está el desarrollo de caquexia cardiaca, se ha reportado una mortalidad del 18%, 29% y 50% a los 3, 6 y 18 meses, respectivamente, comparado con un 17% si no se tienen caquexia cardiaca.²⁴ La caquexia se puede desarrollar en diferentes escenarios clínicos, con particularidades según la entidad nosológica: cáncer, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva, trastornos reumáticos, relacionada con SIDA, o sarcopenia.²³ La caquexia cardiaca es un diagnóstico más complicado de establecer debido a los cambios en la definición.²⁵

4. Definición de Caquexia Cardiaca

Debido a que la caquexia cardiaca es multifactorial aún no están bien establecidos los mecanismos que participan para su desarrollo. Recientemente el Consenso de Caquexia en Washington, DC. se propuso definirla como un: “Síndrome metabólico complejo asociado con la enfermedad subyacente”, se caracterizada por la pérdida de músculo con o sin pérdida de la masa grasa; la pérdida de peso en adultos es una característica clínica destacada (corregido por retención de líquidos), asociándose con anorexia, inflamación, resistencia a la insulina e incremento en la degradación de proteínas musculares. Tomando en cuenta los

siguientes criterios: enfermedad subyacente con la pérdida de peso no intencional y no por reducción de edema, de al menos 6% en 6 meses,^{26, 27} índice de masa corporal (IMC) <20 kg/m², y al menos 3 de los siguientes criterios: disminución de fuerza muscular, fatiga, anorexia, bajo índice de masa libre de grasa, pruebas bioquímicas anormales como: aumento de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, IL-6), anemia (hemoglobina <12 g/dL), albumina sérica disminuida (<3.2 g/dL).²⁷

Entre las definiciones cabe tomar en cuenta el tipo de método por el que se evalúa la pérdida de peso o composición corporal, entre los métodos más recientes utilizados es el bioimpedancia eléctrica por análisis vectorial (BIVA), en donde Castillo define al sujeto con caquexia cardiaca cuando se posiciona en el cuadrante inferior derecho (cuadrante 4), y se localiza en el percentil 3 o 4.^{28, 29}

La caquexia cardiaca es un síndrome metabólico complejo asociado a la enfermedad subyacente, en este caso la IC y se caracteriza por un estado catabólico, pérdida de peso involuntaria, y de masa muscular, con o sin pérdida de masa grasa⁵ asociándose a un mal pronóstico, independientemente de la gravedad de la enfermedad, la edad, la capacidad de ejercicio, y la fracción de expulsión ventricular izquierda^{30, 31, 32, 33, 34.}

Los pacientes con caquexia cardiaca sufren de pérdida generalizada y temprana del tejido magro afectando todos los compartimientos de los tejidos, graso y óseo, por lo que se,³⁵ favorece la debilidad y fatiga temprana, debido tanto a la reducción, como el deterioro en la calidad de la masa muscular esquelética.^{30, 32, 34}

La caquexia suele coincidir con síntomas graves de disnea, debilidad y una pobre calidad de vida.⁷ Cursan con síntomas gastrointestinales y un metabolismo alterado, identificándose una ingesta insuficiente de alimentos, disminución de la absorción intestinal, congestión intestinal y mecanismos inflamatorios importantes, todos estos comunes en pacientes con IC.³⁶

Se han reportado prevalencias amplias que van del 8 hasta el 42% ^{25, 37}. Un estudio en 2011 de Christensen reportó una prevalencia de 10.5% de pacientes con caquexia cardiaca ³⁸, L. Castillo-Martínez et al reportaron una incidencia de 37.8% ⁵, y en otro estudio de 6 meses de seguimiento de 73 sujetos con insuficiencia sistólica la frecuencia de caquexia cardiaca fue 19%. ³³

4.1 Fisiopatología de la Caquexia Cardiaca

Desde hace siglos se ha descrito la caquexia cardiaca, pero sus mecanismos no se conocen de manera clara, ^{5, 36} por lo que se han propuesto diversos mecanismos de acción, entre los más aceptados para describir la fisiopatología de la caquexia cardiaca están: factores nutricionales, alteraciones neurohormonales, inmunitarias e inflamatorias y del tracto gastrointestinal las cuales pueden desempeñar un papel crucial para el desarrollo de caquexia; ^{30, 32, 33, 34, 36, 39, 40} se ha descrito que en estos pacientes la utilización de sustrato es inadecuada, sufren un desajuste del balance energético y ^{33, 40} se ha documentado que mantienen niveles plasmáticos elevados de adrenalina, noradrenalina, cortisol, renina, angiotensina II, aldosterona, ^{30, 36, 39} así como de grelina, ^{41, 4} también la producción de citocinas inflamatorias es elevada, tales como: IL-6, IL-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), ^{30, 39} éstas pueden ser activadas tras la presencia de endotoxinas circulantes, contribuyendo a una serie de eventos como malabsorción intestinal y secreción de nutrientes por diferentes vías, dificultan el mantener la masa muscular y que ha tomado recientemente importancia en la activación de la vía ubiquinina-ligasa que induce atrofia muscular. ³²

Mientras que la asociación de caquexia cardiaca con ICD no se ha estudiado ampliamente a excepción de algunos estudios prometedores, Melenovsky et al., menciona que la disfunción del VD contribuye a la disminución del gasto cardiaco activándose la respuesta neurohormonal y los efectos pro catabólicos, mayor cortisol, menor gasto cardiaco e incremento del péptido natriurético tipo B, este

último, un fuerte predictor para caquexia y, que entre sus mecanismos es un estimulante de lipólisis e indirectamente inducir la secreción de adiponectina que promueve la utilización de sustratos, pérdida de peso y tal vez hasta mortalidad por IC, ^{7, 40} diferente en los pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad leve, incluso que en la mayoría de las enfermedades malignas. ³⁶

De manera general los pacientes que padecen IC grave sufren de una importante retención de líquidos debido a hipoalbuminemia, lo que favorece el incremento o mantenimiento del peso a pesar del desgaste corporal, por lo que es importante evaluar la composición corporal ⁵.

4.2 Composición Corporal Evaluada con Bioimpedancia Eléctrica por Análisis Vectorial (BIVA)

La composición corporal es imprescindible, debido a su implicación biológica, para la cuantificación de los compartimentos corporales como es el tejido magro, el graso, el agua corporal total, lo cual nos permite conocer el estado de salud-enfermedad; ⁴² mientras que por otra parte hace factible conocer el estado de nutrición y monitorización en pacientes con desnutrición aguda o crónica. ²⁸ La BIVA, un método no invasivo, eficaz y de uso simple, ²⁹ que determina la composición corporal a través de vectores de impedancia que se grafican y son derivados de la resistencia-reactancia (R/X_c) y normalizada a la altura del sujeto ⁵ (Figura 1). La resistencia (R) es la oposición de un fluido a una corriente alterna y la reactancia (X_c) la fuerza que se pone al paso de una corriente a causa de un conductor y los parámetros de mayor relevancia clínica son el ángulo de fase (AF) y la masa celular (MC). ^{42, 28}

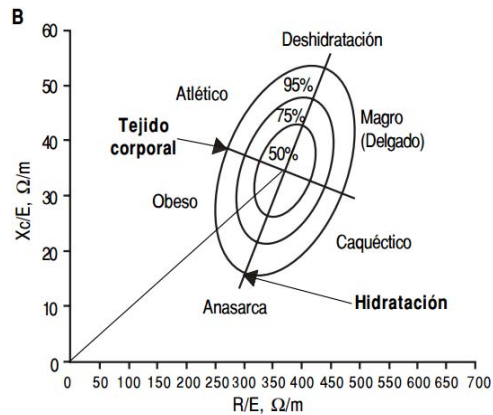


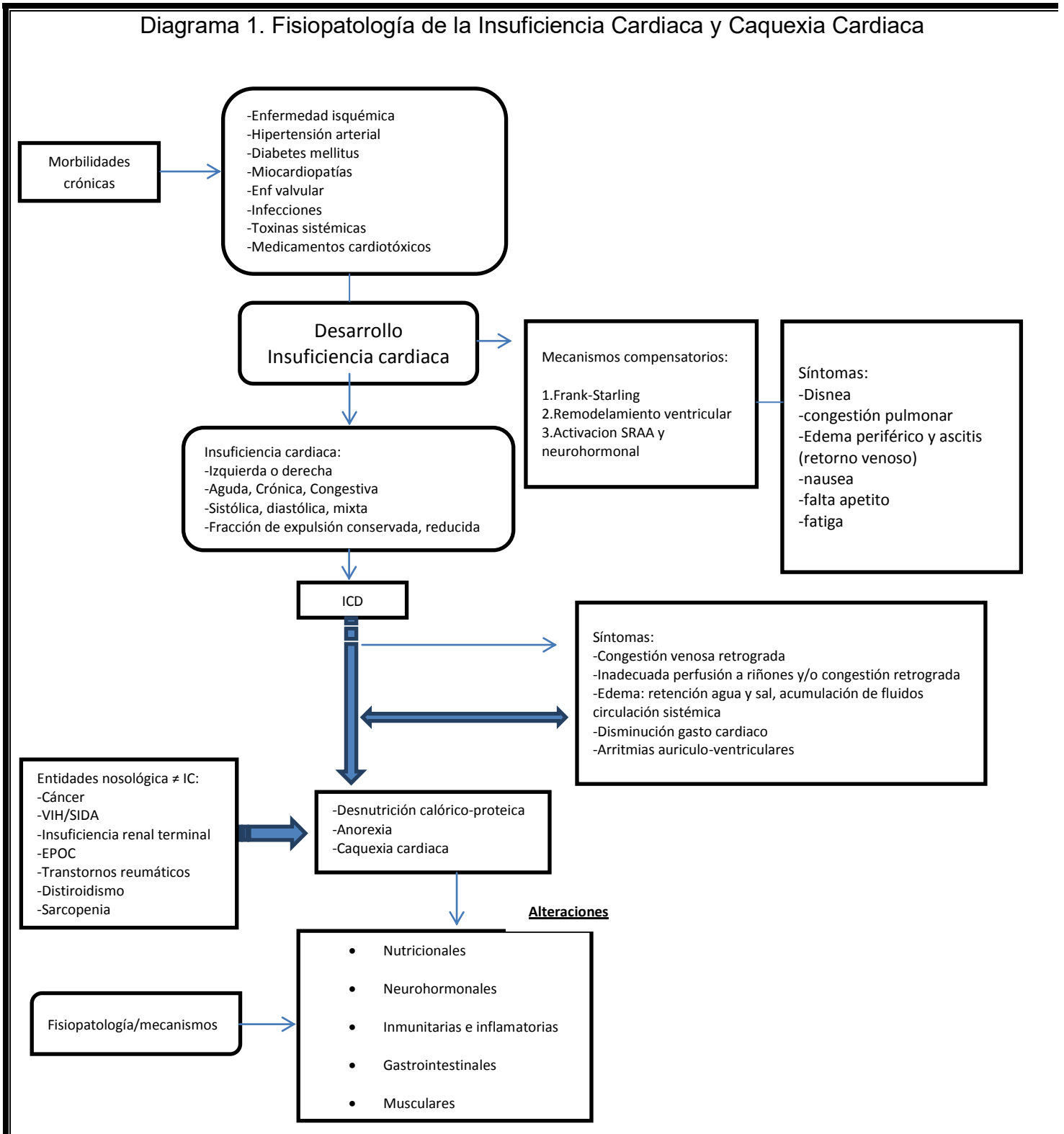
Figura 1. Interpretación cualitativa de la composición corporal a partir de los vectores de impedancia. Tomado de: Espinosa-Cuevas MA, et al. Vectores de impedancia en población mexicana. Rev Invest Clin 2007; 59 (1): 15-24.

Valores elevados de reactancia y ángulo de fase sugieren que se encuentra intacta e integra la estructura de la membrana celular y hay una importante masa celular en el cuerpo, la BIVA puede detectar los cambios en la hidratación tisular identificando variaciones menores de 500 ml.^{42, 28} prediciendo el agua corporal total;⁴² cuando hay variaciones de los líquidos corporales la integridad de la membrana se ve afectada y se manifiesta con la declinación de X_c y el ángulo de fase, este último estado es frecuente en sujetos que padecen IC,⁴³ en quienes se altera su composición corporal porque, por una parte, mientras el corazón no puede expulsar suficiente sangre oxigenada al organismo, desarrolla un estado congestivo retrogrado, como en pulmones, para el caso del VI y en hígado, tracto gastrointestinal, brazos y piernas para el VD.⁴⁴ debido a esto la evaluación del peso corporal tiene una escasa validez como parámetro nutricional en los pacientes con IC, por la frecuencia con que presentan cambios del volumen extracelular e amplias variaciones en la retención hidrosalina y la presencia de signos clínicos como la malnutrición,³² por lo que el aumento de peso de 1-2 días puede ser signo de retención de líquidos. La acumulación de líquido o hiperhidratación es definida como edema aparente cuando está asociada a un incremento de peso de 4-5 kg, esto corresponde a un expansión de los volúmenes de fluidos del 30% (edema aparente), y es factor pronóstico en la progresión de

insuficiencia cardiaca congestiva sin embargo, pequeñas cantidades de has 500 ml, dependiendo de su localización, no son clínicamente aparentes. ⁴⁴

La deshidratación extrema no siempre es distinguida de la caquexia sin edema. ^{28,}
⁴⁵ El ángulo de fase es un indicador del estado de desnutrición ^{46, 47} y una disminución sugiere muerte celular o disminución de la integridad de la membrana celular, mientras que un ángulo de fase elevado refleja membranas celulares intactas ⁴⁶.

Diagrama 1. Fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca y Caquexia Cardíaca



5. ANTECEDENTES

Melenovsky en un estudio cohorte prospectivo de 540 días, estudio a 408 sujetos con insuficiencia cardíaca, para analizar las relaciones no estudiadas previamente entre la función del ventrículo derecho, la composición corporal sobre el pronóstico de pacientes con IC, así como presencia de eventos adversos (muerte, trasplante o utilización de dispositivo); encontró 51% con ICD asociándola con menor IMC, menor índice de masa grasa y mayor probabilidad de caquexia (19%). El 37% mostro eventos adversos, y el riesgo fue mayor en sujetos con ICD [HR 3.09 (2.18-4.45)] y en caquéticos [HR 2.90 (2.00-4.12)], concluyendo que los sujetos caquéticos muestran mayor dilatación y disfunción VD, mientras que la prevalencia de insuficiencia tricúspide, hipertensión pulmonar y presiones auriculares derechas fueron similares a los no caquéticos.⁴⁰

Por lo que de este estudio se sugiere que los pacientes con insuficiencia derecha tenían síntomas de IC más severos, menor presión arterial sistémica y gasto cardíaco, mayor insuficiencia tricúspide y mayor carga de presión por VD, estos pacientes eran más delgados, tenían una pérdida de peso más pronunciada, menor masa grasa corporal comparado con los de VD conservado. El cambio de peso y composición corporal se correlacionó de manera inversa y significativa con la función VD comparado con el VI, proponiendo que los vínculos causales de insuficiencia derecha y caquexia pueden ser bidireccionales, es decir la citocinas y metabolitos liberados durante el desgaste pueden influir negativamente en el rendimiento cardíaco, el TNF- α esta elevado en la caquexia y tiene potentes efectos inotrópicos negativos, correlacionando con insuficiencia derecha pero no con izquierda en pacientes con IC biventricular.⁴⁰ La disfunción VD se asocia con una peor evolución de la IC⁴⁸ independientemente del grado de hipertensión pulmonar.⁴⁹

La asociación entre insuficiencia derecha y caquexia cardíaca no ha recibido la atención suficiente debido a que en estudios anteriores la función del VD en IC no

se han informado datos antropométricos o que en los estudios con caquexia cardiaca no se revelan datos que detallen la función del VD.⁴⁰

Estudios previos determinaron factores asociados de la caquexia por IC sin encontrar relación del deterioro del VI, pero no se examinó la relación con el VD.

47, 50, 51

Ajayi AA et al. mediante un diseño de casos y controles para identificar predictores clínicos y bioquímicos de caquexia en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica congestiva, estudió a 30 sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) con una media de 56 años de edad, 16 sujetos con hipertensión esencial y 10 voluntarios sanos pareados por sexo y edad. Los pacientes con ICC mostraron tendencia a un IMC más bajo 21 Vs 23 en los pacientes sanos [IC 95% -0.54 a 5.4], circunferencia del brazo medio-superior de 24 cm (IC) Vs 27 (sanos) [$p<0.02$; IC 95% 1,18 a 4.82], la suma de los 4 pliegues 68 mm (sanos) Vs 35.6 (IC) [$p<0.001$; IC95% 22.7 a 41.3]. Los pacientes con HTA esencial diferían ($p<0.01$) en todos los parámetros anteriores con los de IC, pero no fueron diferentes a los sanos. Entre aquellos con IC: Insuficiencia tricúspide (IT) n=12 tuvieron un perfil clínico, bioquímico y caquético Vs sin IT n=18, NYHA 3.5 (IT) Vs 2.7 ($p<0.01$); Fracción de expulsión 34 Vs 43%, sin diferencia estadística; Hepatomegalia 159 Vs 135 mm ($p<0.05$); Hipoalbuminemia severa 24.5 Vs 28.5 g/l ($p<0.05$); hiponatremia 128 Vs 135 mmol/l ($p<0.05$). Concluyendo que la disminución significativa de masa muscular y grasa es frecuente en la ICC, la regurgitación tricuspídea puede acentuar y acelerar el riesgo de caquexia cardiaca misma en la cual las alteraciones proinflamatorias favorecen la utilización de proteínas, aunado a esto la presencia de enteropatía provoca una importante disminución o pérdida de proteínas⁵².

Castillo-Martínez L. et al. en una cohorte, exploró sí el estado caquético evaluado por bioimpedancia vectorial (BIVA) proporcionaba información pronostica adicional sobre la mortalidad, se evaluaron datos clínicos, antropométricos y bioquímicos, durante el seguimiento 196 pacientes (38%) desarrollaron caquexia evaluados con

BIVA, tuvieron: menor fracción de expulsión, disminución de fuerza muscular, hipoalbuminemia, colesterol total y triglicéridos, un IMC <20, anemia, anorexia, NYHA clase III/IV y edema, elevada creatinina, el índice de impedancia fue mayor en el grupo de caquéticos, a los 29±11 meses fallecieron 39 (19.9%) BIVA-caquexia Vs 38 (11.7%) BIVA-sin caquexia ⁵.

Castillo-Martínez L. et al. describieron la frecuencia de caquexia cardiaca en 73 pacientes mexicanos de acuerdo a parámetros predictores antropométricos y con BIVA, asociándose con la actividad física y no con la ingesta de macronutrientes y calorías; encontró que después de un seguimiento de 6 meses 14 (19.9%) pacientes desarrollaron caquexia cardiaca, manifestado una disminución significativa más baja de actividad física en comparación con el grupo no caquético. ³³

Christensen HM. et al., con el objetivo de reevaluar la prevalencia de caquexia en una clínica ambulatoria de ICC por 12 meses, caracterizó a la población con ICC con y sin caquexia midiendo la composición corporal con DEXA e indicadores bioquímicos. De los sujetos con ICC (VIEF<45%), n=19 presentaban caquexia cardiaca (CC) y sin CC n=19, comparándose con n=19 controles con infarto previo miocardio y una VIEF >45% pareando por edad, sexo y función renal. Encontró una prevalencia de caquexia cardiaca del 10.5%, en los sujetos con caquexia comparados con los que no tenían caquexia y los controles, manifestaron datos de grasa abdominal de 27.4% ± 10 Vs 37.5 ± 10.6 y 40.6 ± 8 (controles) ($p<0.001$). El nivel de NT-proBNP se correlacionó inversamente con la grasa abdominal en el análisis multivariado [β -0.28, $p=0.018$], ³⁸ los sujetos con caquexia tenían una media de IMC menor ($p<0.001$), menor masa magra en total ($p<0.001$) y una menor masa androide ($p<0.002$), sin diferencia entre la masa libre de grasa, pero durante el seguimiento el peso corporal no se vio alterado en pacientes con caquexia (diferencia de medias 0.8 kg, $p=0.15$), sin embargo la masa libre de grasa disminuyó de 71.4% a 69.7% ($p=0.007$) y aumentaron en masa grasa 1.8% ($p<0.005$) 1.4 kg, ⁵³ concluyendo que las alteraciones corporales por caquexia

consisten en la disminución de masa grasa abdominal y correlaciona de manera inversa con NT-proBNP sugiriéndose un proceso de lipólisis abdominal.³⁸

A pesar de los diversos mecanismos de transición hacia caquexia descritos, aún es necesario estudiar esta relación,³⁶ por lo que una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la caquexia cardiaca daría lugar a eficaces estrategias terapéuticas en el futuro.^{30, 39}

Tabla de Evidencia

Autor, revista, año	Diseño	Población características	Objetivo Hipótesis	Resultados
V. Melenovsky J Am Coll Cardiol. 2013	Cohorte Prospectiva Seguimiento : 873 días	n= 408 hospitalizados en unidad de cuidados no-intensivos IC crónica sistólica (>6 meses; VIEF <50%) Exclusión: IC descompensada, inestable, reversible (cirugía de válvula, revascularización, taquicardia por cardiopatía) Cáncer activo, Infección crónica, Pérdida intencional de peso Rechazaron participar Edema antecedente	Analizar las relaciones no estudiadas previamente entre la función del ventrículo derecho (ecocardiografía- hemodinámica) y la composición corporal (espesor pliegue cutáneo, DEXA) La insuficiencia del ventrículo derecho está asociada con pérdida de peso, anormal composición corporal y peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), así como eventos adversos (muerte, trasplante o dispositivo)	Sujetos con disfunción del ventrículo derecho (51%), menor: IMC, índice de masa grasa y mayor probabilidad de caquexia (19%). 37% eventos adversos, riesgo mayor en sujetos con ICD [HR 3.09 (2.18-4.45) y caquéticos [HR 2.90 (2.00-4.12). Los sujetos caquéticos muestran mayor dilatación y disfunción VD, mientras que la prevalencia de insuficiencia tricúspide, hipertensión pulmonar y presiones auriculares derechas fueron similares a los no caquéticos. Limitante: Sesgo de referencia, no abordar causalidad. La definición de caquexia cambia y Pérdida de líquido secundaria a los diuréticos
Ajayi AA. Int J Cardiol 1999	Casos y controles Seguimiento : 24±7 meses	n=30 insuficiencia cardíaca crónica congestiva NYHA: III/IV 56±13 años n=16 hipertensión esencial n=10 voluntarios sanos pacientes ambulatorios	Identificar los predictores clínicos-bioquímicos correlacionados a la caquexia y cuantificar la magnitud del desgaste	IMC 21 (IC) Vs 23 (sanos) [IC 95% -0.54 a 5.4] Entre los IC: Insuficiencia tricúspide (IT) n=12 presentaron un perfil clínico, bioquímico y caquético Vs sin IT n=18 Valores (NYHA): 3.5 (IT) Vs 2.7 (p<0.01); Fracción de eyección 34 Vs 43% no signif; Hepatomegalia 159 Vs 135 mm (p<0.05); Hipoalbuminemia más severa 24.5 Vs 28.5 g/l (p<0.05); hiponatremia 128 Vs 135 mmol/l (p<0.05)

Autor, revista, año	Diseño	Población características	Objetivo Hipótesis	Resultados
<p>Pareamiento: edad, género, nivel socioeconómico</p> <p>Etiología IC: HTA, cardiomiopatía, reumática</p> <p>Exclusión: Tuberculosis, tos crónica Cor pulmonar, Malnutrición, malabsorción, tirotoxicosis, DM, IRC</p>				
Castillo-Martínez L. Nutrition. 2012 Sep;28(9):886-91	Cohorte Seguimiento : 29±11 meses	Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable n=519 x=62.5 años Hombres=286	Explorar si el estado caquético evaluado por bioimpedancia vectorial proporciona información pronóstica adicional sobre la mortalidad, evaluación datos clínicos, antropométricos y bioquímicos.	<p>Caquexia-BIVA n=196 (38%) presentaron: menor fracción de eyección, fuerza de prensión, hipoalbuminemia, colesterol total y triglicéridos, IMC <20, anemia, anorexia, NYHA III/IV y edema, elevada creatinina, índice de impedancia fue mayor en el grupo de caquéticos.</p> <p>Fallecieron: 39(19.9%; BIVA-caquexia) Vs 38(11.7%; BIVA-sin caquexia) [<i>p</i><0.0001]</p>
Colín-Ramírez E. Nutrition. 2012 Sep;28(9):901-5	Retrospectivo	Pacientes con insuficiencia cardíaca n=389	Evaluar el valor pronóstico del ángulo de fase bioeléctrica (PA) en pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de otros parámetros de mal pronóstico.	<p>Los pacientes por debajo del cuartil más bajo de PA (<4.2°) disminuyeron: IMC, fuerza de prensión, hemoglobina, mayor pacientes clase NYHA III e Insuficiencia renal.</p> <p>En análisis de Kaplan-Meier mejor supervivencia en grupo con un PA por encima del cuartil más alto (≥5.7°), y una disminución de supervivencia en PA reducido.</p> <p>Análisis de Cox un PA <4.2 predictor independiente de mortalidad [RR 3.08 (1.06-8.99)] Vs PA ≥5.7°</p>

Autor, revista, año	Diseño	Población características	Objetivo Hipótesis	Resultados
Christensen HM. Endocrine. 2013 Jun;43(3):6 26-34.	Casos- controles Seguimiento : 12 meses	Pacientes con ICC (VIEF <45%) Caquexia cardiaca (CC) n=19 sin CC n=19 Controles con infarto previo miocardio y VIEF >45% n=19 Emparejados por edad, sexo y función renal	Reevaluar la prevalencia de caquexia en una clínica ambulatoria de ICC, para caracterizar a la población con ICC con y sin caquexia respecto a la composición corporal (DEXA) e indicadores bioquímicos	Prevalencia de caquexia 10.5% La grasa abdominal: 27.4% ± 10 (CC) Vs 37.5 ± 10.6 (sin CC) y 40.6 ± 8 (controles) [<i>p</i> <0.001]. Nivel de NT-proBNP se correlaciona inversamente con la grasa abdominal en análisis multivariado [β -0.28, <i>p</i> <0.018]. Nivel de miostatina reducidos en CC Vs controles [<i>p</i> =0.013] La CC en IC estable es menor de lo previsto de acuerdo a las directrices (8-42%)

6. Planteamiento del Problema

Actualmente tanto el envejecimiento de la población y una mayor prevalencia de morbilidades crónicas así como la sobrevida a cardiopatías han contribuido al aumento en la incidencia de insuficiencia cardiaca crónica, en donde la progresión y presencia de síntomas favorecen la activación de mecanismos para el desarrollo de caquexia cardiaca, que es considerada un proceso latente hasta que resulta clínicamente aparente, caracterizado por desgaste en donde intervienen factores de proteólisis y lipólisis, sin embargo, actualmente no se han descrito claramente los mecanismos como la asociación con el tipo de insuficiencia cardiaca izquierda o derecha, posiblemente debido a dificultad para diagnosticar esta última, la cual se considera uno de los factores predictores de alta mortalidad, aunado el desarrollo de caquexia cardiaca y su asociación a una peor calidad de vida, por lo que estudiar la relación nos ayudaría a identificar otros factores pronósticos asociados a la caquexia cardiaca y tratar oportunamente estos pacientes.

La evidencia disponible de estudios que describen la relación de insuficiencia cardiaca derecha con el desarrollo de caquexia cardiaca son escasos, mientras también se pretendió determinar los factores asociados a caquexia cardiaca, pese a las limitantes en sus diseños para probar la hipótesis, sin embargo, existe evidencia prometedora de la asociación de la disfunción ventricular derecha y el desarrollo de caquexia cardiaca debido a la frecuencia en que se observó. Se cree que en la disfunción ventricular derecha el desarrollo de la congestión retrógrada en la vía digestiva y hepática, favorece tempranamente el desarrollo de caquexia cardiaca.

7. Justificación

Con la evidencia disponible aún no son concluyentes los resultados acerca de la relación con el tipo de IC, así como de los factores asociados para el desarrollo de caquexia cardiaca, por lo que este fue el propósito del presente estudio.

Por otra parte, el uso de diversos métodos para diagnosticar la caquexia cardiaca como es el IMC, DEXA, etc., los cuales tienen limitaciones puesto que no consideran el estado de hidratación cambiante, lo que puede condicionar falsas estimaciones en los resultados ya que los pacientes con ICC, por definición, tienen amplias variaciones de sus líquidos corporales, por ello en este estudio se pretendió evaluar de manera precisa mediante BIVA la caquexia cardiaca y de esta manera establecer la magnitud de la asociación con IC.

8. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la magnitud de la asociación de la insuficiencia cardiaca derecha comparada con la izquierda para el desarrollo de caquexia cardiaca diagnosticada con BIVA en pacientes adultos de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

9. Objetivo

Determinar la magnitud en la asociación de insuficiencia cardiaca derecha e izquierda con el desarrollo de caquexia cardiaca diagnosticada con BIVA en pacientes adultos de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

9.1 Objetivos Específicos

- Determinar la proporción de sujetos con caquexia cardiaca-BIVA incidentes y sujetos sin caquexia en la Cohorte de estudio
- Comparar las características sociodemográficas en los sujetos con caquexia cardiaca-BIVA y sin caquexia cardiaca-BIVA
- Establecer la proporción de pacientes con insuficiencia cardiaca izquierda, derecha y mixta en sujetos con caquexia cardiaca-BIVA y sin caquexia cardiaca-BIVA
- Describir el estado de hidratación en los sujetos con y sin caquexia cardiaca
- Estimar la fuerza de asociación entre los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha y caquexia cardiaca-BIVA.

10. Hipótesis

La magnitud en la asociación de la insuficiencia cardiaca derecha comparada con la izquierda para el desarrollo de caquexia cardiaca diagnosticada con BIVA en adultos de la CLIC del INCMNSZ es mayor del 10%

11. Material y Métodos

- a. **Diseño de Estudio:** Casos y Controles anidado en una cohorte
- b. **Lugar y tiempo:** Pacientes de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Periodo 2002-2014, seguimiento de 1 año
- c. **Unidad de muestreo:** Expedientes clínicos y base de datos de la Cohorte, de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca

12. Criterios de Selección

12.1 Inclusión

Insuficiencia cardíaca crónica estable demostrada por ecocardiograma de reposo y/o ventriculografía radioisotópica de equilibrio (MUGA), en reposo y/o esfuerzo
-sin hospitalización en 3 meses previos

Ambos sexos

Casos: Caquexia cardíaca diagnosticada mediante BIVA

Controles: Sin diagnóstico de caquexia cardíaca

12.2 Exclusión

Insuficiencia cardíaca inestable, refractaria o congénita

Insuficiencia renal terminal

Insuficiencia cardíaca secundaria a quimioterapia, neoplasia activa, VIH/SIDA

Caquexia por etiología reumática, VIH/SIDA, cáncer, EPOC, IRT, sarcopenia.

Tuberculosis, trastornos inmunológicos y tóxicos (quimioterapia-drogas)

12.3 Eliminación

No cuenten con medición BIVA

No cuenten con medición de ecocardiograma

13. Tamaño de Muestra

Se utilizó la fórmula para estudio de casos y controles con relación 1:1, de Schlesselman.⁵⁴

Para determinar una mayor frecuencia de caquexia cardíaca >10% en aquellos con insuficiencia ventricular derecha comparados con aquellos de insuficiencia izquierda, por lo que se estableció un nivel de significancia del 5% ($\alpha = 0.05$) para una prueba de hipótesis a 2 colas con una potencia estadística del 10% ($1-\beta = 0.10$)

Tomando como referencia el estudio de Melenovsky et al.⁴⁰ "Relationship between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure", en donde evaluó la relación entre la insuficiencia ventricular derecha y la composición corporal midiendo caquexia cardíaca.

$$n = \frac{[Z\alpha\sqrt{2\hat{p}\hat{q}} + Z\beta\sqrt{p_1q_1 + p_0q_0}]^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

R: 1.90²⁵

$$Z\alpha: 1.96 \quad n = \left[1.96\sqrt{2(0.61)(0.39)} + 1.28\sqrt{((0.71)(0.29) + (0.51)(0.49))} \right]^2 \div (0.71 - 0.51)^2$$

Zβ: 1.28

$$n = [1.96 * 0.6897 + 1.28 * 0.6751]^2 \div 0.04$$

\hat{p} : 0.61 \hat{q} : 0.39

$$n = 4.8841 \div 0.04: \mathbf{122}$$

p₁: 0.71 q₁: 0.29

$$n \text{ total} = \mathbf{244}$$

p₀: 0.51 q₀: 0.49

De acuerdo a la hipótesis planteada, para encontrar un cambio de mayor proporción de sujetos con caquexia y presencia de insuficiencia ventricular derecha, se estima por cada grupo 122 sujetos, tomando en cuenta la relación de caso:control a 1:1, se decide estudiar un total de 244 sujetos.

14. Definición Operativa de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Nivel de medición	Análisis estadístico
Tipo Insuficiencia cardiaca	Síndrome clínico complejo resultante del deterioro estructural o funcional durante el llenado o expulsión de sangre ventricular derecha, izquierda o mixta	Diagnóstico realizado por Ecocardiograma de reposo y/o MUGA con fracción de expulsión preservada: $\geq 40\%$, ó reducida $\leq 40\%$, y insuficiencia derecha $\leq 35\%$; Todos los tipos de combinación de ésta, se denominó mixta	Independiente Cualitativa nominal	1=insuficiencia cardiaca conservada 2=insuficiencia cardiaca reducida 3=insuficiencia cardiaca derecha	(%)
Caquexia cardiaca-BIVA	Síndrome metabólico complejo asociado con la enfermedad subyacente, caracterizada por la pérdida de la masa musculoesquelética, con o sin pérdida de masa grasa	Uso de equipo multifrecuencia (BodyStat QuadScan 4000; BodyStat Ltd., Isle of Man, UK) Determinado mediante gráficos adecuados (resistencia/altura; reactancia/altura) para hombre/mujer, diagnosticando caquexia en migración del vector en dirección del eje menor de las elipses fuera del percentil 95% en el 4 cuadrante	Dependiente Cualitativa nominal	1=presente 0=ausente	(%)
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo	Edad registrada en expediente del paciente	cuantitativa continua	Años	Media y D.E
Sexo	Sujeto masculino o femenino	Género registrado en expediente del paciente	Cualitativa nominal	0=Femenino 1=Masculino	(%)
Covariables Morbilidades					
Hipertensión	Presión sistólica o diastólica persistentemente alta	Diagnóstico con base a las lecturas de presión arterial con un esfigmomanómetro estableciéndose como hipertenso $>140/90$ mm Hg	Cualitativa nominal	1= presente 0= ausente	(%)

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Nivel de medición	Análisis estadístico
Dislipidemia	Anormalidades en los niveles séricos de lípidos	Alteración en colesterol, total (>200 mg/dL), triglicéridos altos (>150 mg/dL), bajo colesterol HDL (hombres: <40 mg/dL; y mujeres <50 mg/dL) y alto LDL (>100 mg/dL), realizado mediante pruebas de laboratorio y diagnóstico registrado en expediente	Cualitativa	1=presente 0=ausente	(%)
Diabetes Mellitus	Concentraciones elevadas de glucosa en sangre, debido a la deficiencia parcial en la producción o acción de la insulina	Glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL con diagnóstico establecido y registrado en expediente	Cualitativa nominal	1= presente 0= ausente	(%)
Enfermedad Renal Crónica	Anormalidad estructural o funcional con o sin descenso de la tasa de filtración glomerular, o como la presencia de daño renal, con una duración igual o mayor a 3 meses	Diagnóstico establecido de acuerdo a la (National Kidney foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) tasa de filtración glomerular a < 60 ml/min/1.73m ²	Cualitativa nominal	1=presente 0=ausente	(%)
Insuficiencia Hepática Crónica	Insuficiencia hepática caracterizada por un proceso difuso de fibrosis y la conversión de la arquitectura normal en estructura nodular anormal, por diferentes causas	Insuficiencia hepática etiología multifactorial, diagnóstico establecido con registro en expediente por aumento de transaminasas	Cualitativa nominal	1= presencia 0=ausente	(%)

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Nivel de medición	Análisis estadístico
Distiroidismo	Disfunción tiroidea que comprende tanto la hipercfunción como la hipofunción	Diagnostico establecido de hipertiroidismo con anomalía bioquímica en tiroxina (T ₄) y triyodotironina (T ₃) o hipotiroidismo con concentraciones elevadas de tirotrópina (TSH)	Cualitativa nominal	1= presencia 0=ausente	(%)
Sarcopenia	Síndrome caracterizado por una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y la fuerza con riesgo de presentar resultados adversos como discapacidad física, calidad de vida deficiente y mortalidad	Evaluación mediante con dinamómetro (Stoelting, Wood Dale, UK), aplicando la mayor fuerza en 3 ocasiones repetidas con mano derecha, clasificación de disminución en fuerza muscular < percentil 25, (hombres <21.7 kg y mujeres <10 kg)	Cualitativa nominal	1= presencia 0=ausente	(%)
Covariables Indicadores Cardiológicos					
NYHA	La asociación americana de cardiología de New York clasifica de acuerdo a la presencia y severidad de la insuficiencia cardiaca.	Diagnóstico de acuerdo a las siguientes estratificaciones de NYHA I, II: sin limitación para la actividad física III: sin síntomas en reposo, presentes en actividad física IV: síntomas en reposo y actividad física	Cualitativa ordinal	1=I,II 2=III 3=IV	(%)

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Nivel de medición	Análisis estadístico
Tiempo evolución con IC	Tiempo estimado transcurrido con enfermedad de Insuficiencia cardiaca diagnosticada	Evolución estimada de sobrevida en el sujeto con insuficiencia cardiaca desde el ingreso a la Clínica de Insuficiencia Cardiaca	Cuantitativa continua cualitativa	Meses 1=<6 meses 0=>6 meses 1=<12 meses 0=>12 meses	Mediana y D.E. (%)
Isquemia cardiaca	Enfermedad en la que se produce una disminución de flujo de sangre a un área del cardiaca	Isquemia cardiaca con diagnóstico establecido por el médico, registrado en expediente	Cualitativa nominal	1= presente 0= ausente	(%)
Hipertensión arterial pulmonar	Es un indicador del estado funcional cardiaco	Estimación a través de ecocardiografía. Diagnóstico de hipertensión pulmonar, presión arterial pulmonar media ≥ 35 mmHg	Cualitativa nominal	1= presente 0=ausente	(%)
Covariables Antropométricas					
IMC	Índice de masa corporal es una medida de asociación entre el peso y la talla al cuadrado	Los puntos de corte se establecen como: Bajo peso: <18.49 Normal: 18.5-24.99 Sobrepeso: ≥ 25 - ≤ 29.9 Obesidad: ≥ 30	cuantitativa	1=bajo peso 2=normopeso 3=sobrepeso 4=obesidad %	(%)
Edema	Acumulación anormal de líquido en los tejidos o cavidades corporales	Variación de la hidratación sin alteración en la estructura tisular, determinado mediante BIA vectorial con grafo RXc, por un acortamiento del vector en dirección del eje mayor de la elipse. Edema establecido en hidratación 1	Cualitativa nominal	1= presente 0= ausente	%

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Nivel de medición	Análisis estadístico
Covariables Indicadores Bioquímicos					
Hemoglobina	Proteína globular encargada de transportar oxígeno a los órganos y tejidos corporales	Obtenida a partir del análisis bioquímico hombres: 14.0-17.5 mujeres: 12.3-15.3 considerando anemia <12 d/dL	Cualitativa	1=presente 0=ausente	(%)
Hematocrito	Porcentaje del volumen total de la sangre, compuesta por glóbulos rojos	Obtenida a partir del análisis bioquímico Hombres: 42-50 Mujeres: 36-45 Dato registrado en expediente	Cuantitativa	%	Media y D.E.
Albúmina	Proteína del plasma sanguíneo, mantiene la presión oncótica para la distribución correcta de los líquidos corporales extravasculares e intravasculares en los tejidos.	Obtenida a partir del análisis bioquímico Rango normal: 3.4 a 5.4 Considerando hipoalbumina <3.5 g/dL	Cualitativa	1=presente 0=ausente	(%)
Colesterol total	Es un esteroide presente en los tejidos corporales y plasma sanguíneo.	Alteración en colesterol total (>200 mg/dL)	cualitativa	1=presente 0=ausente	(%)
Triglicéridos	Lípido formado por una molécula de glicerol, que tiene esterificado sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos saturados o insaturados, presentes en tejidos corporales y plasma sanguíneo.	Alteración en triglicéridos (>150 mg/dL)	cualitativa	1=presente 0=ausente	(%)

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Nivel de medición	Análisis estadístico
Diuréticos	Fármaco utilizado para la redistribución de líquidos y facilitador de diuresis en casos de oliguria, anuria.	Prescripción de diuréticos registrado en el expediente como: furosemide, hidroclorotiazida, bumetanida, espironolactona	cualitativa	1=presente 0=ausente	(%)
Betabloqueadores	Fármaco utilizado para tratar la hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias, insuficiencia cardiaca	Prescripción y consumo de betabloqueadores registrado en el expediente como: Metoprolol, nebivolol, propanolol	cualitativa	1=presente 0=ausente	(%)
Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina	Fármaco utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión	Prescripción y consumo de IECAS registrado en el expediente como: Lisinoprol, Enalapril,	cualitativa	1=presente 0=ausente	(%)
Antagonistas de receptores de angiotensina	Fármaco utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión	Olmesartán, Candesartán, Telmisartán.	cualitativa	1=presente 0=ausente	(%)

15. Procedimientos

Se obtuvo información para elaborar la base de datos para el presente estudio de: 1) base de datos de la CLIC de un estudio de cohorte realizado, 2) expedientes clínicos de ingreso a la CLIC y de archivo de ingreso al INCMNSZ, 3) datos de laboratorios, ecocardiograma y/o ventriculografía isotópica de los pacientes atendidos en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del INCMNSZ, con esto se procedió a llenar la base de datos del estudio presente en donde se tomaron en cuenta de inicio todos los pacientes hasta el 2014 asistentes a la CLIC, posteriormente se verificaron aquellos con criterios de exclusión y eliminación para limpiarlos de la base y se incluyeron todos los que cumplían con criterios de selección de inclusión.

15.1 Evaluación y diagnóstico de los datos de insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca se confirmó por ecocardiograma Doppler y/o ventriculografía isotópica, la información adicional, en conjunto con análisis bioquímicos de rutina como biometría hemática, electrolitos, albúmina y estudios especiales de acuerdo al perfil del paciente (pruebas de función tiroidea, renal, hepática, etc.).

15.2 Datos de complicaciones de insuficiencia cardíaca

Se determinó la existencia de comorbilidades asociadas a la insuficiencia cardíaca como: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, insuficiencia renal, hiper-hipotiroidismo, insuficiencia hepática, y/o eventos propios de la patología IC (fibrilación auricular, isquemia)

15.3 Evaluación y diagnóstico de los datos de sociodemográficos y antropométricos

Se recabaron datos como: edad y sexo; las mediciones de composición corporal, incluyeron el peso, altura, dinamometría, y las mediciones realizadas con impedancia bioeléctrica por análisis vectorial determinándose por el método gráfico de R/Xc, aquellos ubicados en el cuadrante 4, fuera de la elipse del 95% se clasificaron como caquexia-BIVA, mediante el equipo de multifrecuencia BodyStat QuadScan 4000; BodyStat Ltd., Isle of Man, UK.

15.4 Identificación de casos y controles

Se definió a los sujetos como casos con el diagnóstico de caquexia cardiaca con BIVA, y los controles fueron aquellos sin el diagnóstico de caquexia cardiaca. Por cada caso se eligió un control, para evaluar en el análisis estadístico.

16. Plan de Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva, para variables cualitativas se reportan con frecuencias, y en cuantitativas por media y desviación estándar o si no se distribuyeron de manera normal por medio de la mediana y rango.

Para la inferencial en las variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 en variables con distribución normal, de lo contrario se reportó con la prueba exacta de Fisher, y en las variables cuantitativas se compararon los promedios por medio de una prueba T-student, para las que no mostraron distribución normal se utilizó la prueba de U-Mann Whitney, y para mostrar asociación se utilizó la Razón de Momios con su intervalo de confianza 95% y un análisis multivariado con regresión logística. Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 12.

17. Aspectos Éticos

De acuerdo a la Declaración de Helsinki del 2008 y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud capítulo 17,^{55, 56} el estudio no presentó ningún riesgo dado se revisaron los datos del expediente clínico y de una base de datos ya existente. Se mantuvo el anonimato y la confidencialidad de los datos y registros de los pacientes.

El beneficio a futuro del estudio será encontrar si se asocia con mayor frecuencia y precocidad la caquexia cardiaca con algún tipo de insuficiencia cardiaca, y describir los factores de riesgo pronóstico involucrados en el desarrollo de caquexia cardiaca. En primera estancia será necesario el establecer la evaluación del estado nutricional y el tratamiento farmacológico, en segundo abrir líneas de investigación que busquen disminuir la frecuencia de caquexia cardiaca o el tratamiento oportuno en este tipo de pacientes.

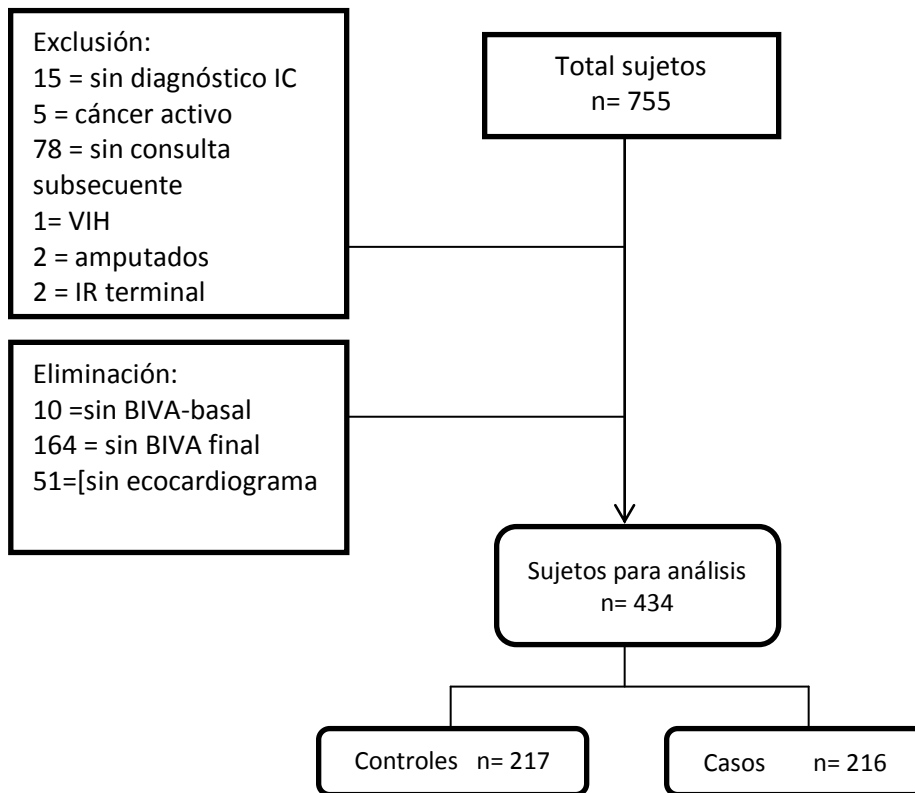
18. Recursos, Financiamiento y Factibilidad

Para la realización del proyecto se contó con la base de datos de una cohorte disponible, el financiamiento corrió por cuenta de la alumna y el INCMNSZ, el proyecto es considerado factible, y terminó de forma oportuna.

19. Resultados

Se revisó un total de 757 sujetos de la base de cohorte que perteneciente a la Clínica de Insuficiencia Cardiaca, durante el periodo del año 2002 hasta el año 2014, considerando un seguimiento de 1 año a partir de la primera consulta basal.

Diagrama 2. Flujo de captura sujetos de estudio.



Del total de sujetos, 328 sujetos no contaban con los criterios de inclusión, de los sujetos restantes se encontraron 217 controles sin diagnóstico de caquexia-BIVA, y como casos 216.

Se encontró en la Cohorte una incidencia de caquexia cardiaca del 49.8 %. Para un periodo de 12 meses de seguimiento.

Las características sociodemográficas de los sujetos se comportaron de manera homogénea en ambos grupos, aproximadamente un tercio fue > 60 años, se

consideró una ventana de 3 meses entre el ingreso a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca (CLIC) y el diagnóstico, de acuerdo con la clasificación funcional y de estadio de la IC, predominó en la población un NYHA grado I y el síntoma más frecuentemente reportado fue fatiga, en aquellos con caquexia (tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población

Variable	Todos n= 433	Caquexia cardíaca- BIVA n=216 (49.9%)	Control n=217 (50.1%)	Valor p
Edad (años)	66 [55-75]	72[63-78]	62 [52-70]	^u 0.000
Edad mayor 60, n (%)	139 (32.1)	45 (20.8)	94 (43.3)	^x 0.000
Sexo				
Hombres, n (%)	233 (53.8)	123 (56.9)	110 (50.7)	^x 0.19
Mujeres, n (%)	200 (46.2)	93 (43.1)	107 (49.3)	
Evolución de IC (meses)	3.8 [1.4-7]	3.9 [1.3-6.8]	3.7 [1.4-7.2]	^u 0.93
NYHA, n (%)				
I/II	358 (86.5)	173 (84.4)	185 (8.5)	
III/IV	56 (13.5)	32 (15.6)	24 (11.5)	0.22
Disnea, n (%)	154 (46.8)	81 (46.9)	73 (44)	^x 0.3
Fatiga, n (%)	245 (56.8)	132 (61.7)	113 (52)	^x 0.04

Las variables cuantitativas se presentan como mediana y rango intercuartílico, y las variables cualitativas como porcentaje.

^x Prueba de Xi cuadrada

^u Prueba de U-Mann Whitney

Los factores de riesgo de esta población como la hipertensión y dislipidemia, son muchos, destaca, no obstante, que en los sujetos con diagnóstico de caquexia cardiaca predominan alteraciones metabólicas de los lípidos, con niveles disminuidos de colesterol y de triglicéridos. También se observó una importante

Tabla 2. Características de morbilidades en la población

Variable	Todos	Caquexia cardiaca-BIVA	Control	Valor <i>p</i>
IC isquemia, n (%)	159 (39.1)	83 (40.9)	76 (37.3)	^x 0.45
Hipertensión, n (%)	324 (75)	162 (75.4)	162 (74.7)	^x 0.87
Dislipidemia, n (%)	240 (56.9)	105 (49.3)	135 (64.6)	^x 0.002
Colesterol total, mg/dl	258 (178.5)	167.5±45.9	181 [146-218]	^w 0.006
Triglicéridos, mg/dl	142 [101-203]	128 [95-176]	160.5 [107.5-251.5]	^w 0.002
Hipoalbuminemia, n (%)	46 (25.14)	17 (37)	29 (63)	^x 0.04
Diabetes mellitus, n (%)	199 (46)	93 (43)	106 (48.9)	^x 0.23
Insuficiencia renal, n (%)	81 (18.8)	43 (20)	38 (17.5)	^x 0.51
Trastornos reumáticos, n (%)	67 (15.6)	30 (13.9)	37 (17.2)	^x 0.34
Distiroidismo, n (%)	88 (20.4)	43 (19.9)	45 (20.8)	^x 0.81

Variable	Todos	Caquexia cardiaca-BIVA	Control	Valor <i>p</i>
Fibrilación auricular, n (%)	62 (17.3)	39 (23.1)	23 (12.1)	^x 0.006
Nefropatía, n (%)	115 (26.6)	60 (27.8)	55 (23.4)	^x 0.57
Hepatopatía, n (%)	16 (5.2)	6 (3.9)	10 (6.5)	^x 0.30
EPOC, n (%)	26 (6)	17 (7.7)	9 (4.2)	^x 0.10
Sarcopenia, n (%)	84 (19.8)	58 (27.2)	26 (12.3)	^x 0.000
Evento cerebrovascular, n (%)	16 (6.6)	8 (7.3)	8 (6)	^x 0.68

Las variables cuantitativas se presentan como mediana y rango intercuartílico / promedio y desviación estándar (DE), y las variables cualitativas como porcentaje.

^x Prueba de Xi cuadrada

^u Prueba de U-Mann Whitney

Entre las características cardiológicas, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el tipo de insuficiencia ventricular derecha y/o izquierda con VlrFE o VlpFE en sujetos con caquexia cardiaca (Tabla 3), tampoco se observó asociación entre la ICD y la caquexia cardiaca. Tabla 4.

Tabla 3. Características de indicadores cardiológicos

Variable	Todos	Caquexia cardiaca-BIVA	Control	Valor p
Fracción de Expulsión (%)	43 [30-60]	40 [30-60]	43 [33-58]	^u 0.57
Tipo de IC				
VlpFE (≥40%), n (%)	248 (58.8)	118 (57.6)	130 (59.9)	^x 0.62
VlrFE (<40%), n (%)	174 (41.2)	87 (42.4)	87(40.1)	^x 0.62
ICD (≤35%) n (%)	181 (41.1)	94 (43.5)	87 (40.1)	^x 0.47
ICD + VlpFE, n (%)	65 (15.4)	50 (24.4)	58 (26.7)	^x 0.58
ICD + VlrFE, n (%)	68 (16.1)	39 (19)	29 (13.4)	^x 0.11

Las variables cuantitativas se presentan como mediana y rango intercuartílico, y las variables cualitativas como porcentaje.

^x Prueba de Ji cuadrada

^u Prueba de U-Mann Whitney

Tabla 4. Fuerza de asociación entre la insuficiencia cardiaca derecha y la caquexia cardiaca

Variable	Caquexia	Controles	
	cardiaca-BIVA		
ICD	94	87	181
Sin ICD	122	130	252
	216	271	

OR: 1.15. 95: 0.77-1.71

Valor p: 0.46

Como era de esperarse los sujetos de estudio con caquexia cardiaca mostraron bajo peso, masa muscular disminuida e importante retención de líquidos

Tabla 5. Características antropométricas de la población

Variable	Todos	Caquexia cardiaca-BIVA	Control	Valor p
Peso, (kg)	68.8 [59.7-80.4]	66.9 [59.5-77.3]	70.4 [60.5-85.1]	^u 0.003
IMC, (kg/m²)	27.6 [24.3-31.5]	26.8 [23.4-30.2]	28.7 [25.2-33.2]	^u 0.000
Bajo peso, n (%)	26 (6)	12 (46.2)	14 (58.9)	^x 0.69
Normopeso	106 (24.5)	67 (63.2)	39 (36.8)	^x 0.002
Sobrepeso	155 (35.8)	80 (51.6)	75 (48.4)	^x 0.59
obesidad	146 (33.7)	57 (39)	89 (61)	^x 0.001
Fuerza muscular (dinamometría, (kg)	21 [15-29]	19 [13-26]	23 [16.5-30]	^u 0.000
Edema, n (%)	219 (50.7)	138 (68.9)	81 (37.5)	^x <0.01
Bilirrubina directa, (mg/dL)	0.1 [0.1-0.2]	0.2 [0.1-0.2]	0.1±0.08	^u 0.08

Las variables cuantitativas se presentan como mediana y rango intercuartílico / promedio y DE, y las variables cualitativas como porcentaje.

^x Prueba de Xi cuadrada

^u Prueba de U-Mann Whitney

El comportamiento de las características bioquímicas en ambos grupos fue homogéneo: la albúmina (3.7±0.55 en sujetos caquéticos Vs 3.9 [3.17-4.06] control), hemoglobina (14.10±2.35 Vs 14.15 [12.35-15.45]), y hematocrito (40.96±6.52 Vs 41.12±6.66). Cuando se evaluó la bilirrubina directa, los sujetos

con ICD tuvieron mayores niveles comparados con aquellos sin insuficiencia derecha (0.11 ± 0.4 Vs 0.21 [$0.15-0.29$]; $p=0.009$). Sin embargo, este indicador aunque era mayor en sujetos con caquexia comparados con aquellos sin caquexia no alcanzó a ser estadísticamente significativo (0.19 [$0.14-0.21$] Vs 0.12 ± 0.08 ; $p=0.07$).

No se encontró diferencia entre grupos para el consumo de fármacos, Tabla 6.

Tabla 6. Características del consumo de fármacos en la población

Variable	Todos	Caquexia cardiaca-BIVA	Control	Valor <i>p</i>
Betabloqueadores, n (%)	357 (82.5)	176 (81.5)	181 (83.4)	^x 0.6
IECAS, n (%)	156 (36)	74 (34.3)	82 (37.8)	^x 0.44
Antagonistas de receptores de angiotensina, n (%)	258 (59.6)	127 (58.8)	131 (60.4)	^x 0.79
Antagonistas de receptores de mineralocortides, n (%)	282 (65.1)	146 (67.6)	136 (62.7)	^x 0.28
Diuréticos, n (%)	234 (54)	122 (56.5)	112 (51.6)	
1	38 (8.8)	16 (7.4)	22 (10.1)	^x 0.47
2				
Hipolipemiantes, n (%)	106 (24.48)	45 (42.5)	61 (57.6)	^x 0.08

Las variables cualitativas se presentan como porcentaje.

^x Prueba de Xi cuadrada

Tabla 7. Regresión logística de las variables asociadas con la presencia de caquexia cardiaca

	B	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
ICD	-.201	.436	.818	.493	1.356
SEXO	-1.072	.001	.342	.178	.656
EDAD	.021	.018	1.021	1.004	1.039
Alteración lípidos	.593	.021	1.809	1.092	2.996
FIBRILACIÓN AURICULAR	-.764	.024	.466	.240	.905
FUERZA MUSCULAR	-.084	.000	.919	.886	.954
IMC	-.060	.003	.942	.905	.980
EDEMA	-1.243	.000	.289	.171	.488
const	3.78	0.000	43.92		

Los hombres comparados con las mujeres tienen 1.86 veces mayor posibilidad en desarrollar caquexia cardiaca. El tener fibrilación auricular incrementa 1.14 veces mayor posibilidades en desarrollar caquexia cardiaca. La presencia de edema tiene un 2.57 veces mayor para el desarrollo de caquexia cardiaca, Tabla 6.

20. Discusión

Abordar la definición de caquexia cardiaca aún no es contundente, no solo por la etiología multifactorial (alteración entre proceso catabólico/anabólico, alteración neurohormonal, activación inmunológica, reducción en la ingesta y anormalidades gastrointestinales); sino por las diferentes definiciones que se han propuesto sin consolidar. La caquexia cardiaca es bien caracterizada por la pérdida de peso principalmente del tejido músculo-esquelético, así como la activación de la vía inflamatoria.^{30, 32, 33, 34, 36, 39, 40, 57}

En nuestra población al estimar la incidencia dentro del mismo estudio de casos- controles anidado en cohorte encontramos un 49.88% dentro de un periodo promedio de seguimiento de 12 meses, en otros estudios las prevalencias reportadas abarcan del 8-42%, por lo que el desarrollo de caquexia cardiaca es sumamente frecuente en pacientes con insuficiencia cardiaca ^{25, 37, 38}.

Aunque en la mayoría de estudios indican la valoración de caquexia cardiaca y exploran marcadores que puedan indicar la misma, no todos describen claramente en su población las características de insuficiencia ventricular, o si bien la describen no enfatizan si presentaban caquexia cardiaca, por mencionar Pérez et al. ⁵⁸ en 136 sujetos dentro de un periodo del 2012-2013 evaluó el tipo de disfunción ventricular, y encontraron frecuencias de disfunción sistólica en 3.7%, VlrFE en 48.5%, disfunción mixta (VlrFE y VlpFE) 27.5%, mixta y además disfunción derecha en 11.8%, y un 22% presentaban ICD, sin embargo nosotros considerando el total de la población de cohorte y un periodo de seguimiento aún mayor encontramos las siguientes frecuencias: en VlpFE 58.77%, VlrFE 41.23%, ICD 41.81%, ICD/VlpFE 25.59% y ICD/VlrFE 16.11%, destacando la frecuencia de VlpFE y ICD, lo que da pauta en ampliar el campo de investigación tomando como ventaja la actual forma de evaluar la función del VD (MUGA) puesto que anteriormente era más compleja, y aparte el interés se enfocaba en estudiar la IC sistólica

En nuestro estudio la exploración de aquellas variables que muestran asociación para el desarrollo de la caquexia cardiaca fueron: una mayor edad, fatiga, fibrilación auricular, sarcopenia, hipoalbuminemia, bajo peso e IMC (normopeso, obesidad), disminución de la fuerza muscular, disminución en colesterol y triglicéridos, así como la presencia de edema, sin embargo solo el colesterol y presencia de edema mostraron asociación en presencia de insuficiencia ventricular derecha (ver más adelante). De acuerdo a lo reportado por Araújo et al., sugieren como marcador pronóstico de caquexia cardiaca a la pre-albumina (grupo caquéctico 8.7%; sin caquexia 29.7%. OR 1.08 IC95% 1.01-1.17) ⁵⁹ y lo

explica a través de la reducción de la síntesis de proteínas hepáticas.⁶⁰ Por otro lado, la pre-albumina se considera una proteína negativa en fase aguda, por lo que puede indicar la activación de una respuesta inflamatoria característica de la caquexia cardiaca y por definición de la IC.⁶¹ Araújo encontró asociación entre la disminución de colesterol (grupo caquexia 162 mg/dL; 176 mg/dL grupo control) y un peor pronóstico, así como deterioro clínico en pacientes con caquexia cardiaca, particularmente con IC avanzada. La disminución del colesterol puede explicarse en parte por malabsorción intestinal, asociada habitualmente al riesgo de translocación bacteriana de la pared intestinal y por la propia congestión hepática que suele estar presente en estos casos. Se menciona que la disminución de cada 10 mg/dL de colesterol total imprime un aumento de 32% de riesgo para mortalidad en sujetos con caquexia. Por lo que el colesterol podría ser también un marcador de mal pronóstico y de progresión de la caquexia.⁵⁹ En nuestros casos el colesterol y triglicéridos en los sujetos caquéticos estaban disminuidos significativamente respecto a los controles. Se ha mencionado que niveles de colesterol ≤ 200.8 mg/dL son predictores para mortalidad después de 12 meses en pacientes con IC.⁶²

En esta población al explorar el tipo de insuficiencia ventricular y su asociación con el nivel sérico de colesterol, encontramos diferencias en aquellos con ICD aislada (165.27 ± 46.69 Vs 179 [146-215]; $p=0.005$) y con ICD/VIpFE (161.59 ± 40.28 Vs 175 [142-214]; $p=0.02$); también se evaluó la FA que fue más frecuente en presencia ICD/VIpFE (26.04% Vs 14.23%), el edema fue más frecuente en sujetos con ICD (56.35% Vs 46.61%, $p=0.046$) que en las otras insuficiencias ventriculares (VIpFE 51.42%, VIrFE 49.43%, ICD/VIpFE 58.33%, ICD/VIrFE 54.41%), explicado por la congestión retrograda en estos pacientes, la fuerza muscular en los 3 tipos de insuficiencia ventricular parecen ser similares (VIpFE (20 [15-29]), VIrFE (22 [15-29]), ICD (21.51 ± 9.29), ICD/VIpFE (21.98 ± 29), ICD/VIrFE (21.08 ± 9)) y por último en relación a la albúmina parece estar más disminuida en ICD/VIrFE con una media de $3.52 \pm .60$, comparado con VIpFE (3.79

[3.3-3.94]), la VlrFE ($3.7 \pm .59$), la ICD (3.7 [3.35-3.92]), e ICD/VlpFE (3.8 [3.52-3.94]), sin diferencia entre el tipo de insuficiencia ventricular.

Si bien se ha descrito que la IC complicada con caquexia cardiaca es más frecuente en pacientes de mayor edad, nuestra población tuvo una mediana de edad de 66 años, coincidiendo con otros estudios que reportan edades similares, así como mayor frecuencia de hombres, y en estos y en los más añosos la caquexia fue más frecuente. Entre la sintomatología de la IC destacan las alteraciones músculo-esqueléticas que favorecen la presencia de disnea y fatiga, la cual se observó significativamente más frecuente en nuestros casos con caquexia.

La asociación de DM e insuficiencia cardiaca es conocida, en el estudio PRONARICA la DM (40.1%), y la dislipidemia fueron frecuentes,⁶³ si bien, debe enfatizarse por el contrario, la prevalencia de insuficiencia cardiaca en diabéticos también lo es, aunque ocurre, principalmente, como resultado de isquemia miocárdica y en donde el número de territorios afectados por la isquemia fue un predictor independiente de insuficiencia cardiaca,⁶⁴ es decir, no sorprende que en este grupo de pacientes con IC (controles) hayamos tenido esta condición, lo que destaca, de ello, es que en los caquéticos, como parte del proceso de deterioro, sea menor, y semejante a lo reportado por Valentova et al. (51.2% sujetos no-caquéticos y 27.8% en sujetos caquéticos).⁵⁷ aunque Arujo et al. refiere 36% en sujetos controles y 42% en sujetos caquéticos con DM.⁵⁹

Tanto la pérdida de peso como el IMC y la disminución en la fuerza (dinamometría) predominan en sujetos que desarrollan caquexia reflejando el deterioro de la masa muscular, como se ha descrito anteriormente en la mayoría de estudios que describen a la caquexia cardiaca.⁵ Algo similar a lo ocurrido con la albumina, que también fue menor en el grupo de caquexia, tal como en la población de Araújo.⁵⁹

Aunque no se ha descrito claramente la relación entre el desarrollo de caquexia cardiaca y el tipo de disfunción ventricular, en ellas destaca el alto riesgo de morbimortalidad, quizá debido a congestión hepática e intestinal asociada con malnutrición, elevación de la presión venosa central que puede conducir a enteropatía con pérdida de proteína, malnutrición y disminuir la función del sistema inmunológico, mientras por otra parte se encuentra el papel de susceptibilidad a translocación bacteriana y activación de la respuesta inflamatoria, todo esto contribuyendo tanto a la progresión de la IC misma, como a la aparición temprana de caquexia cardiaca.^{65, 66}

Abordando el objetivo principal de este estudio que es evaluar la relación de ICD con presencia de caquexia, en nuestra población, en los sujetos con caquexia cardiaca predominaban los casos con VlpFE 57.56% seguidos por aquellos con IC derecha 43.52%. Valentova et al. reportó una frecuencia del 15.25% de sujetos con caquexia cardiaca, y aquellos con función sistólica del VD reducida (TAPSE \leq 15 mm) representaron el 80% de los caquéticos Vs 48.7% sujetos no caquéticos ($p=0.004$) y no encontró diferencias entre sujetos con y sin caquexia en relación con la insuficiencia ventricular izquierda reducida o preservada; así también encontró mayores niveles de bilirrubina directa en caquéticos (0.36 [0.20-0.80]; Vs 0.22 [0.15-0.31]; $p=0.01$). En nuestra población este dato se comportó de manera similar, la bilirrubina directa fue mayor en sujetos con IC derecha caquexia, pero respecto a lo que tenían caquexia, comparados con los que no la tenían, sólo observamos tendencia a ser significativa la diferencia. De tal manera, que es común encontrar congestión hepática en pacientes con IC avanzada, alteración en funciones de síntesis de proteínas y depuración hepática de ciertos tóxicos, no obstante no se comprobó fehacientemente que sea mayor en sujetos con caquexia.

Melenovsky et al. encontró un 14% de caquexia en aquellos sujetos con insuficiencia ventricular izquierda a diferencia de aquellos con ICD con 24%⁴⁰, aunque evaluó la función del VD con el grado de TAPSE, por lo que

probablemente las diferencias entre grupos encontradas por estos autores y las de nuestro estudio se deba a la forma en que se midió la ICD, sin embargo es clara la asociación con otras variables de interés descritas como la presencia de mayor edema, disminución en niveles de colesterol, incremento de bilirrubina directa que se asocian con la presencia de ICD.

Otra complicación frecuente de la IC son las arritmias y de estas, la fibrilación auricular fue predominante en sujetos caquéticos comparados con los controles, lo que no sorprende, pues a mayor daño miocárdico, la aparición de datos de deterioro y/o mal pronóstico se suman destacando la presencia de fatiga como lo observado en más de la mitad de nuestra población, y esto a su vez desencadena otras condiciones que inducen al deterioro tal como la inactividad física, disminución de masa muscular, disminución en la ingesta y/o alteraciones gastrointestinales, lo que también coincide con la experiencia de otras publicaciones (Arújo: grupo caquexia 37% vs grupo control 27%).⁵⁹

Kareti describe que la asociación entre FA e IC es mediante la relación en dos condiciones que pueden coexistir como la edad, hipertensión, diabetes, obesidad, valvulopatías e isquemia, lo que aún falta por determinar,⁶⁸ es que la FA puede facilitar la progresión y desarrollo de IC mediante diversas vías⁶⁹.

Sin embargo dado que no existe un consenso de FA con factores de riesgo independientes para eventos adversos no es posible establecer de manera clara el pronóstico.⁷⁰ En diversos estudios como en el Framingham Heart Study, la FA fue asociada con mayor mortalidad cardiovascular comparada con el ritmo sinusal, pero la contribución independiente de la FA no fue evaluada.⁷¹ En el estudio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) en pacientes con FEVI >35% con FA basal, éste fue un factor de riesgo independiente para todas las causas de mortalidad^{72, 73, 74}. Por lo que la FA en la IC es un detonante de complicaciones y en combinación con otras comorbilidades está asociada con un incremento en morbi-mortalidad.

Debe hacerse mención, que la elevada frecuencia de caquexia en nuestra población se relaciona con el método para definirla, en nuestros casos se utilizó BIVA que a diferencia de la impedancia eléctrica convencional, evita asumir una hidratación constante, que por razones obvias, en este tipo de pacientes es por definición altamente inestable y ello explica que nuestro porcentaje sea elevado como ha sido demostrado previamente en otras publicaciones de nuestro grupo.⁵

Por otra parte el estado de congestión visceral por las propias comorbilidades, como la insuficiencia renal reportada en el estudio PRONARICA⁶³ y la propia hipoalbuminemia explican que en estos casos exista edema, hasta en el 72 % de los casos con caquexia,⁵ tal como observamos en esta experiencia. Finalmente, se ha mencionado que el tratamiento con IECA y BB,⁶⁷ disminuye el desarrollo de caquexia (definida por pérdida de peso²⁷), información no confirmada en nuestros resultados, ya que ambos grupos tenían dosis máximas toleradas de estos grupos de medicamentos pero que entre ambos no fue diferente, y por lo tanto no demostró influir en la prevalencia de caquexia que se encontró.

21. Limitantes

Debido al tipo de diseño de estudio, Casos y Controles, anidado en una cohorte retrospectiva, no se puede determinar una incidencia, la comparación con otras poblaciones con mediciones diferentes, tanto en la función ventricular como en el diagnóstico de caquexia, sin embargo al evaluar mediante BIVA se hace aparente la relación entre la composición corporal, la fuerza muscular e IMC

Se trató de un sólo centro, con población cautiva perteneciente al INCMNSZ y por ello, con pacientes más seleccionados, y en donde se prioriza la prevención y por lo tanto la incorporación más precoz al programa de manejo de una Clínica de Insuficiencia Cardíaca por lo que no necesariamente se pueden transpolar estos resultados a otras poblaciones.

Tampoco se consideraron marcadores de inflamación o alteraciones gastrointestinales más frecuentes.

22. Conclusiones

- La caquexia cardiaca es una complicación frecuente de la IC
- No se confirmó la relación de ésta con el tipo de disfunción ventricular que se ha mencionado en la literatura
- Se encontró que a mayor edad, sexo masculino, disminución de colesterol y triglicéridos, presencia de fibrilación auricular, disminución en la fuerza muscular, un IMC normal o en sobrepeso (considerando los cambios en la redistribución de los tejidos corporales), y presencia de edema como aquellas variables asociadas en sujetos con caquexia cardiaca
- El tipo de IC que se asoció más a la caquexia en nuestros casos es VIpEF, y la ICD, lo que restaría soporte a la hipótesis de que un menor gasto cardiaco pudiera ser la causa y da pie, en futuras investigaciones, a explorar con un diseño exprofeso y prospectivo, la posibilidad de congestión retrograda como mecanismo fisiopatológico predominante de la misma.

23. Bibliografía

1. Rosas Peralta M, Attie F. Enfermedad cardiovascular: Primera causa de muerte en adultos de México y el mundo. Archivos de Cardiología de México. Vol. 77 Núm. 2, abril-junio, 2007, pp. 91-93
2. Orea-Tejeda A, Peña-Briseño J. Disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca en el paciente geriátrico. Orea TA, Castillo ML. Enfermedad Cardiovascular. México: Intersistemas. 2008. 95. 978-970-806-118-6
3. Pérez-Flores Greta, Castillo-Martínez Lilia, Orea-Tejeda Arturo, Keirns-Davis Candace, Lozano-Cruz Arturo, Alcalá-Dávila Efraín, Kauffman-Ortega Eric, Radilla-Dávila Fernando Frequency and Clinical Characteristics of Acute Heart Failure Patients at INCMNSZ, Mexico City, Mexico. Int J Cardiol (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.003>
4. Kazemi-Bajestani Seyyed M R, Becher H, Fassbender K, Chu Q, Baracos V E. Concurrent evolution of cancer caquexia and heart failure: bilateral effects exist. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2014 5:95-104. DOI 10.1007/s13539-014-0137-y
5. Castillo-Martínez L, Colín-Ramírez E, Orea-Tejeda A, González Islas DG, Rodríguez García WD, Santillán Díaz C, Gutiérrez Rodríguez AE, Vázquez Durán M, Keirns Davies C. Cachexia assessed by bioimpedance vector analysis as a prognostic indicator in chronic stable heart failure patients. Nutrition 28 (2012) 886–891. DOI: 10.1016/j.nut.2011.11.024
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A report of the American Collage of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidedlines. 2013 Vol. 62 Issue 16
7. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J J V, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). Rev Esp Cardiol. 2008;61(12):1329.e1-1329.e70

8. Dickstein Kenneth. Cohen-Solal A. Filippatos Gerasimos. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol. 2008;61(12):1329.e1-1329.e70
9. Heart Failure. Ashley E A, Niebauer Josef. Cardiology Explained. USA. Remedica. 2004. Pp 93. ISBN 1 901346 22 6
10. Anker SD, Ponikowski P, Varnery S, Peng Chua T, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats A JS. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. The Lancet 1997. Vol 349. No. 9058. Pp 1050-1053
11. Paulus WJ. Cytokines and heart failure. Heart Fail Monit 2000;1(2):50-6
12. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Pathol 2012;21(5):365-71. DOI: 10.1016/j.carpath.2011.11.007. Epub 2012 Jan 5
13. Caviedes S I, Uriarte P. Fisiopatología del ventrículo derecho. Rev chil enferm respir 2009; vol. 25 núm. 3. Pp 170-181. DOI.10.4067/S0717-73482009000300004
14. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and Additive Prognostic Value of Right Ventricular Systolic Function and Pulmonary Artery Pressure in Patients With Chronic Heart Failure. FESC Journal of the American Collage of Cardiology. Vol. 37, No. 1, 2001
15. M Jalil J. Fisiopatología Cardiovascular. Insuficiencia cardiaca mecanismos. 2012
16. Dunn SP, Bleske B, Dorsch M, Macaualy T, Van Tasell B, Vardeney O. Nutrition and heart failure: impact of drug therapies and management strategies. Nutr Clin Pract 2009; 24(1): 60-75. DOI: 10.1177/0884533608329299

17. Worner F, Viles D, Díez-Aja S. Epidemiología y pronóstico de la insuficiencia cardiaca postinfarto. *Rev Esp Cardiol. Supl.* 2006;6(B):3-14- Vol.6 Núm.Supl.B DOI: 10.1157/13089613
18. Pérez FG, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L. Frecuencia y características clínicas de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda o descompensada en el INCMNSZ. 2013
19. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Resultados Nacionales 2012. http://ensanut.insp.mx/doctos/ENSANUT2012_Sint_Ejec-24oct.pdf
20. Baizabal JF, Castillo-Martínez L, Orea Tejeda A, Valles Sánchez V, González Toledo R, Asensio Lafuente E, Rebollar González V, Corzo León D, Dorantes García J, Narváez David R. Utilidad de los criterios diagnósticos para la detección de la disfunción sistólica y diastólica, comparados con el ecocardiograma y las concentraciones de NT-proBNP. *Med Int Mex* 2005; vol. 21. Núm 2. 91-98
21. Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Ortega Sánchez A, González Toledo R, Morales-Olivera JM, Barrera Pelayo F. Prevalencia de factores de riesgo de insuficiencia cardiaca en la Ciudad de México. *Med Int Mex* 2005; Vol 21. Núm 1. Pp 18-24
22. Konstantinou DM, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathophysiology-based novel pharmacotherapy for heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacol Ther.* 2013; 140(2): 156-66. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.05.012
23. Von Haehling S, Stepney R, Anker SD. Advances in understanding and treating cardiac cachexia: highlights from the 5th Cachexia Conference. *Int J Cardiol.* 2010;144(3): 347-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.05.042
24. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clarck AL, Weeb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997. 349(9058):1053-3
25. Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med* 2004; 36(7):518-29

26. Jochen S, Tschirner A, Haghika A, Von Haehling S, Lal H, Gizesiak A, Kaschina E, Palus S, Pötsch M, Von Wesbsky K, Hocher B, Latouche C, Jaisser F, Morawietz L, Coats AJS, Beadle J, Argiles JM, Thum T, Földes G, Doehner W, Hilfiker-Kleiner D, Force T, Anker SD. Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *European Heart Journal* 2014. Vol 35, 932-941. DOI:10.1093/eurheartj/eh302
27. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008. 27(6):793–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.06.013
28. Espinosa-Cuevas MA, Rivas-Rodríguez L, González-Medina EC, Atilano-Carsi X, Miranda-Alatraste P, Correa-Rotter R. Vectores de impedancia bioeléctrica para la composición corporal en población mexicana. *Revista de Investigación Clínica* 2007. vol.59, núm1. 15–24 2007.
29. Scheltinga MR, Jacobs DO, Kimbrough TD, Wilmore DW. Identifying body fluid distribution by measuring electrical impedance. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care* 1992;33(5):665-70
30. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2002;85(1):51-66.
31. Nagaya N, Ueamatsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, Hosoda H, Hirota Y, Ishida H, Mori H, Kangawa K. Chronic administration of Ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia rats with Heart Failure. *Circulation* 2001;104:1430-1435
32. Miján A, Martín E, de Mateo B. Caquexia Cardiaca. *Nutr Hosp.* 2006 21 (Supl. 3) 84-93
33. Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Rosales MT, Ramírez EC, González VR, Lafuente EA, Moguel JO, García JD. Anthropometric variables and physical activity as predictors of cardiac cachexia. *International Journal of Cardiology* 2005;99:239-245. DOI: S0167527304002128

34. Romeiro FG, Okoshi K, Zornoff LAM, Okoshi P. Gastrointestinal changes associated to heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2012;98(3):273-277
35. Conraads VM, Bosmans JM, Vrints CJ. Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia. *Int J Cardiol* 2002;85(1):33-49
36. Ventura H, Bichara VM. El fenómeno metabólico en la insuficiencia cardiaca. *Rev Fed Arg Cardiol* 2010;39(2):92-96
37. Anker SD, Negassa A, Coats JSA, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *The Lancet*. 2003. Vol. 361. 9363:1077-1083

38. Christensen HM, Kistorp C, Shou M, Keller N, Zerhan B, Frystyk J, Schwarz P, Faber J. Prevalence of cachexia in chronic heart failure and characteristics of body composition and metabolic status. *Endocrine* 2012 Vol.43;3:626-634. DOI: 10.1007/s12020-012-9836-3
39. Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med* 2004;36(7):518-29
40. Melenovsky V, Kotrc M, Borluog BA, Marek T, Kovar J, Malek I, Kautzner J. Relationship between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1660-70. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.046
41. Akashi YJ, Springer J, Anker SD. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. *Curr Heart Fail Rep*. 2005;2(4):198-203
42. Gludrís Cigarrán S. Aplicaciones futuras de la bioimpedancia vectorial (BIVA) en nefrología. *Nefrología* 2011;31(6):635-43. DOI:10.3265/Nefrologia.pre2011.Oct.11108

43. Zillikens MC, van den Berg JW, Wilson JH, Swart GR. Whole-body and segmental bioelectrical-impedance analysis in patients with cirrhosis of the liver: changes after treatment of ascites. *Am J Clin Nutr* 1992;55:621-5
44. Mant J, Al-Mohammad A, Swain S, Laramée P, Guideline Development Group. Management of chronic heart failure in adults: synopsis of the National Institute For Health and Clinical Excellence guideline. *Ann Intern Med*. 2011;155(4):252-9. DOI: 10.7326/0003-4819-155-4-201108160-00009
45. Piccoli A, Nescolarde LD, Rosell J. Análisis convencional y vectorial de bioimpedancia en la práctica clínica. *Nefrología*. Vol. 22. Número 3. 2002
46. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr* 2004;92(6):957-62
47. Florea VG, Henein MY, Rauchhaus M, Koloczek V, Sharma R, Doehner W, Poole-Wilson P, Coats JSA, Anker SD. The cardiac component of cardiac cachexia. *Am Heart J* 2002;144(1):45–50. DOI:10.1067/mhj.2002.123314

48. Gavazzi A, Berzuini C, Campana C, Inserra C, Ponzetta M, Sebastiani R, Ghio S, Recusani F. Value of right ventricular ejection fraction in predicting short-term prognosis of patients with severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1997;16(7):774–85.
49. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):183–8
50. McEntegart MB, Awede B, Petrie MC, Sattar N, Dunn FG, MacFarlane NG, McMurray JJ. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J* 2007;28(7):829–35

51. McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ, Shapiro D. Increased concentrations of tumour necrosis factor in “cachectic” patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J* 1991;66(5):356–8.
52. Ajayi AA, Adigun AQ, Ojofeitim EO, Yusuph H, Ajayi OE. Anthropometric evaluation of cachexia in chronic congestive heart failure: the role of tricuspid regurgitation. *International Journal of Cardiology*. 1999;71(1):79-84
53. Christensen HM, Kistorp C, Schou M, Keller N, Zerhan B, Frystyk J, Flyvbjerg A, Faber J. Cross-talk between the heart and adipose tissue in cachectic heart failure patients with respect to alterations in body composition: a prospective study. *Metabolism clinical and experimental* 2014;63(1):141-149
54. Schlesselman JJ. Case-control studies. Design, conduct, analysis. Oxford University Press: New York 1982
55. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2015 <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
56. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
57. Valentova M, von Haehling S, Krause Ch, Ebner N, Steinbeck L, Cramer L, Doehner W, Murin J, Anker SD, Sandek A. Cardiac cachexia is associated with right ventricular failure and liver dysfunction. *International Journal of Cardiology* 2013;169:219-224. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.134
58. Pérez-Flores G, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Keirns-Davis C, Lozano-Cruz A, Alcála-Dávila E, Kauffman-Ortega E, Radilla-Dávila F. Frequency and clinical characteristics of acute heart failure patients at INCMNSZ, Mexico City, Mexico. *International Journal of Cardiology*. 2014;xxx:xxx-xxx. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.003
59. Araújo JP, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Nutritional markers and prognosis in cardiac cachexia. *International Journal of Cardiology* 2011;146(3):359-63. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.07.042

60. Férard G, Ingenblee Y. Place actuelle de la transthyrétine en biologie clinique. *Ann Biol clin* 2003;61: 358-62.
61. Hrnčiariková D, Jurasková B, Hyspler R, Solichová D, Tichá A, Klemra P, Hronek, Zadák Z. A Changed view of serum prealbumin in the elderly: prealbumin values influenced by concomitant inflammation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007;151(2):273-6.
62. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002;8(4):216–24
63. Orea Tejeda A, Castillo-Martínez L, Pérez SS, Ortega SA. Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardíaca. Resultados de un Estudio Multicéntrico Mexicano. *Medicina Interna de México* 2004;20(4):243–260
64. Utrera-Lagunas M, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, Balderas-Muñoz K, Keirns-Davis C, Espinoza-Rosas S, Sánchez-Ortíz NA, Olvera-Mayorga G. Abnormal myocardial perfusion and risk of heart failure in people with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Cardiol* 2013;18(1):e44-e46
65. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, Scherbakov N, Cramer L, Rauchhaus M, Grosse-Herrenthey A, Krueger M, von Haehling S, Doehner W, Anker SD, Bauditz J. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(11):1092–1102. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1179
66. Johnson JN, Driscoll DJ, O'Leary PW. Protein-losing enteropathy and the fontan operation. *Nutr Clin Pract* 2012;27(3):375–84. DOI: 10.1177/0884533612444532
67. von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2007;73(2):298-309. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.08.018
68. Kareti KR, Chiong JR, Hsu SS, Miller AB. Congestive heart failure and atrial fibrillation: rhythm versus rate control. *J Card Fail*. 2005;11

69. Elad Anter, MD; Mariell Jessup, MD; David J. Callans, MD. Atrial Fibrillation and Heart Failure Treatment Considerations for a Dual Epidemic. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306
70. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure: the V-HeFT Studies: the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(suppl):VI-102–VI-110.
71. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306:1018–1022.
72. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials: Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:695–703.
73. Corell P, Gustafsson F, Schou M, Markenvard J, Nielsen T, Hildebrandt P. Prevalence and prognostic significance of atrial fibrillation in outpatients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:258–265.
74. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J*. 2005;26:1303–1308.

ANEXO I
HOJA DE CAPTURA DE DATOS



Datos Generales		Fecha:
Nombre:		No de Registro:
Fecha de Nacimiento:	Edad:	Sexo: (M) (F)
Ocupación:		Teléfono:

Antecedentes patológicos personales	
<input type="checkbox"/> Obesidad	<input type="checkbox"/> Cáncer
<input type="checkbox"/> Hipertensión	<input type="checkbox"/> Nefropatía
<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Dislipidemia
<input type="checkbox"/> Enf. Cardio	<input type="checkbox"/> Otras

Cuadro Clínico	
Disnea	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
Intolerancia al decúbito	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
Retención de líquidos	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
Fatiga	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
Historia del Peso	
Peso habitual:	Kg
Peso mínimo:	Kg
Peso máximo:	Kg
Aumento de peso	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
Pérdida de peso	(1)(2)(3)(4)(5)(6)

Capacidad Funcional	Consumo de Alimentos																												
(1)(2)(3)(4)(5)(6) Habitual sin limitaciones	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Nº Comidas</th> <th>Sal en alimentos</th> <th>Complemento nutritivo ¿? freq.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>(1)</td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>(2)</td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>(3)</td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>(4)</td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>(5)</td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>(6)</td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>		Nº Comidas	Sal en alimentos	Complemento nutritivo ¿? freq.	(1)				(2)				(3)				(4)				(5)				(6)			
		Nº Comidas	Sal en alimentos	Complemento nutritivo ¿? freq.																									
(1)																													
(2)																													
(3)																													
(4)																													
(5)																													
(6)																													
(1)(2)(3)(4)(5)(6) No habitual, aunque logra mantener sus actividades habituales	(1)(2)(3)(4)(5)(6) Falta de apetito																												
(1)(2)(3)(4)(5)(6) Capaz de realizar poca actividad y para la mayor parte del día entre el sillón y la cama																													
(1)(2)(3)(4)(5)(6) Encamado, rara vez fuera de cama																													

Fármacos						
Fecha						
BB						
IECAS						
BRAS						
ARALds						
Diuréticos						
Hipoglucemiantes						
Hipolipemiantes						
Ca antagonista						
Digital						
Nitratos						
Anticoagulantes						

BB = Betabloqueadores; **IECAS** = Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

BRAS = Antagonistas de los receptores de angiotensina; **ARALds** = Antagonistas de receptores de aldosterona

Indicadores

Indicadores Bioquímicos						
Fecha						
Indicador						
Alb sérica(g/L)						
Hb (g/dl)						
Hto (%)						
Creat (mg/dL)						
Na orina (meq/L)						

Indicadores Metabólicos						
Fecha						
CT (mg/dl)						
c - LDL (mg/dl)						
c - HDL (mg/dl)						
TG (mg/dl)						

Electrólitos séricos						
Fecha						
Na (mmol/L)						
K (mmol/L)						
Cl (mmol/L)						
Ca (mmol/L)						
P (mmol/L)						
Mg (mmol/L)						
Glu (mmol/L)						

Indicadores Cardiológicos						
Fecha						
FAC / FE						
DdVI / DsVI						
DAI / DAo						
EdSIV / EdPP						
DdVD / TRIVI						
PSAP						

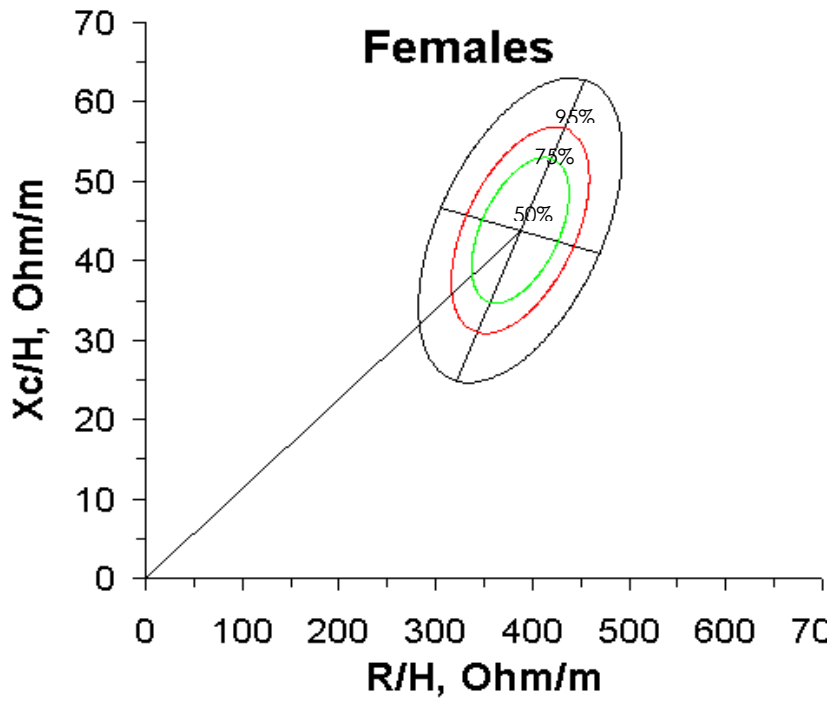
Indicadores Clínicos						
Fecha						
TAS/TAD						
FC						
NYHA						
Tipo disfunción ♥						

♥Tipo disfunción: (1) sistólica; (2) diastólica; (3) mixta; (4) insuficiencia derecha

Nombre: _____ N° Registro: _____ Folio: _____

Indicadores Antropométricos y de Impedancia Bioeléctrica												
Fecha												
Indicador												
Edad												
Peso (Kg)												
Talla (cm)												
IMC (Kg/m ²)												
Dinamometría (Kg)												
Circunferencia	Brazo (cm)											
	Cintura (cm)											
	Cadera (cm)											
Impedancia	5 kHz											
	50 kHz											
	100 kHz											
	200 kHz											
Indice Imp												
Tercer espacio												
agua	TBW (% / Lt)											
	ECW (% / Lt)											
	Body Stat	RJL	Body Stat	RJL	Body Stat	RJL	Body Stat	RJL	Body Stat	RJL	Body Stat	RJL
Resistencia (R)												
Reactancia (Xc)												
Ángulo de fase												
R/H												
Xc/H												
Cuadrante												
Hidratación												
Percentil												

Gráfica RXc Mujeres



Icono	Fecha

HOJA DE PRESCRIPCIÓN DIETÉTICA

1. FECHA: _____

Primera vez

Subsecuente

Dietas anteriores Si No

¿Dónde? _____

En

que

consistía:

La sigue actualmente Si No

Prescripción dietética:

Circunferencia de muñeca: _____ Compleción: _____ Peso ideal _____

GEB: _____

Kcal: _____ **Distribución:** Verduras fruta Cereales A. Origen
animal

Leche Grasa c/proteína Grasa
s/proteína

Prescrita por: _____

Recomendaciones:

Comentarios:

2. FECHA: _____

Comentarios:

Recomendaciones:

3. FECHA: _____

Comentarios:

Recomendaciones:



Datos Generales		Fecha:
Nombre:		No de Registro:
Fecha de Nacimiento:	Edad:	Sexo: (M) (F)
Ocupación:		Teléfono:

Antecedentes patológicos personales	
<input type="checkbox"/> Obesidad	<input type="checkbox"/> Cáncer
<input type="checkbox"/> Hipertensión	<input type="checkbox"/> Nefropatía
<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Dislipidemia
<input type="checkbox"/> Enf. Cardio	<input type="checkbox"/> Otras

Cuadro Clínico	
Disnea	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
Intolerancia al decúbito	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
Retención de líquidos	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
Fatiga	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
Historia del Peso	
Peso habitual:	Kg
Peso mínimo:	Kg
Peso máximo:	Kg
Aumento de peso	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
Pérdida de peso	(1)(2)(3)(4)(5)(6)

Capacidad Funcional	Consumo de Alimentos																												
<p>(1)(2)(3)(4)(5)(6) Habitual sin limitaciones</p> <p>(1)(2)(3)(4)(5)(6) No habitual, aunque logra mantener sus actividades habituales</p> <p>(1)(2)(3)(4)(5)(6) Capaz de realizar poca actividad y para la mayor parte del día entre el sillón y la cama</p> <p>(1)(2)(3)(4)(5)(6) Encamado, rara vez fuera de cama</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 5%;"> </th> <th style="width: 15%;">Nº Comidas</th> <th style="width: 25%;">Sal en alimentos</th> <th style="width: 55%;">Complemento nutritivo ¿? freq.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>(1)</td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>(2)</td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>(3)</td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>(4)</td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>(5)</td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>(6)</td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table> <p>(1)(2)(3)(4)(5)(6) Falta de apetito</p>		Nº Comidas	Sal en alimentos	Complemento nutritivo ¿? freq.	(1)				(2)				(3)				(4)				(5)				(6)			
	Nº Comidas	Sal en alimentos	Complemento nutritivo ¿? freq.																										
(1)																													
(2)																													
(3)																													
(4)																													
(5)																													
(6)																													

Fármacos						
Fecha						
BB						
IECAS						
BRAS						
ARALds						
Diuréticos						
Hipoglucemiantes						
Hipolipemiantes						
Ca antagonista						
Digital						
Nitratos						
Anticoagulantes						

BB = Betabloqueadores; **IECAS** = Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

BRAS = Antagonistas de los receptores de angiotensina; **ARALds** = Antagonistas de receptores de aldosterona

Indicadores

Indicadores Bioquímicos						
Fecha						
Indicador						
Alb sérica(g/L)						
Hb (g/dl)						
Hto (%)						
Creat (mg/dL)						
Na orina (meq/L)						

Indicadores Metabólicos						
Fecha						
CT (mg/dl)						
c - LDL (mg/dl)						
c - HDL (mg/dl)						
TG (mg/dl)						

Electrólitos séricos						
Fecha						
Na (mmol/L)						
K (mmol/L)						
Cl (mmol/L)						
Ca (mmol/L)						
P (mmol/L)						
Mg (mmol/L)						
Glu (mmol/L)						

Indicadores Cardiológicos						
Fecha						
FAC / FE						
DdVI / DsVI						
DAI / DAo						
EdSIV / EdPP						
DdVD / TRIVI						
PSAP						

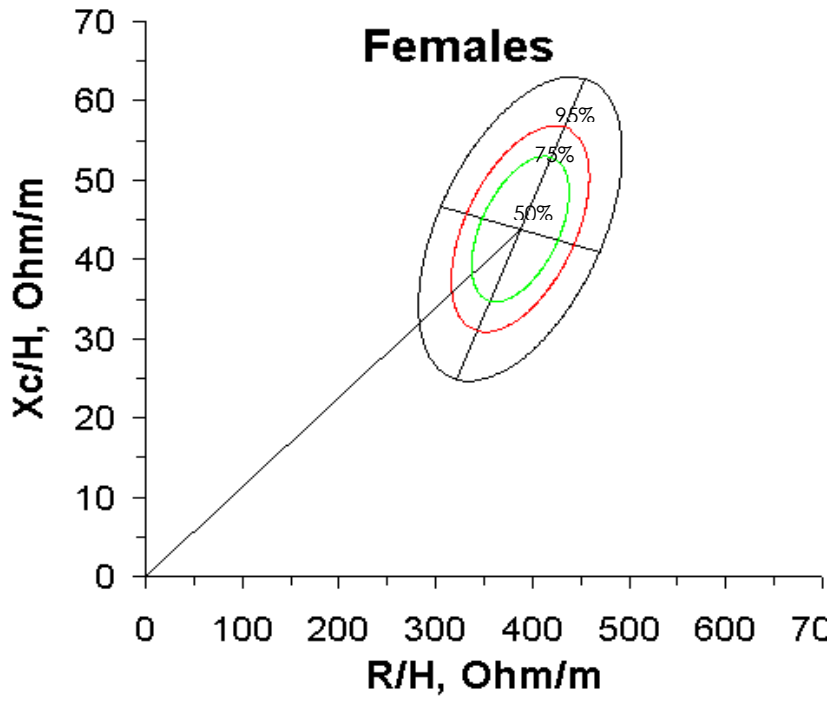
Indicadores Clínicos						
Fecha						
TAS/TAD						
FC						
NYHA						
Tipo disfunción ♥						

♥Tipo disfunción: (1) sistólica; (2) diastólica; (3) mixta; (4) falla derecha

Nombre: _____ N° Registro: _____ Folio: _____

Indicadores Antropométricos y de Impedancia Bioeléctrica												
Fecha												
Indicador												
Edad												
Peso (Kg)												
Talla (cm)												
IMC (Kg/m ²)												
Dinamometría (Kg)												
Circunferencia	Brazo (cm)											
	Cintura (cm)											
	Cadera (cm)											
Impedancia	5 kHz											
	50 kHz											
	100 kHz											
	200 kHz											
Indice Imp												
Tercer espacio												
agua	TBW (% / Lt)											
	ECW (% / Lt)											
	Body Stat	RJL	Body Stat	RJL	Body Stat	RJL	Body Stat	RJL	Body Stat	RJL	Body Stat	RJL
Resistencia (R)												
Reactancia (Xc)												
Ángulo de fase												
R/H												
Xc/H												
Cuadrante												
Hidratación												
Percentil												

Gráfica RXc Mujeres



Icono	Fecha

HOJA DE PRESCRIPCIÓN DIETÉTICA

1. FECHA: _____

Primera vez

Subsecuente

Dietas anteriores Si No

¿Dónde? _____

En

que

consistía:

La sigue actualmente Si No

Prescripción dietética:

Circunferencia de muñeca: _____ Complejión: _____ Peso ideal _____

GEB: _____

Kcal: _____ **Distribución:** Verduras fruta Cereales A. Origen
animal

Leche Grasa c/proteína Grasa
s/proteína

Prescrita por: _____

Recomendaciones:

Comentarios:

2. FECHA: _____

Comentarios:

Recomendaciones:

3. FECHA: _____

Comentarios:

Recomendaciones:
