



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Dpto. de Biotecnología

Utilidad de la bioimpedancia en pacientes con insuficiencia  
cardíaca

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Biotecnología Biomédica

AUTOR/A: Imedio Rivero, Sara

Tutor/a: Sirera Pérez, Rafael

Cotutor/a externo: NUÑEZ VILLOTA, JULIO EDUARDO

CURSO ACADÉMICO: 2022/2023

**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE  
VALÈNCIA**

**DEPARTAMENTO DE BIOTECNOLOGÍA**



***UTILIDAD DE LA  
BIOIMPEDANCIA EN PACIENTES  
CON INSUFICIENCIA CARDÍACA***

**TRABAJO FIN DE MÁSTER EN BIOTECNOLOGÍA BIOMÉDICA**

ALUMNO/A: Sara Imedio Rivero

TUTOR/A UPV: Rafael Sirera Pérez

CO-TUTOR/A: Julio Núñez Villota

*Curso Académico: 2022-2023*

**VALENCIA, JUNIO 2023**

# Índice

1.	Introducción .....	7
1.1.	Definición de Insuficiencia Cardíaca y clasificación. ....	7
1.2.	Incidencia, prevalencia y situación en España. ....	8
1.3.	Bioimpedancia.....	14
1.4.	Bioimpedancia en cardiología. ....	18
2.	Objetivos .....	20
3.	Materiales y métodos. ....	21
3.1.	Población de estudio.....	21
3.2.	Parámetros de perfil del paciente evaluados. ....	21
3.3.	Evaluación de los parámetros clínicos de congestión.....	22
3.4.	Evaluación de parámetros ecocardiográficos. ....	23
3.5.	Realización de pruebas de bioimpedancia.....	23
3.6.	Análisis estadístico. ....	28
4.	Resultados y discusión. ....	30
4.1.	Características basales de la población de estudio.....	30
4.2.	Relación de fluidos y su asociación con parámetros de sobrecarga hídrica.....	33
4.2.1.	Análisis descriptivo.....	33
4.2.2.	Análisis inferencial.....	39
4.3.	Relación agua extracelular / intracelular y su asociación con parámetros de sobrecarga hídrica.....	42
4.3.1.	Análisis descriptivo.....	42
4.3.2.	Análisis inferencial.....	48
4.4.	Bioimpedancia en IC y otras patologías cardiovasculares. ....	50
4.5.	Bioimpedancia y gravedad de la IC. ....	51
4.6.	Bioimpedancia y diagnóstico de congestión hídrica. ....	52
4.7.	Limitaciones. ....	53
5.	Conclusiones.....	54
6.	Bibliografía. ....	55

## Abstract

Heart failure (HF) is one of the main causes of mortality and morbidity nowadays despite the treatments' continuous advances. Bioimpedance is presented as a promising technique for monitoring HF, since it is a non-invasive technology which is able to estimate patients' fluid retention, a common trait in those suffering from HF. The aim of this project was to evaluate the association of bioimpedance derived parameters related to fluid overload with clinical, biochemical and echocardiographic parameters of fluid overload in HF patients.

This prospective, observational study included 313 stable HF patients visited in a HF Unit of a single teaching center. During this visit, clinical, as well as analytical variables, medical history and bioelectric impedance analysis (BIA) using Bioscan Touch i8 – IVF (Maltron), were obtained. Fluid relation (water/(extracellular water + intracellular water) = body water), as well as relation of extracellular water/intracellular water (relation e/i) was evaluated. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, or median in the required cases, while discrete variables were expressed as percentages. Statistical associations were evaluated using the correlation tests of Pearson or Spearman, t-student, ANOVA, Wilcoxon or Kruskal Wallis, choosing the most appropriate one for each case. Multivariate analysis was performed using multiple linear regression. Contribution of each co-variable to the multiple linear regression models was evaluated by means of  $R^2$  value.

The median age was 76 years (p25: 68- p75: 83) and 61% of the sample were men. The median of clinical congestion score was 3 (2-5). The bioimpedance parameters that showed better association with fluid overload variables were fluid relation and relation of extracellular water/intracellular water (e/i). Higher values indicate higher general fluid overload in the first case and higher amount of interstitial/tissular fluid in the latter. Higher fluid relation values were associated, from the in order of importance, with higher clinical congestion score, age (bimodal relation) and haemoglobin values. Through this analysis it was determined that the parameter clinical congestion score highly contributed to this model (drop in  $R^2$  = 62.9%). Age and haemoglobin values presented a drop in  $R^2$  value of 22.1% and 4.9% respectively. For relation of e/i, the most important parameters were, in order, clinical congestion score, age (bimodal relation) and female sex. Same as in the fluid relation model, clinical congestion score was the parameter that contributed the most (drop in  $R^2$  = 69.3%), while age and female sex presented a drop in  $R^2$  value of 19.4% and 3.4% respectively.

Bioimpedance analysis' application has proven a significative association both with clinical and biochemical congestion parameters in HF patients. Bioimpedance emerges a useful tool which could be incorporated in clinical practice for the evaluation of HF.

*Heart failure; bioimpedance; non-fat mass; fat mass; extracellular fluid; intracellular fluid; total body water; prevalence;*

## Resumen

La insuficiencia cardiaca (IC) es una de las principales causas de morbimortalidad en la actualidad pese a los continuos avances en el tratamiento. La bioimpedancia se presenta como una técnica prometedora para el seguimiento del paciente con IC al tratarse de una técnica no invasiva que permite calcular la retención de fluidos característica de los pacientes con IC. Es por ello que la técnica de bioimpedancia puede ser de utilidad en conjunción con otras técnicas para el seguimiento de los pacientes con IC.

En este trabajo observacional prospectivo, se incluyeron 313 pacientes con IC que acudían a una visita de seguimiento de su enfermedad. Se registraron variables clínicas y analíticas en el momento de la visita, historia médica previa, y el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) con Bioscan Touch i8 – IVF (Maltron). Se evaluó la relación de fluidos (cociente agua/(agua extracelular + agua intracelular = agua corporal total) y relación de agua extracelular/intracelular (relación e/i). Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o mediana en caso apropiado y las variables discretas se representaron como porcentajes. Las asociaciones estadísticas se evaluaron mediante el test de correlación de Pearson o Spearman, t-student, ANOVA, Wilcoxon o Kruskal Wallis, según lo más apropiado. El análisis multivariante se realizó mediante regresión lineal múltiple. La contribución de las covariables a los modelos de regresión lineal múltiple se evaluó mediante el valor de  $R^2$ .

La mediana de edad fue de 76 años (p25: 68- p75: 83) y el 61% de la muestra fueron hombres. La mediana del valor del test de congestión fue de 3 (2-5). Los parámetros de bioimpedancia que mejor se asociaron con variables de sobrecarga hídrica fueron la relación de fluidos y la relación extracelular/intersticial (e/i). Valores más altos de estos indican mayor sobrecarga hídrica general y predominio intersticial/tisular para el segundo. Valores más altos de relación de fluidos se asociaron, en orden de importancia, con mayor puntuación clínica de congestión, con la edad (relación bimodal) y valores bajos de hemoglobina. En este análisis se observó que la puntuación clínica de congestión contribuía de manera especialmente destacable al modelo (*drop in  $R^2$*  = 62,9%). Los valores de *drop in  $R^2$*  de la edad y la hemoglobina fueron 22,1% y 4,9% respectivamente. Para la relación e/i los predictores independientes fueron positivamente la puntuación clínica de congestión, la edad (relación bimodal) y el sexo femenino. Al igual que en el modelo de relación de fluidos, la puntuación clínica de congestión fue el parámetro que más contribuyó al modelo de relación e/i (*drop in  $R^2$*  = 69,3%), mientras que la edad y el sexo femenino presentaron unos valores de *drop in  $R^2$*  de 19,4% y 3,4% respectivamente.

La aplicación de la bioimpedancia muestra una correlación significativa con parámetros clínicos y bioquímicos de congestión en pacientes con IC. Es por ello que la bioimpedancia podría ser una herramienta a considerar para su incorporación en la práctica clínica en la evaluación de la IC.

*Insuficiencia cardiaca; bioimpedancia; masa magra; masa grasa; fluido extracelular; fluido intracelular; agua corporal total; prevalencia;*

## Abreviaturas

ADE: Ancho de distribución eritrocitario.

BCM: Masa celular corporal.

BDM: Densidad de masa ósea.

BSA: Área de superficie total.

CA125: Antígeno carbohidrato 125.

CCS: Puntuación de congestión compuesta.

DM: Diabetes mellitus.

ECM: Masa extracelular.

ECW: Agua extracelular.

ERC: Enfermedad renal crónica.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FFM: Masa libre de grasa.

FFMH: Hidratación de masa libre de grasa.

FGR: Filtrado glomerular renal.

HTA: Hipertensión arterial.

IC: Insuficiencia cardiaca.

ICW: Agua intracelular.

IMC: Índice de masa corporal.

NT-pro-BNP: Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B.

RMR: Tasa metabólica en reposo.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAPSE: Excursión sistólica del plano del anillo tricúspide

TAS: Tensión arterial sistólica.

VAS: Escala visual análoga.

## 1. Introducción

### 1.1. Definición de Insuficiencia Cardíaca y clasificación.

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y descenso de la calidad de vida en la actualidad. Además, es una causa frecuente de ingresos hospitalarios que va asociada a una elevada mortalidad.

Con el fin de diagnosticar correctamente la IC, se han desarrollado diversas definiciones de la enfermedad a lo largo del tiempo, teniendo en cuenta los diferentes descubrimientos que se han ido produciendo. Estos cambios en las definiciones son importantes, pues determinan qué pacientes se consideran en las cifras epidemiológicas.

Las definiciones de IC en las guías más recientes son:

- Según la Sociedad Europea de Cardiología (*European Society of Cardiology*), la IC se define como “un síndrome clínico caracterizado por síntomas (dificultad al respirar, hinchazón de los tobillos y fatiga) que puede ir acompañado por signos (elevada presión yugular venosa, crepitantes pulmonares y edema periférico). Se debe a una anomalía estructural y/o funcional del corazón que resulta en elevadas presiones intracardiacas y/o un gasto cardíaco inadecuado en reposo y/o durante el ejercicio” (1).
- Según el *American College of Cardiology/American Heart Association* la IC es “un síndrome clínico complejo con síntomas y signos que resultan de una discapacidad estructural o funcional del llenado ventricular o la expulsión de sangre” (2). Los estadios asintomáticos con enfermedades cardíacas estructurales o cardiomiopatías no forman parte de esta definición de IC. Estos estadios asintomáticos se consideran como situaciones de riesgo de padecer IC o pre-IC.
- Según las guías NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) la IC se define como “una condición en la cual el corazón no bombea suficiente sangre para cubrir las necesidades del organismo. Está causada por una disfunción del corazón debida a daños musculares (disfunción sistólica o diastólica), disfunción valvular, arritmias y otras causas raras” (3).

Por tanto, la definición de IC según las guías de la *European Society of Cardiology* limita este síndrome a los estadios en los cuales se observan síntomas clínicos. Sin embargo, se ha observado que incluso durante la fase asintomática de la enfermedad, los pacientes presentan anomalías cardíacas funcionales o estructurales, las cuales derivan en insuficiencia cardíaca. Es importante determinar estas anomalías, así como las causas de la enfermedad, para proporcionar el tratamiento más adecuado al paciente.

En cuanto a la clasificación de la IC, la Sociedad Europea de Cardiología indica que tradicionalmente, la IC se ha dividido en distintos fenotipos basados en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI):



- Insuficiencia cardíaca con FEVI **reducida** (ICFEr). Corresponde a aquellos pacientes que presentan una fracción de eyección  $\leq 40\%$ , es decir, pacientes que presentan una reducción significativa de la función sistólica.
- Pacientes con una FEVI entre 41% y 49% presentan una función sistólica del ventrículo izquierdo **ligeramente reducida** (ICFEI).
- Insuficiencia cardíaca con FEVI **preservada** (ICFEp). Esta corresponde a pacientes que presentan una fracción de eyección  $\geq 50\%$  y evidencia de anomalías cardíacas funcionales y/o estructurales, así como la posibilidad de presentar niveles de péptidos natriuréticos (PN) elevados.

Además, cabe destacar que diversos estudios sugieren que pacientes con fracción de eyección entre 40% y 50% se benefician de los mismos tratamientos que los pacientes que presentan ICFEr (4-9). Es por ello que este grupo de pacientes se ha designado ICFEI (10).

A pesar de que la etiología principal de la IC corresponde a disfunciones en el ventrículo izquierdo, este síndrome también puede estar ocasionado por disfunciones en el ventrículo derecho.

La IC se divide, principalmente, en IC crónica (ICC) e IC aguda (ICA). La ICA hace referencia a una rápida o gradual evolución de los síntomas y/o signos de la enfermedad. Dicha evolución es tan severa que el paciente se ve obligado a recibir atención médica urgente.

La ICC corresponde a aquellos pacientes que presentan un diagnóstico establecido de IC o que tienen un desarrollo más gradual de los síntomas. Si la ICC empeora, ya sea repentinamente o de manera más lenta, este episodio se denomina IC descompensada.

Existen casos en los cuales el paciente se recupera totalmente de la IC e incluso se han observado casos de IC con disfunción en el ventrículo izquierdo en los que el paciente recupera completamente la función ventricular izquierda tras someterse a terapia.

Por otro lado, cabe destacar que esta patología se encuentra muy extendida, estimándose cerca de 26 millones de personas afectadas en el mundo (11) tanto en países desarrollados como aquellos en vías de desarrollo.

## 1.2. Incidencia, prevalencia y situación en España.

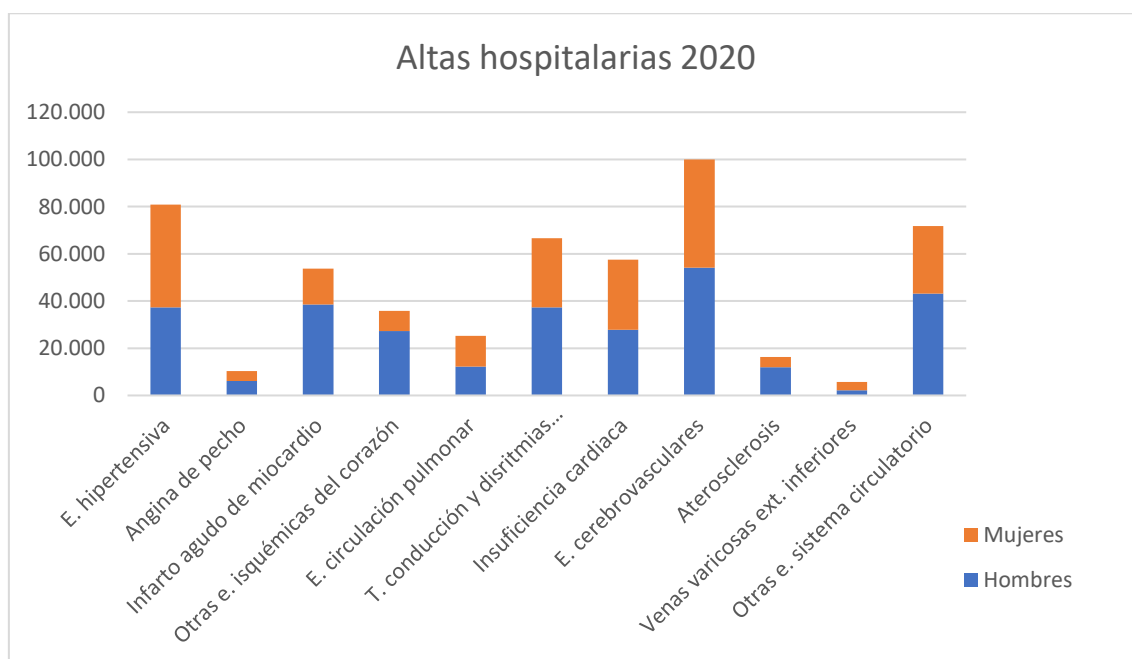
De acuerdo a las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, se ha observado que la incidencia de IC en Europa en diferentes grupos de edad parece estar disminuyendo, posiblemente debido a la mejora en el manejo de la enfermedad. Sin embargo, la incidencia general está aumentando debido al envejecimiento de la población. Actualmente, la incidencia en Europa es de 3/1000 persona-años para todos los grupos de edad, mientras que la incidencia en adultos es de 5/1000 persona-años.

En cuanto a la prevalencia, se trata del 1-2% en adultos. Es necesario tener en cuenta que estos estudios solo incluyen casos reconocidos y diagnosticados de la enfermedad, por lo que la verdadera prevalencia es posiblemente mayor. Esta prevalencia aumenta con la edad desde 1% en personas menores de 55 años hasta un 10% en personas de 70

años o más. Se piensa que, según estudios de pacientes hospitalizados, el 50 % de los casos corresponden a ICFeR y el resto a casos de ICFEp y ICFEI. Según los registros de la Sociedad Europea de Cardiología, el 60% de pacientes externos presentan ICFeR, el 24% presenta ICFEI y el 16% tiene ICFEp. Algo más de la mitad de los pacientes son mujeres.

De acuerdo al *American College of Cardiology*, se ha observado en los últimos años un incremento en el número de pacientes de IC, en parte debido al envejecimiento de la población. Sin embargo, la incidencia ha descendido. Además, se ha observado un descenso de la incidencia en pacientes que presentan ICFeR y un aumento en la incidencia de pacientes con ICFEp.

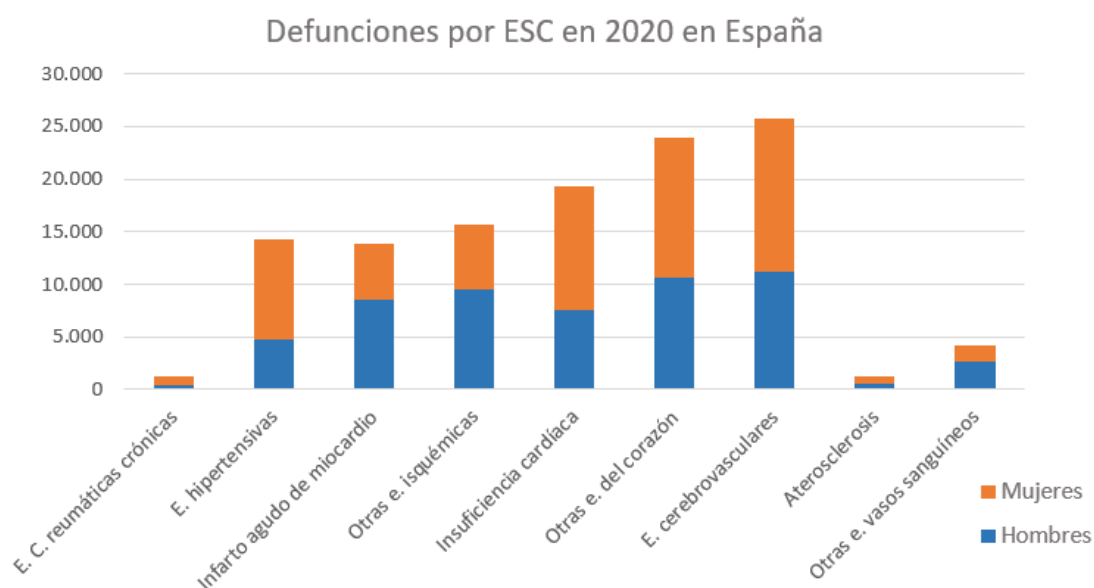
Con respecto a la situación en España, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (12), en el año 2020 se produjeron un total de 524.016 altas hospitalarias relacionadas con enfermedades del sistema circulatorio, de las cuales 57.505 corresponden a casos de insuficiencia cardiaca (10,97%), como se puede observar en la figura 1. De estos casos, 7.669 fueron casos ordinarios (13,34%); 3.453 fueron hombres (45,03%) y 4.216 fueron casos ordinarios de mujeres (54,97%). En cuanto a casos urgentes, se registraron un total de 49.836 (86,66%), de los cuales 24.352 fueron hombres (48,86%) y 25.484 fueron mujeres (51,14%). En total, por tanto, se dieron 27.805 altas y estancias hospitalarias de hombres debido a IC (48,35%) y 29.700 de mujeres (51,65%).



**Figura 1.** Altas hospitalarias relacionadas con enfermedades del sistema circulatorio registradas en España en el año 2020. Las unidades se dan en valores absolutos.

Por otro lado, las defunciones que se registraron en el año 2020 según el Instituto Nacional de Estadística fueron un total de 493.776, de las cuales 249.664 fueron hombres y 244.112 fueron mujeres. De estas defunciones, 119.853 corresponden a enfermedades del sistema circulatorio (24,27% del total), de las cuales 55.946 (46,68%) fueron hombres y 63.907 fueron mujeres (53,32%). Dentro de las defunciones debidas

a enfermedades del sistema circulatorio, 19.358 corresponden a muertes por IC (16,15%), siendo 7.597 hombres (39,24%) y 11.761 mujeres (60,76%). Estos datos se observan en la figura 2.



**Figura 2.** Defunciones debidas a enfermedades del sistema circulatorio en 2020 en España. Las unidades vienen dadas en número de personas.

De acuerdo a las cifras del Instituto Nacional de Estadística del año 2020 se observa, por tanto, que algo más de la mitad de los pacientes de IC son mujeres, y lo mismo ocurre con los casos de defunción por IC. Esta tendencia es similar a la reportada por la Sociedad Europea de Cardiología, es decir, España sigue las mismas tendencias observadas en Europa de distribución de la enfermedad por sexo.

En cuanto a las causas de la IC, las más comunes son la Enfermedad de Arterias Coronarias (EAC) y la hipertensión, existiendo también otros factores de riesgo como la diabetes y la obesidad.

Un importante factor de riesgo a tener en cuenta en pacientes que presentan IC es la presencia de morbilidades. La Academia de Ciencias Médicas ha recalado la importancia de estudiar los patrones de multimorbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y determinar cuáles generan una mayor influencia en la gravedad de la enfermedad (13). Conocer qué comorbilidades presentan una mayor asociación con la enfermedad es de vital importancia, pues es posible que estrategias de prevención similares sean válidas, facilitando el tratamiento de IC.

En 2019 se realizó un estudio retrospectivo en España con este objetivo, utilizando los datos de la cohorte EpiChron (Aragón), desde el año 2011 hasta el año 2014, que habían sido diagnosticados con IC (14). Los resultados de este estudio determinaron que existía un mayor número de mujeres que de hombres en la cohorte y tendían a ser mayores que estos. También se observó que las cifras de letalidad durante los 3 años posteriores

eran mayores en hombres que en mujeres, y lo mismo se observó en ingresos hospitalarios.

Las comorbilidades más comunes en estos pacientes fueron la hipertensión, dislipemia, artropatía, arritmia cardíaca y diabetes. Excepto en el caso de la hipertensión, la cual se observó más frecuentemente en mujeres, el resto de comorbilidades eran más prevalentes en hombres.

Se determinaron 6 patrones de multimorbilidad en mujeres y 5 en hombres, los cuales representaban hasta un 40,5% y un 37,3% de la varianza acumulada respectivamente. En general, todos estos patrones se asociaron con un mayor riesgo de hospitalización durante el siguiente año, y 3 de estos patrones (cardiovascular, neurovascular y respiratorio) incrementaron la probabilidad de muerte tanto en hombres como en mujeres.

Con este estudio se observó que la presencia de multimorbilidades en pacientes con IC es la norma, no la excepción, y que las comorbilidades tienden a agruparse en patrones específicos, no de manera aleatoria, las cuales tendrán un impacto diferente en hombres y mujeres.

Se han realizado otros estudios teniendo en cuenta las diferencias de sexo en la presencia de comorbilidades, determinando que las más frecuentes en mujeres son la hipertensión, diabetes, hipotiroidismo, obesidad y depresión, mientras que los hombres tienden a presentar enfermedad vascular periférica, enfermedad isquémica del corazón y enfermedad de obstrucción pulmonar crónica. Estas comorbilidades pueden influenciar no sólo a la patofisiología de la enfermedad, sino también el tratamiento y la prognosis de la misma.

Por ello, es necesario determinar si las diferencias entre las comorbilidades en hombres y mujeres requieren de estrategias específicas para el manejo de la enfermedad. Se ha sugerido que la IC podría ser un desorden sistémico, afectando otros sistemas del organismo como el vascular, pulmonar, renal, gastrointestinal y hepático.

Otro estudio realizado en población española tuvo como fin determinar las diferencias demográficas y el uso de los servicios de sanidad entre hombres y mujeres (15). En este estudio se utilizó la cohorte EpiChron, al igual que en el estudio mencionado anteriormente.

Se observó que los casos de IC eran más frecuentes en hombres en la población menor de 65 años, mientras que se daban más casos en mujeres en la población mayor de 65 años, especialmente aquella de 85 años o más. También se observó que generalmente, los hombres tenían una mayor prevalencia de hábitos tóxicos (consumo de alcohol y tabaquismo). La presencia de multimorbilidad era similar en ambos sexos, al igual que la carga de medicamentos.

En cuanto a diferencias de comorbilidades, se determinó que las más comunes en ambos casos eran la hipertensión y los desórdenes del metabolismo de lípidos. Por otro lado, las mujeres presentaron una mayor prevalencia de depresión, osteoporosis, artritis,

venas varicosas, hipotiroidismo y otros desórdenes endocrinos y asma, entre otros. Los hombres, sin embargo, presentaron una mayor prevalencia de condiciones como EPOC, enfermedad isquémica del corazón e infarto agudo de miocardio, arritmia cardíaca, enfermedad renal crónica, problemas de comportamiento, cardiomiopatía y enfermedad vascular periférica.

En relación al uso de los servicios de sanidad, no se observaron diferencias importantes, aunque el número de pacientes que realizaron al menos una visita al médico clínico fue ligeramente mayor en mujeres. Por otra parte, el número de hombres que recibieron cuidado especialista fue mayor que el de mujeres, realizando también más visitas. Los hombres también mostraron una mayor tasa de hospitalización, así como un mayor número de ingresos, los cuales eran más largos. Lo mismo se observó en el uso de servicios de emergencia y el número de visitas. Finalmente, se determinó que las mujeres presentaban un menor riesgo de mortalidad tras 1 año comparado con los hombres.

Los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca crónica son una población con alto riesgo de hospitalización y reducida esperanza de vida, siendo solo el 10% aquellos que aún viven tras 10 años de diagnóstico. A pesar de los avances en terapias, las cifras de readmisión tras hospitalización siguen siendo altas, con un 20-30% de pacientes readmitidos tras 30 días y más del 50% de pacientes readmitidos antes de los 6 meses.

Debido a estas cifras de rehospitalización, la alta mortalidad y la mala calidad de vida, así como los altos costes sostenidos por el sistema sanitario, se han realizado grandes esfuerzos para identificar parámetros y factores de riesgo que puedan ayudar a la predicción y prevención de eventos de descompensación y hospitalizaciones innecesarias.

Es importante destacar que los predictores de mortalidad y los de hospitalización son diferentes (16).

Existen diversos índices fisiológicos que anticipan eventos adversos graves como una elevada presión de llenado, presión venosa yugular, ortopnea y patrones de llenado de ventrículo (17,18).

Además, biomarcadores como los péptidos natriuréticos y troponinas cardíacas pueden anticipar el riesgo de readmisión, especialmente si se mantienen a niveles elevados en el momento del alta hospitalaria (19,20).

Indicadores de activación neurohormonal, como niveles altos de catecolaminas y metabolitos del sistema renina-angiotensina o bajos niveles de sodio en suero pueden identificar pacientes de riesgo (21,22).

Un aumento de la dosis de diuréticos requerida o intolerancia de antagonistas neurohormonales debidos a hipotensión o disfunción renal suelen ser indicadores de progresión de la enfermedad y de malos resultados clínicos (23).

Finalmente, el aumento de la carga ocasionada por arritmias auriculares o ventriculares, la disminución de variabilidad de pulsaciones y el desarrollo de cambios en las trazas electrocardiográficas son predictores de eventos de descompensación.

Además, una vez el paciente comienza a seguir un tratamiento, y de acuerdo a las guías NICE para pacientes con ICC, es necesario realizar un seguimiento de los mismos. Este seguimiento debe incluir como mínimo la capacidad funcional, estado de los fluidos, ritmo cardiaco, estado cognitivo y nutricional y determinación de la función renal, así como una revisión del tratamiento incluyendo la necesidad de cambiar el mismo si fuera necesario.

Entre estos factores, el estado de los fluidos es difícil de detectar, resultando en la detección de congestión una vez esta es más significativa. Esto aumenta la probabilidad de readmisión en hospitales y la mortalidad.

En el ámbito de la IC, la congestión se define como la acumulación de fluidos en los compartimentos extravasculares e intravasculares como resultado del aumento de la presión de llenado. Esto no es sinónimo de sobrecarga de fluidos, pues se puede producir una redistribución de los mismos sin apreciarse un aumento del volumen de fluidos (24). Aunque en la mayoría de los casos se observa una combinación de redistribución y sobrecarga de fluidos, es importante identificar el fenotipo predominante, con el fin de aplicar las terapias más eficaces en cada caso. Además, es importante destacar que los síntomas y signos tradicionales para determinar la congestión ofrecen una cuantificación limitada de la misma.

Actualmente, la caracterización derecha del corazón es el método más específico para evaluar la congestión intravascular, sin embargo, las medidas de presión invasivas sólo se utilizan en casos críticos y con objetivos específicos como la evaluación hemodinámica previo implante de dispositivos cardíacos o trasplante de corazón. Por otro lado, existen dispositivos inalámbricos capaces de monitorizar la presión arterial pulmonar. Sin embargo, estos dispositivos son demasiado costosos para integrarlos en el seguimiento de pacientes. Por ello, se debe combinar el uso de diferentes parámetros clínicos, técnicas de imagen y biomarcadores.

En cuanto a la congestión intersticial, la mayoría de síntomas y signos utilizados para estudiarla presentan baja sensibilidad y moderada especificidad, por lo que es necesario integrar información clínica para evaluarla adecuadamente.

La compleja naturaleza de la congestión observada en pacientes de IC y la dificultad para determinar la localización de fluidos en estos pacientes requiere que se integren nuevas herramientas para estudiar dicha congestión.

Se presenta la bioimpedancia como método para determinar el estado de congestión en pacientes con IC.

### 1.3. Bioimpedancia.

El análisis de bioimpedancia es una técnica no invasiva de bajo coste utilizada para realizar medidas de composición corporal y determinar la condición clínica de pacientes. Esta técnica es ampliamente utilizada en el ámbito sanitario con el fin de calcular la composición corporal de los pacientes.

Desde finales del siglo XVIII se han realizado estudios para determinar las propiedades eléctricas de los diferentes tejidos biológicos (25), así como la utilización de la bioimpedancia para estimar el agua corporal total o la masa magra (26,27), además de introducir la asociación entre la impedancia corporal total y el agua corporal total (28).

Actualmente, las propiedades eléctricas de los tejidos biológicos se clasifican según la fuente de electricidad como respuesta activa o pasiva. De esta forma, la respuesta activa, también llamada bioelectricidad, sucede al provocar, en el tejido biológico en cuestión, electricidad mediante actividades iónicas en el interior de las células como ocurre, por ejemplo, con las señales de electrocardiografía en el corazón. Por otro lado, la respuesta pasiva se da al estimular tejidos biológicos mediante una corriente externa, como ocurre en el caso del análisis de bioimpedancia.

La impedancia es la obstrucción del paso de una corriente alterna. Este parámetro depende de la frecuencia que presente dicha corriente. Por tanto, la bioimpedancia se define como la habilidad de los tejidos biológicos para impedir el paso de la corriente eléctrica. Esta variable está compuesta por la resistencia (R) y la reactancia (Xc).

La resistencia está, más concretamente determinada por la forma, es decir, la longitud y área del objeto sometido a la corriente, así como el tipo de material, el cual está descrito por la resistividad.

Este parámetro viene definido por la fórmula 1, presentada a continuación:

$$R = \frac{L}{A} \cdot \rho$$

*Fórmula 1. Resistencia. R: resistencia, L: longitud, A: área, ρ: resistividad.*

Por otra parte, la reactancia está determinada por la resistencia a la variación del voltaje y es inversamente proporcional a la frecuencia de la señal y la capacitancia. En biología, esta reactancia se produce debido a la capacitancia que presentan las membranas celulares.

La reactancia está descrita por la fórmula 2:

$$Xc = \frac{1}{2\pi \cdot f \cdot C}$$

*Fórmula 2. Reactancia. Xc: reactancia, f: frecuencia, C: capacitancia.*

La capacitancia es la habilidad de los objetos no conductores de mantener cargas eléctricas. Se mide mediante la diferencia de voltajes a través del objeto y la corriente que pasa por este. La capacitancia, por tanto, está definida por la fórmula 3:

$$C = \frac{dV(t)}{dt} / I(t)$$

*Fórmula 3. Capacitancia. C: capacitancia, V: voltaje, I: corriente.*

Además de hacer uso de estos parámetros, el análisis de bioimpedancia realiza estimaciones de composición corporal, los cuales están basados en el volumen corporal. Este volumen viene definido por la fórmula 4:

$$V_b = \rho \cdot \frac{L^2}{R}$$

*Fórmula 4. Volumen corporal. V<sub>b</sub>: volumen corporal, ρ: resistividad, L: longitud, R: resistencia.*

La masa grasa corporal es un no conductor, y se calcula mediante la diferencia entre peso corporal y masa libre de grasas, también llamada masa magra. La masa grasa viene definida por la fórmula 5:

$$FM = Wt_{Body} - FFM$$

*Fórmula 5. Masa grasa corporal. FM: masa grasa, Wt<sub>Body</sub>: peso corporal, FFM: masa libre de grasas.*

La masa libre de grasas es considerada el volumen conductor. Su mayor componente es el agua corporal total (TBW). En condiciones normales de hidratación, se trata del 73,2%. Por tanto, se puede calcular de la siguiente manera:

$$TBW = 0,73 \cdot FFM$$

*Fórmula 6. Relación agua total corporal y masa libre de grasas. TBW: agua total corporal, FFM: masa libre de grasas.*

Uno de los resultados que va cobrando mayor importancia en la bioimpedancia es el cálculo del ángulo fase ( $\varphi$ ), el cual es considerado un biomarcador.

La fórmula que define el ángulo fase es la siguiente:

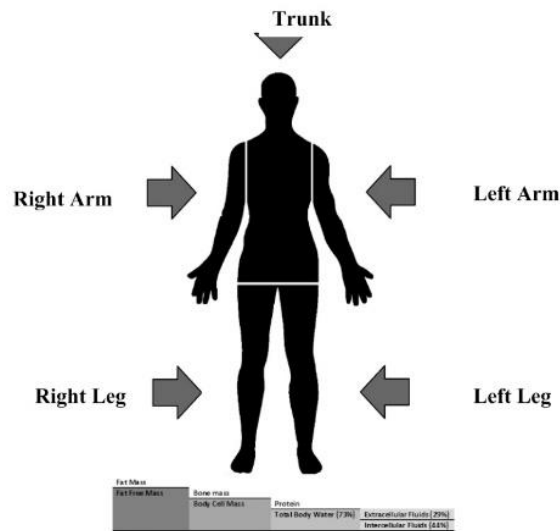
$$\varphi = \tan^{-1} \frac{Xc}{R}$$

*Fórmula 7. Ángulo fase. φ: ángulo fase, Xc: reactancia, R: resistencia.*

Como se puede observar, el ángulo fase está relacionado con la reactancia y la resistencia obtenidos mediante la prueba de bioimpedancia.



Para realizar medidas de bioimpedancia, se divide el cuerpo en cinco segmentos desiguales (27): dos segmentos para extremidades superiores, dos para extremidades inferiores y uno para el tronco, tal y como se observa en la figura 3.



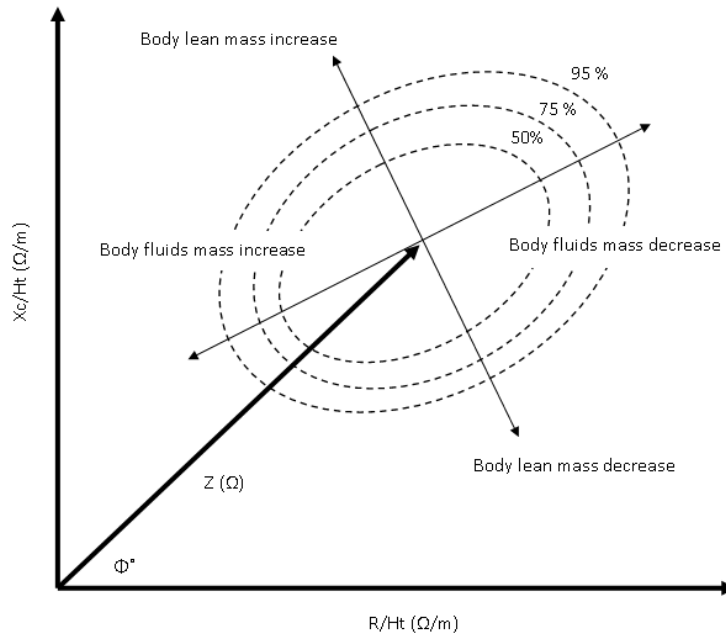
**Figura 3.** División del cuerpo en segmentos para medidas de bioimpedancia (obtenida de Khalil et al.).

De esta manera, las medidas de bioimpedancia se pueden calcular para el cuerpo entero y para los segmentos separados utilizando métodos de análisis de bioimpedancia de frecuencia única, de frecuencia múltiple y análisis de bioimpedancia de espectroscopía.

El análisis de **frecuencia única** (SF-BIA) se basa en el cálculo a partir de una frecuencia de corriente eléctrica de 50 KHz (29). Generalmente, este método expresa el volumen de agua corporal total como una función lineal del índice de resistencia. Para ello, tiene en cuenta datos de edad, peso, y en algunos casos el sexo del sujeto. Puesto que una corriente de 50 KHz no es suficiente para penetrar las células, este método no permite una medida del volumen de agua intracelular. Sin embargo, mediante comparación de medidas con diluciones, como diluciones de deuterio, se puede predecir el volumen de agua corporal total con relativa precisión, siempre que el sujeto presente unos niveles de hidratación saludables. Es el método más usado en bioimpedancias de segmentos corporales, aunque en casos en los que el nivel de hidratación del sujeto se encuentra significativamente alterada esta estrategia no es muy fiable.

El análisis de **frecuencia múltiple** (MF-BIA) es aquel que se basa en el uso de más de dos frecuencias (29). Este análisis se respalda en el descubrimiento de que el fluido extracelular y el agua corporal total se pueden determinar mediante la exposición a corrientes de alta y baja frecuencia. Los sistemas de bioimpedanciometría que utilizan electrodos de superficie están limitados a las frecuencias mínimas y máximas de 5 y 1.000 KHz respectivamente, por lo que, al igual que ocurre en el caso de la BIS, explicada a continuación, es necesario realizar una extrapolación para determinar los volúmenes de fluidos.

El **análisis vectorial de la bioimpedancia (BIVA)** utiliza los datos de resistencia y reactancia procedentes de las medidas de bioimpedancia para determinar el estado de hidratación (29). Este método fue establecido por Piccoli et al., cuyos cálculos se realizan utilizando elipses, tal y como se observa en la figura 4.



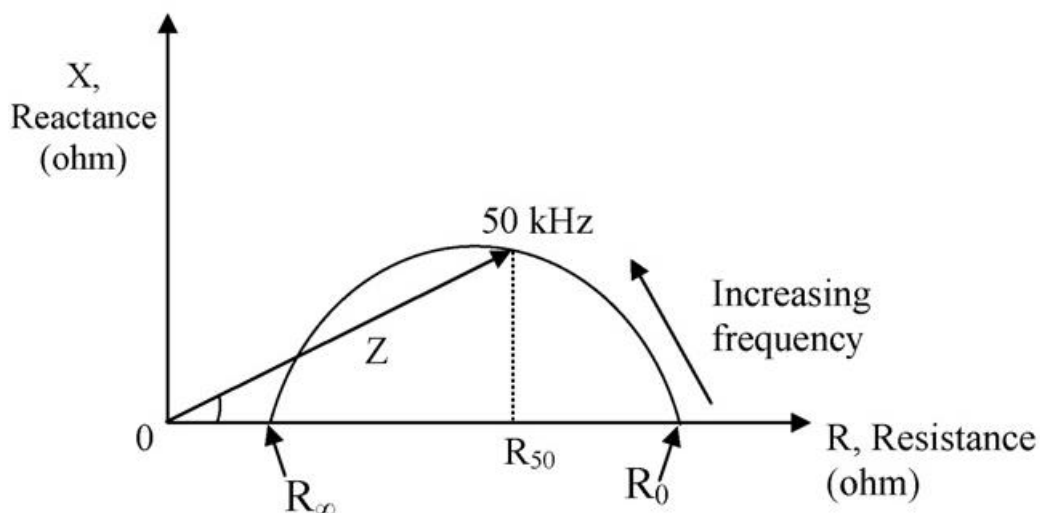
**Figura 4.** Gráfica de elipses utilizada en los cálculos de análisis vectorial de bioimpedancia (BIVA). Permite determinar la composición corporal según la posición en la gráfica del vector estudiado (obtenida de Khalil et al.).

Diversos estudios han confirmado que el método BIVA es una útil herramienta para determinar el estado de fluidos de pacientes enfermos, además de ser una herramienta válida para determinar el peso seco. Sin embargo, también se ha observado cierto sesgo relacionado con el tamaño corporal, de forma que se han desarrollado nuevos cálculos que tengan esto en cuenta para disminuir la influencia de dicho sesgo en los resultados.

Finalmente, el **análisis de bioimpedancia de espectroscopía (BIS)** obtiene datos usando un amplio rango de frecuencias. Se basa en la determinación de la resistencia a las frecuencias cero e infinita. Esto se usa para predecir el fluido extracelular y el agua total corporal (30). Teniendo en cuenta que el agua extracelular (ECW) e intracelular (ICW) contiene iones, los cálculos de su volumen se pueden realizar observando la impedancia medida al pasar la corriente eléctrica por el organismo. La resistividad del fluido extracelular (ECW) es muy similar a la salina, mientras que la del fluido intracelular (ICW) depende del tipo de células. Sabiendo esto, y teniendo en cuenta el comportamiento de las membranas extracelulares, el volumen de ECW se puede medir utilizando frecuencias muy bajas (frecuencias cercanas a 0), mientras que el volumen de agua total (TBW = ECW + ICW) se mide a frecuencias muy altas (frecuencias cercanas a infinito). Estos cálculos a frecuencias 0 e infinita se llevan a cabo mediante extrapolación debido a las limitaciones tecnológicas y los mecanismos de relajación presentes en tejidos vivos. Esta extrapolación se realiza mediante el modelo de Cole observado en la figura 5, basándose en la teoría de que el cuerpo humano está compuesto por una mezcla de

compartimentos conductores y no conductores. Además, para determinar el volumen de fluidos, se aproxima el cuerpo humano a 5 cilindros (extremidades y tronco) tal y como se observó previamente en la figura 3. Este método proporciona una medida más directa e individualizada de estos parámetros en comparación con otros métodos de bioimpedancia.

Estos análisis de bioimpedancia se pueden realizar en cuerpo entero, el método más común, el cual se ha utilizado en este trabajo, o dividiendo el cuerpo en segmentos, tal y como se indicó previamente en la figura 3. Los métodos más comunes para realizar medidas de cuerpo entero son: mano a pie, pie a pie, y mano a mano (29).



**Figura 5.** Variación de la impedancia según la frecuencia.  $R_0$  y  $R_\infty$  corresponden a los valores extrapolados de resistencia a frecuencia 0 y frecuencia infinita respectivamente.  $R_{50}$  corresponde al valor de resistencia a una frecuencia de 50 KHz (obtenida de Jaffrin et al.).

#### 1.4. Bioimpedancia en cardiología.

En cuanto al uso del análisis de bioimpedancia en el ámbito de la cardiología, se han realizado diversos estudios para determinar la posibilidad de incluir este análisis en el seguimiento de pacientes con IC.

Uno de estos estudios es el llamado MUSIC (Multi-sensor Monitoring in Congestive Heart Failure) (31), el cual se realizó con el fin de desarrollar y validar un algoritmo para predecir futuros episodios de descompensación mediante el uso de diferentes parámetros fisiológicos, incluyendo el análisis de bioimpedancia. El algoritmo desarrollado fue capaz de detectar eventos de IC con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 90%. Sin embargo, este método no estudió si afectaría a los resultados clínicos en pacientes con ICC.

Otro estudio reciente es el llamado SENTINEL-HF (32), el cual utilizó un aparato de bioimpedancia transtorácica llamado FAV (Fluid Accumulation Vest) en pacientes

hospitalizados por IC. Este estudio pudo confirmar que el uso del aparato permitía predecir eventos de hospitalización con hasta 7 días de antelación. Más estudios son necesarios para confirmar la relevancia del análisis de bioimpedancia en la prevención de ingresos hospitalarios en estos pacientes.

Por otro lado, se ha observado que la bioimpedancia de espectroscopía ha permitido una mejor discriminación de exceso de fluido debido a IC como causa de disnea, y es sensible a cambios en edema pulmonar y periférico. Además, medidas de bioimpedancia de espectroscopía de fluido extracelular y agua total corporal han correlacionado a los métodos de bromuro y óxido de deuterio respectivamente, los cuales son considerados *gold standard*.

También se ha demostrado que las medidas de bioimpedancia de espectroscopía correlacionan con los resultados de indicadores ecocardiográficos de exceso de fluido, los cuales son el tamaño de la vena cava inferior, presión de la aurícula derecha y presión arterial sistólica.

## 2. Objetivos

En este trabajo, el objetivo principal es la determinación de la asociación de parámetros derivados de bioimpedancia relativos a sobrecarga hídrica y parámetros clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos de sobrecarga hídrica en pacientes con insuficiencia cardiaca.

### 3. Materiales y métodos.

#### 3.1. Población de estudio.

La población estudiada está formada por 377 pacientes que padecen insuficiencia cardiaca, los cuales asisten a la unidad de insuficiencia cardiaca del Hospital Clínico de Valencia.

Dichos pacientes debían cumplir con una serie de criterios:

- Adultos mayores de 18 años.
- Han sido diagnosticados con insuficiencia cardiaca según los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Esto implica que dichos pacientes han presentado signos o síntomas de IC, además de haberse realizado una prueba ecocardiográfica que demuestre una FEVI inferior a 50% o una FEVI superior a 50% acompañada por otra prueba que muestre anomalías estructurales o funcionales cardiacas y aumento de presiones de llenado del ventrículo izquierdo.
- Pacientes ambulatorios en el momento de realizar la prueba.
- Han sido atendidos en la Unidad de IC en las consultas externas del Hospital Clínico de Valencia o en INCLIVA. Se incluyeron pacientes que asistían a su primera visita y aquellos que asistían a visitas sucesivas.
- No se han excluido pacientes por motivo de edad, FEVI, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, tiempo desde el último ingreso por descompensación de IC, etiología de la misma, clase funcional, fenotipo (afectación predominantemente izquierda o derecha), presencia de dispositivos intracardiacos o tratamiento farmacológico seguido por el paciente.

Además, se tuvieron en cuenta ciertos criterios de exclusión:

- Pacientes sin un diagnóstico de IC.
- Pacientes hospitalizados.
- Pacientes embarazadas, puesto que el dispositivo con el cual se realiza la prueba de bioimpedancia no presenta un programa específico para estas pacientes.

#### 3.2. Parámetros de perfil del paciente evaluados.

En cuanto a los parámetros de perfil evaluados en el estudio, se realizó una evaluación de los siguientes datos, los cuales se han consultado en las aplicaciones de “*Orion Clinic*” y “*MIZAR*”:

- Peso y talla del paciente.
- Sexo y edad.
- Marcadores bioquímicos en sangre y orina. Se observaron los valores de sodio, tanto en sangre como en orina, potasio, hemoglobina, ancho de distribución eritrocitario, urea, creatinina, CA125 y NTproBNP. Estos valores se han obtenido mediante un análisis de sangre y orina realizado de manera rutinaria dentro de

los 7 días anteriores a la visita del paciente. La extracción se realizó en el centro de salud correspondiente, y el análisis se llevó a cabo en el laboratorio del Hospital Clínico Universitario (HCUV). Los pacientes que acuden de urgencia a la Unidad del hospital no cuentan con estas analíticas. En estos casos se observó la analítica más reciente, normalmente realizada el mismo día en que se realiza la prueba de bioimpedancia. Además, estos datos permitieron obtener los valores de filtrado glomerular, calculado mediante la fórmula CKD-EPI. Esta fórmula es una ecuación para el cálculo de filtrado glomerular desarrollada por el grupo CDK-EPI de Levey. Dicha fórmula tiene en cuenta las variables de creatinina, la edad, el sexo y la raza del paciente.

Además, también se evaluaron otros parámetros clínicos y ecocardiográficos indicados a continuación en los puntos 3 y 4.

### 3.3. Evaluación de los parámetros clínicos de congestión.

En los cinco minutos previos a la realización de la prueba de bioimpedancia, se valoraron los siguientes parámetros de congestión:

- *VAS: Visual analogue scale of congestion*, o escala analógica visual de congestión. Valora la percepción de disnea del paciente. El individuo indica, en una escala del 0 al 10, el nivel de ahogo/falta de aire que siente en su día a día de media, siendo un 0 que esto nunca sucede, y un 10 que ocurre constantemente.
- *CCS: Composite congestion score*, o puntuación de congestión compuesta. Se trata de una escala validada que valora de manera conjunta síntomas y signos de congestión como la disnea, ortopnea, ingurgitación yugular, crepitantes pulmonares y edema tibiomaleolar, con el fin de objetivar en la medida de lo posible aquellos valores que presentan cierto componente subjetivo y que, por tanto, varían dependiendo del observador. No se incluyó el apartado de “fatiga” por resultar confuso para los pacientes y confundirse con la disnea. En la tabla 1 mostrada a continuación, se puede observar el sistema de puntuaciones llevado a cabo para determinar este valor CCS.

**Tabla 1.** Sistema de puntuaciones de la Puntuación de congestión compuesta (CCS).

Signos/síntomas	0	1	2	3
Disnea	No	Raramente	Frecuentemente	Continua
Ortopnea	No	Raramente	Frecuentemente	Continua
Fatiga	No	Raramente	Frecuentemente	Continua
Distensión venosa yugular (cmH <sub>2</sub> O)	≤ 6	6 - 9	10 - 15	≥ 15
Crepitantes	No	Bases	< 50%	> 50%
Edema	Ausente	Ligero	Moderado	Marcado

- Clase funcional NYHA (*New York Heart Association*). Valora la clase funcional de cada paciente con IC según las pautas indicadas en la tabla 2.

**Tabla 2.** Clase funcional de los pacientes con IC de acuerdo a la *New York Heart Association* (NYHA).

<b>Clasificación funcional NYHA</b>	
<b>Clase I</b>	No hay limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso
<b>Clase II</b>	Ligera limitación de la actividad física. Confortable en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
<b>Clase III</b>	Marcada limitación de la actividad física. Confortable en reposo. La actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, disnea, palpitaciones o dolor anginoso.
<b>Clase IV</b>	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin incomodidad. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden presentarse incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el malestar aumenta.

### 3.4. Evaluación de parámetros ecocardiográficos.

Mediante la técnica de ecocardiograma Doppler de dos dimensiones, y siguiendo las indicaciones pautadas en las guías actuales de la *European Society of Echocardiography*, se evaluaron los siguientes parámetros:

- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Mediante el método de Simpson o Teicholz.
- Diámetro de la vena cava inferior (VCI).
- Excursión sistólica del anillo tricúspide (TAPSE).

### 3.5. Realización de pruebas de bioimpedancia.

El análisis de bioimpedancia se ha realizado, por tanto, a los pacientes que acudían a consultas externas en el Hospital clínico, siempre que cumplieran con los criterios descritos en los apartados anteriores. Puesto que en consultas externas no había suficiente personal ni maquinaria para realizar pruebas a todos los pacientes que acudían, se realizó a todos los que presentaban más signos de descompensación, como una ganancia de varios kilos en poco tiempo, aumento de disnea o aumento de edemas. Además, las pruebas se realizaron por orden de citación.

Para la realización de dichas pruebas, se ha utilizado el aparato de análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) *Bioscan Touch i8 – IVF*, de la compañía Maltron, el cual realiza pruebas de bioimpedancia de tipo **multifrecuencia**. Este aparato incluye el monitor y ocho electrodos; cuatro de voltaje y cuatro de corriente. El *Bioscan Touch* permite realizar análisis de bioimpedancia en una mano y un pie (cuatro electrodos), denominada



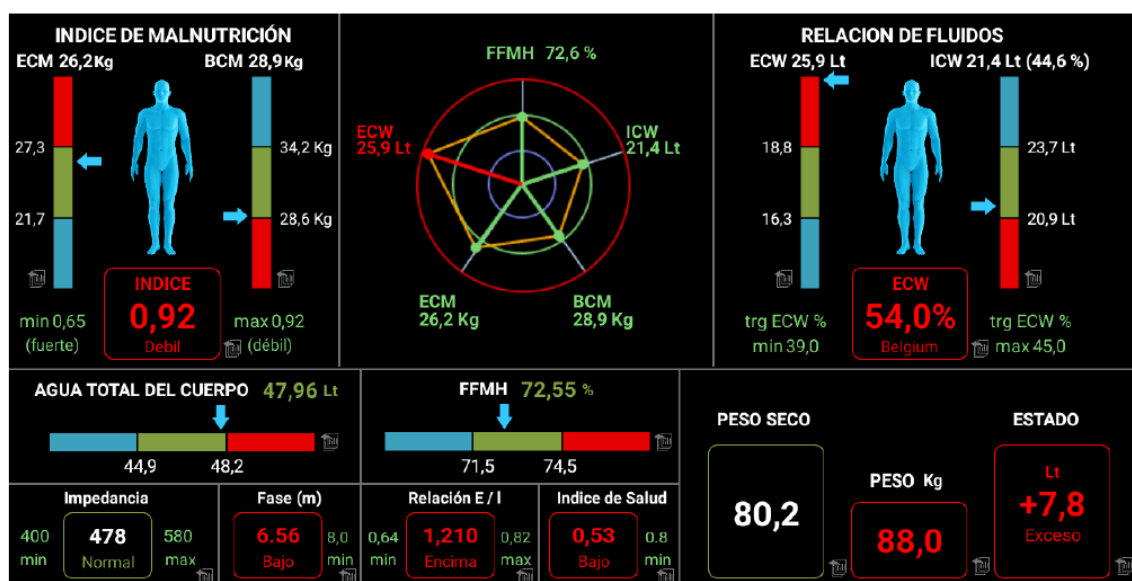
prueba estándar y análisis en ambas manos y ambos pies, denominada prueba *trunk*. Inicialmente, se realizaron pruebas estándar a aquellos pacientes que no presentaban signos de una congestión mayor o descompensación importante, y pruebas *trunk* a los pacientes que presentaban más signos de congestión o aquellos en los que el aparato había calculado una retención de líquido superior a 3 litros al realizar una prueba estándar. A partir de septiembre, se realizaron pruebas *trunk* a todos los pacientes.

El procedimiento para realizar la prueba es el siguiente: diez minutos antes de la consulta médica, se pidió a los pacientes que orinasen y permaneciesen sentados y tranquilos durante cinco minutos. Las pruebas se realizaron siempre en las mismas franjas horarias: entre las ocho y las diez de la mañana en el caso de aquellas realizadas en el INCLIVA y entre las tres y media y las cinco y media de la tarde en el caso de las pruebas realizadas en la Unidad de Consultas Externas del Hospital Clínico. De esta forma, se pudo determinar que los pacientes no hubieran realizado ni una ingesta importante ni actividad física extenuante en las horas previas. Se pesaban y tallaban los pacientes y, a continuación, éstos se descalzaban y se retiraban joyas y relojes de manos y muñecas.

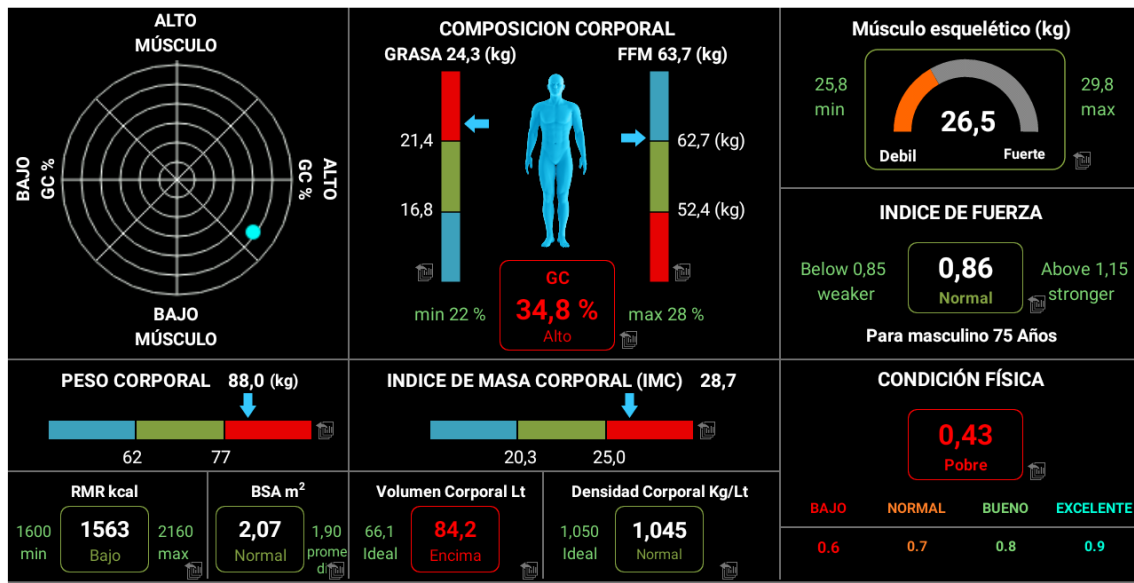
Con el fin de realizar la prueba de bioimpedancia, el paciente debía mantenerse tumbado (decúbito supino) en los sillones reclinables y se procedía a la colocación de 8 electrodos, 2 en cada mano y pie. A continuación, se conecta cada electrodo con su cable correspondiente, ya que están numerados y requieren de una colocación adecuada.

Finalmente, se introducen los datos del paciente en el monitor del *Bioscan Touch*. Estos datos son el nombre del paciente, número de historia clínica, edad, sexo, origen étnico, talla y peso. Una vez introducidos los datos, se indica al paciente que permanezca en reposo y silencio durante el tiempo que dura la prueba (alrededor de un minuto) y se inicia la misma.

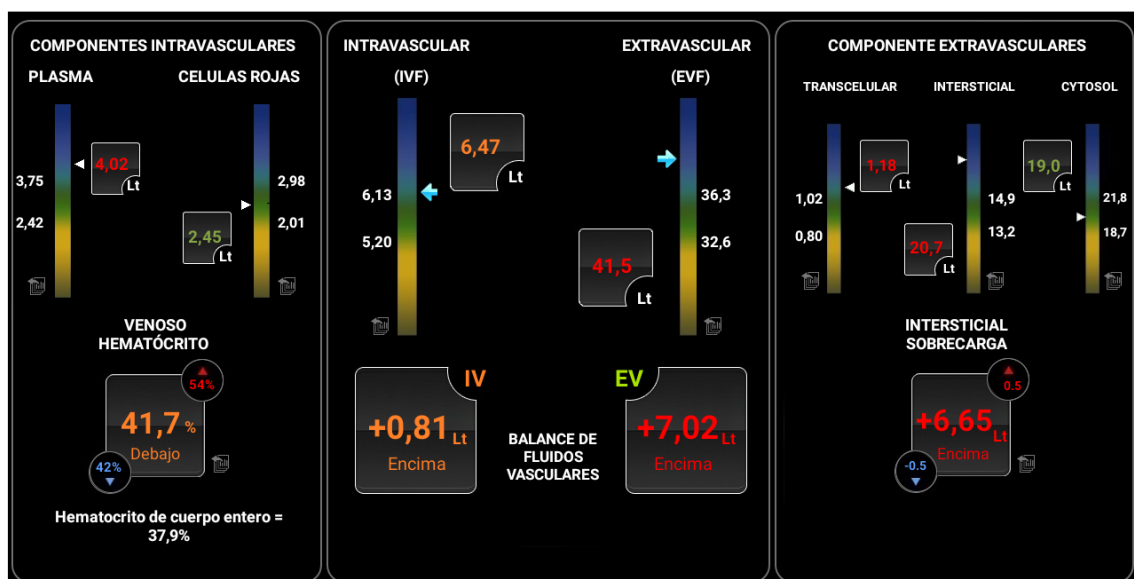
Tras el examen de bioimpedancia, el aparato ofrece 6 pantallas de las cuales se puede obtener una información diversa. Estas pantallas se muestran en las figuras 6, 7, 8, 9, 10 y 11.



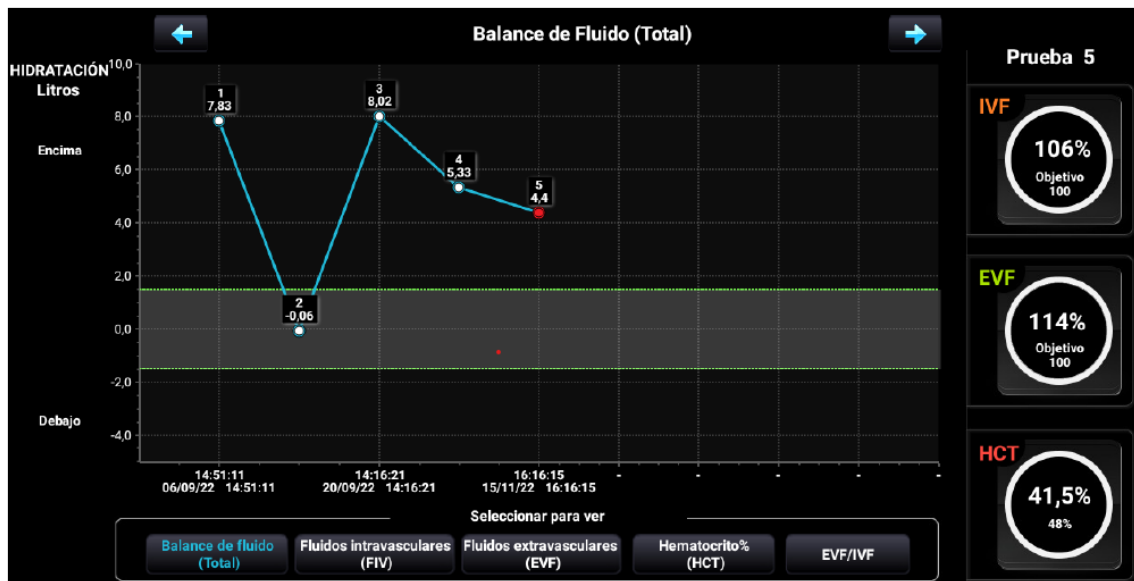
**Figura 6.** Primera pantalla de resultados ofrecida por el aparato *Bioscan Touch* de MALTRON. Aporta información sobre el estado de fluidos en el organismo, peso, sexo, agua total del cuerpo, relación entre fluidos extra e intracelulares, hidratación de la masa libre de grasa, impedancia y fase. También ofrece información sobre el estado nutricional. Los resultados vienen dados en un código de colores, siendo verde si se tratan de resultados adecuados, naranja si se acerca a los límites de normalidad y rojo si son patológicos. Los resultados también se muestran con escalas para una mayor comprensión y están integrados en figuras geométricas.



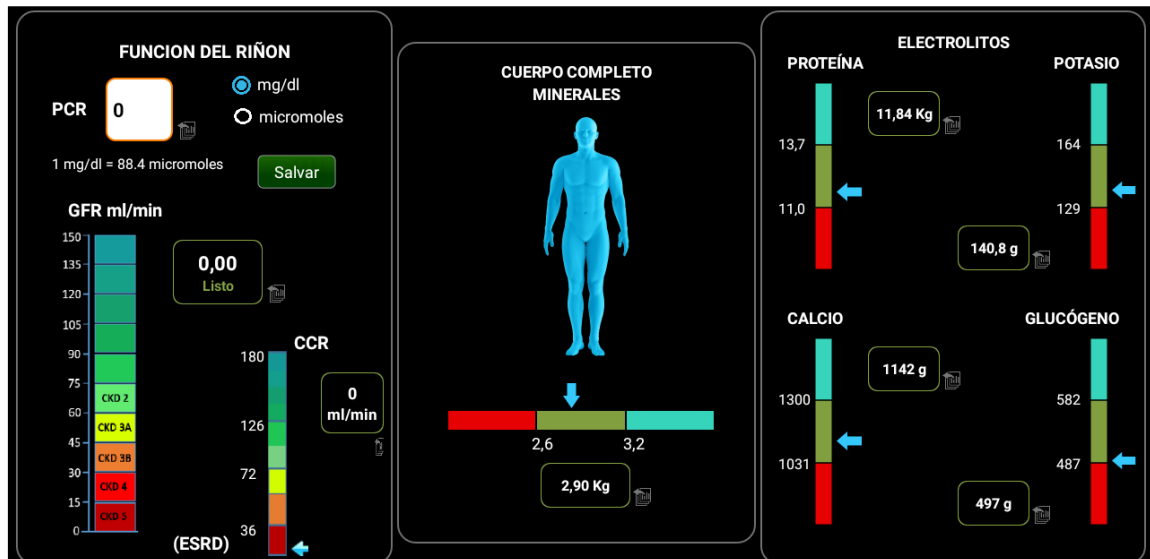
**Figura 7.** Segunda pantalla de resultados ofrecida por el aparato *Bioscan Touch* de MALTRON. Aporta información sobre el estado físico del paciente, destacando la composición de grasa y masa libre de grasa (FFM), cantidad de músculo esquelético, área de superficie corporal total (BSA), tasa metabólica en reposo (RMR), densidad corporal e IMC entre otros.



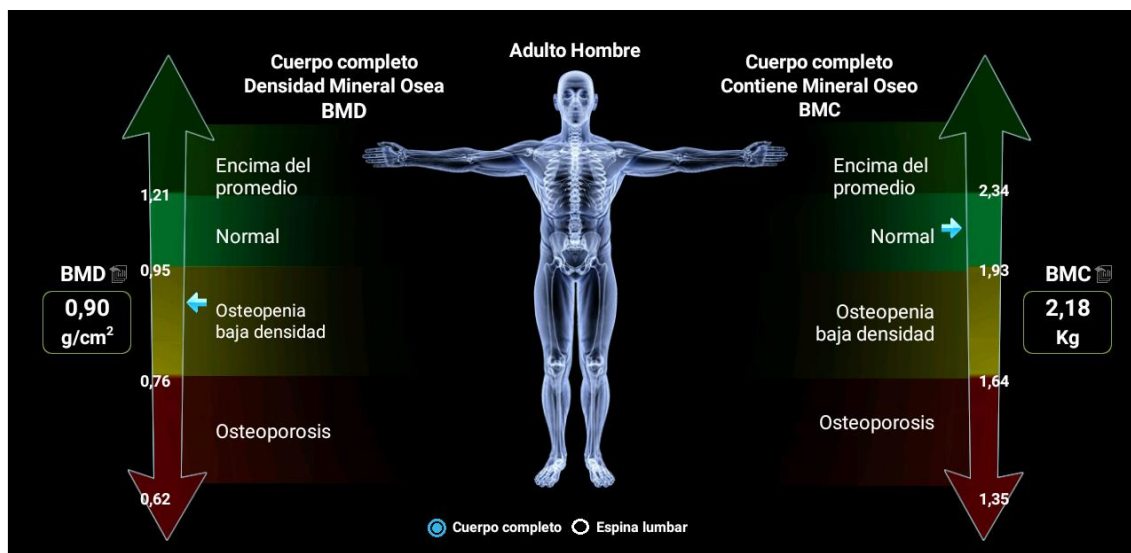
**Figura 8.** Tercera pantalla de resultados ofrecida por el aparato *Bioscan Touch* de MALTRON. Ésta presenta los datos de distribución de volumen hídrico y las relaciones entre ellos.



**Figura 9.** Cuarta pantalla de resultados ofrecida por el aparato *Bioscan Touch* de MALTRON. Muestra en gráficas el curso del balance de fluido / fluido extravascular / fluido intravascular / hematocrito / relación e/i a lo largo del tiempo cuando se realizan mediciones seriadas a un paciente.



**Figura 10.** Quinta pantalla de resultados ofrecida por el aparato *Bioscan Touch* de MALTRON. Proporciona información sobre la composición hidroelectrítica, proteica y de minerales del organismo. También puede calcular la función renal si se introducen los datos adecuados.



**Figura 11.** Última pantalla de resultados ofrecida por el aparato *Bioscan Touch* de MALTRON. Aporta información sobre la densidad ósea y la clasifica según se considere normal para la edad y el sexo de cada individuo, osteopenia u osteoporosis.

De todos los datos disponibles, para este estudio se seleccionaron los observados en la tabla 3.

**Tabla 3.** Variables de bioimpedancia seleccionadas para el estudio.

Variable	Unidad
Índice de malnutrición	-
ECM (masa extracelular)	%
BCM (masa celular corporal)	Kg & %
ECW (agua extracelular)	L
ICW (agua intracelular)	L
Relación de fluidos intra y extracelulares	%
Fase	m
FFMH (Hidratación de masa libre de grasa)	%
RMR (tasa metabólica en reposo)	kcal
BSA (área de superficie total)	m <sup>2</sup>
IMC (índice de masa corporal)	Kg/m <sup>2</sup>
Volumen corporal	L
Músculo	Kg
Índice de fuerza	-
Agua transcelular	L
Citosol	L
Sobrecarga intersticial	L
Proteínas	Kg
Impedancia	-
Agua total del cuerpo	L
Relación e/i	-
Índice de salud	-

Peso seco	Kg
Estado del fluido (indica el exceso o defecto de agua corporal total del sujeto en relación al ideal que debería tener según su peso, edad, sexo, etnia, composición corporal, etc.)	L
Valor de grasa	Kg & %
FFM (masa libre de grasa)	%
Condición física	-
Plasma	L
Glóbulos rojos	L
Hematocrito	%
Fluido intravascular	L & balance
Fluido extravascular	L & balance
Agua intersticial	L
BDM (densidad de masa ósea)	g/cm <sup>2</sup>
Minerales	Kg

Todos los datos escogidos tras la prueba de bioimpedancia se organizaron, junto con las variables descritas en el apartado de parámetros evaluados, en una base de datos Excel, la cual se utilizaría posteriormente para realizar el análisis estadístico.

### 3.6. Análisis estadístico.

Una vez construida la base de datos, se realizó un análisis estadístico de los datos recogidos.

Para la estudiar la correlación entre dos variables continuas, se usó el test de correlación de Pearson o Spearman, dependiendo de si la distribución de las variables es paramétrica o no paramétrica. Para la comparación de los parámetros de bioimpedancia (variables continuas) y variables dicotómicas, como el sexo del paciente, u ordinales, como el peso, la talla o los valores de biomarcadores de congestión, se usó el análisis de t-student, ANOVA, Wilcoxon o Kruskal Wallis, según lo más apropiado. En el análisis multivariante para determinar las variables bioquímicas asociadas a la hidratación evaluada mediante la técnica de bioimpedancia y en qué medida contribuyen las variables a la explicación de los indicadores estudiados, se realizó una regresión lineal múltiple. El coeficiente de determinación  $R^2$  evalúa la contribución de cada variable estudiada a la predictibilidad del modelo.

Es importante destacar que los valores de los distintos sujetos recogidos en la muestra para los marcadores NT-pro-BNP y CA125 eran muy variados. Estos valores resultaron ser, por tanto, variables no paramétricas. Para disminuir la dispersión de los datos, se convirtieron a variables logarítmicas (CA125 a lnCA125 y NT-pro-BNP a lnNT-pro-BNP) y se estudiaron de esta manera durante el análisis estadístico.

Se generó así una tabla descriptiva con las características de la muestra poblacional, presente en “Resultados”, y una serie de tablas y figuras que describen la asociación entre cada una de las variables de estudio de la bioimpedancia y los distintos marcadores de evaluación de congestión y que recogen la intensidad de las asociaciones observadas.

Se observó tras la interpretación de estas tablas que había principalmente dos parámetros de las pruebas de bioimpedancia los cuales tenían una mayor número de asociaciones significativas con los demás parámetros estudiados, así como las correlaciones más intensas. Estos parámetros fueron:

- **Relación de fluidos.** Se trata de un cociente que divide el agua/(agua extracelular + agua intracelular = agua corporal total). Esta medida se obtiene gracias a la tecnología multifrecuencia, ya que las altas frecuencias son capaces de atravesar la pared celular y permiten conocer el volumen de agua corporal total, mientras que las bajas frecuencias no traspasan la pared celular. La resistencia que presente está determinada por el líquido extracelular, pudiéndose, por tanto, evaluar el agua extracelular. Debido a todo esto, la bioimpedancia multifrecuencia que combina corriente de alta y baja frecuencia es capaz de estimar el agua corporal total, así como discernir qué volumen de la misma corresponde a agua intra o extracelular. Este parámetro resulta muy interesante a la hora de evaluar el estado de congestión del paciente, teniendo en cuenta que el acúmulo de líquidos suele producirse a nivel extracelular.
- **Relación de agua extracelular/intracelular (relación e/i).** aporta información similar a la relación de fluidos.

Los resultados obtenidos se centrarán en estos dos parámetros, pues se observó que eran los más prometedores con el fin de interpretar los resultados de bioimpedancia en pacientes con IC.

## 4. Resultados y discusión.

### 4.1. Características basales de la población de estudio.

De los 377 pacientes elegidos para el estudio, se excluyeron 64 debido a repetición en las medidas, pues se trataba de pacientes que habían acudido en más de una ocasión a consultas durante el periodo de reclutamiento y se les había realizado la prueba por duplicado.

Por ello, se incluyó finalmente en el análisis estadístico una muestra de 313 pacientes adultos diagnosticados con insuficiencia cardíaca, ambulatorios, y que acudían a una revisión programada en consultas externas de la unidad de IC en el Hospital Clínico de Valencia. Se incluyeron en un periodo temporal que abarcó desde el mes de julio de 2022 hasta diciembre del mismo año.

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o mediana en caso apropiado. Por otro lado, las variables discretas se representaron como porcentajes.

Las características de la población estudiada se observan en la tabla 4. Algunos datos a destacar al respecto son los siguientes:

- La población presenta una mediana de edad de 76 años (percentil 25: 68 a percentil 75: 83).
- De todos los pacientes que formaron parte del estudio, 191 eran hombres, representando el 61% de la muestra.
- Todos los pacientes presentaban una combinación de factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial (81,2%), diabetes mellitus (44,4%), dislipemia (68,1%), obesidad (29,3%), enfermedad renal crónica (30,4%), tabaquismo (30,4%) y EPOC (11,8%)
- En cuanto a la etiología de la IC, se determinó que el 39% padecía cardiopatía isquémica y un 27,8% padecía cardiopatía valvular.
- Con respecto a los años de evolución desde el diagnóstico de IC, se observó que la mediana era de 2 años (1; 5) con una mediana de 1 ingreso por descompensación de la misma desde su diagnóstico (0; 1).
- Respecto a la situación funcional de los pacientes, se observó que 230 se encontraban en NYHA 2 (73,7%; limitación ligera de la actividad física, con confort en reposo) y un 15% en NYHA 3-4.
- En cuanto a la escala CCS, se puede obtener una puntuación mínima de 0 y una máxima de 15 puntos. La mediana del valor de CCS obtenido en la población de estudio fue de 3 (2; 5).
- Respecto a la VAS, de un máximo de 10 puntos, la mediana obtenida fue de 5 (1; 7).
- En relación a los signos vitales, la muestra presentaba una frecuencia cardíaca con mediana de 72 (63; 81) latidos por minuto, mediana de tensión arterial

sistólica de 128 (115; 142) mmHg y de tensión arterial diastólica de 69 (61; 76) mmHg.

- Con respecto a los resultados de las analíticas, los pacientes presentaban una mediana de filtrado glomerular de 54,0 (37,4; 75,0) mL/min/1,73m<sup>2</sup>, hemoglobina de 13,5 (12,3; 15,1) g/dL, sodio en orina de 73 (49; 100) mEq/L y una mediana de valores de NT-pro-BNP y CA125 de 1036 (401; 2331) pg/mL y 16 (10; 28) U/mL respectivamente.
- En cuanto a los parámetros ecográficos, la mediana de la FEVI fue del 52,4% (40%, 63%) determinada mediante ecocardiograma por técnica de Simpson. La mediana de diámetro de la vena cava inferior en la muestra es de 18 mm (16; 22).

**Tabla 4.** Tabla descriptiva de la población estudiada.

VARIABLE	VALORES
<b>EDAD (años)</b>	
Media (Desviación estándar)	74,4 (10,5)
Mediana (Cuartil 1; Cuartil 3)	76,0 (68,0; 83,0)
<b>SEXO</b>	
Mujer (0)	122 (39,0%)
Hombre (1)	191 (61,0%)
<b>AÑOS DE EVOLUCIÓN DE IC (años)</b>	
Media (DE)	3,2 (3,4)
Mediana (C1; C3)	2,0 (1,0; 5,0)
<b>INGRESOS PREVIOS</b>	
Media (DE)	0,9 (1,0)
Mediana (C1; C3)	1,0 (0,0; 1,0)
<b>FEVI (%)</b>	
Media (DE)	52,4 (13,6)
Mediana (C1; C3)	55,0 (40,0; 63,0)
<b>VENA CAVA INFERIOR (mm)</b>	
Media (DE)	19,3 (4,5)
Mediana (C1; C3)	18,0 (16,0; 22,0)
<b>FGR (mL/Minuto)</b>	
Media (DE)	56,9 (24,2)
Mediana (C1; C3)	54,0 (37,4; 75,0)
<b>Na<sup>+</sup> ORINA (mEq/L)</b>	
Media (DE)	79,2 (39,2)
Mediana (C1; C3)	73,0 (49,0; 100,0)
<b>HEMOGLOBINA (g/dL)</b>	
Media (DE)	13,6 (2,0)
Mediana (C1; C3)	13,5 (12,3; 15,1)
<b>NT-PRO-BNP (pg/mL)</b>	
Media (DE)	2141,5 (3835,2)
Mediana (C1; C3)	1036,0 (401,0; 2331,0)
<b>CA125 (U/mL)</b>	
Media (DE)	37,5 (120,8)
Mediana (C1; C3)	16,0 (10,0; 28,0)
<b>HTA</b>	



0	59 (18,8%)
1	254 (81,2%)
<b>DM</b>	
0	174 (55,6%)
1	139 (44,4%)
<b>DISLIPEMIA</b>	
0	100 (31,9%)
1	213 (68,1%)
<b>FUMADOR</b>	
0	289 (92,3%)
1	24 (7,7%)
<b>ERC</b>	
0	218 (69,6%)
1	95 (30,4%)
<b>EPOC</b>	
0	276 (88,2%)
1	37 (11,8%)
<b>OBESIDAD</b>	
0	194 (70,3%)
1	81 (29,3%)
<b>CARDIOPATÍA ISQUÉMICA</b>	
0	191 (61,0%)
1	122 (39,0%)
<b>CARDIOPATÍA VALVULAR</b>	
0	226 (72,2%)
1	87 (27,8%)
<b>CLASE NYHA</b>	
Media (DE)	2,0 (0,5)
Mediana (C1; C3)	2,0 (2,0; 2,0)
<b>VALOR CLASE NYHA</b>	
1	35 (11,2%)
2	230 (73,7%)
3	45 (14,4%)
4	2 (0,6%)
<b>CCS</b>	
Media (DE)	3,5 (2,4)
Mediana (C1; C3)	3,0 (2,0; 5,0)
<b>VAS</b>	
Media (DE)	4,2 (3,0)
Mediana (C1; C3)	5,0 (1,0; 7,0)
<b>FRECUENCIA CARDÍACA (lpm)</b>	
Media (DE)	73,2 (14,0)
Mediana (C1; C3)	72,0 (63,0; 81,0)
<b>TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)</b>	
Media (DE)	129,5 (23,0)
Mediana (C1; C3)	128,0 (115,0; 142,0)
<b>TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)</b>	
Media (DE)	69,2 (12,4)
Mediana (C1; C3)	69,0 (61,0; 76,0)

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FGR: Filtrado glomerular renal; Porción N-terminal del pro-peptido natriurético tipo B; CA125: Antígeno carbohidrato 125; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus; ERC: Enfermedad renal crónica; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CCS: Puntuación de congestión compuesta.

Tras la observación de las características de la población estudiada, se procede a exponer la estadística descriptiva e inferencial de los dos parámetros de bioimpedancia que resultaron de mayor interés. Estos parámetros son la **relación de fluidos** y la **relación agua extracelular/intracelular** mencionados en el apartado de “Materiales y métodos”. Se apreciará que ambos indicadores presentan muchas similitudes respecto a las variables con las cuales se asocian de forma significativa, la intensidad en la que ocurren dichas correlaciones y sus modelos de regresión lineal múltiple.

#### 4.2. Relación de fluidos y su asociación con parámetros de sobrecarga hídrica.

La relación de fluidos es un cociente que divide el agua extracelular / (agua extracelular + agua intracelular = agua corporal total).

##### 4.2.1. Análisis descriptivo.

Las características base con respecto a la relación de fluidos están representadas en la tabla 5.

La media de edad del primer cuartil fue de  $69,6 \pm 10,8$ ; 21 (26,9%) pacientes fueron mujeres y 57 (73,1%) fueron hombres. Además, se observó una asociación significativa de la relación de fluidos con la edad ( $p < 0,001$ ), con la que guardaba una correlación positiva moderada ( $r = 0,47$ ), y el sexo femenino ( $p = 0,020$ ).

También se observa una asociación significativa entre la relación de fluidos y algunos factores de riesgo cardiovascular. Estos son: ERC ( $p = 0,015$ ), HTA ( $p = 0,018$ ) y el tabaquismo ( $p = 0,021$ ). Cuanto mayor era la relación de fluido extracelular respecto al volumen total de fluidos, mayor era el porcentaje de sujetos que presentaban HTA y ERC y menor el número de pacientes con hábito tabáquico.

En cuanto a la etiología de la IC, se pudo observar una asociación significativa y positiva entre la relación de fluidos y la cardiopatía valvular ( $p = 0,025$ ), es decir, cuanto mayor era el valor de relación de fluidos, mayor era el porcentaje de pacientes con cardiopatía de origen valvular.

La relación de fluidos se asoció significativamente con parámetros clínicos de sobrecarga hídrica, específicamente con las escalas CCS, VAS y la clase funcional NYHA. En todos los casos se observó un valor de  $p < 0,001$ . La relación de fluidos, además, guardaba una correlación intensa con el parámetro CCS ( $r = 0,6$ ) y moderada con VAS ( $r = 0,49$ ), siendo la correlación positiva en los tres casos mencionados previamente. Por tanto, los pacientes con mayor porcentaje de relación de fluido extracelular con respecto al volumen total de fluidos presentaron puntuaciones mayores en estas escalas (CCS, VAS y NYHA).

Similares resultados se observaron en el caso de algunos parámetros bioquímicos, en concreto con los biomarcadores InNT-pro-BNP y InCA125, los indicadores de función renal, los cuales son el filtrado glomerular y la urea, y con la hemoglobina. Todos estos

presentaron un valor de  $p < 0,001$  a excepción del lnCA125, el cual presentó un valor de  $p = 0,027$ . Se observaron correlaciones moderadas entre estos parámetros bioquímicos y la relación de fluidos, con  $r = 0,49$  para lnNT-pro-BNP,  $r = - 0,44$  para hemoglobina,  $r = 0,39$  para urea,  $r = - 0,36$  para el filtrado glomerular y  $r = 0,35$  para el lnCA125. La asociación con hemoglobina era negativa, por lo que los pacientes con mayor relación de fluidos presentaban menores valores de hemoglobina, mientras que la asociación con lnNT-pro-BNP, lnCA125 y urea eran positivas, es decir, los pacientes con mayor valor de coeficiente de relación de fluidos también presentaban mayores valores de urea y marcadores circulantes de congestión (NT-pro-BNP y CA125).

La relación de fluidos no mostró sin embargo ninguna asociación significativa con los años de evolución de la enfermedad, ingresos previos por descompensación de IC, ninguno de los parámetros ecocardiográficos estudiados ni las constantes vitales.

Se observa que los pacientes en los cuartiles superiores de la relación de fluidos eran los **más jóvenes** y con un porcentaje mayor de mujeres y de cardiopatía valvular que en los cuartiles inferiores. Presentaban también las puntuaciones más elevadas en las escalas CCS, VAS y clase funcional NYHA, los valores mayores de NT-pro-BNP, CA125 y urea, así como valores bajos de filtrado glomerular y hemoglobina. Se observó además que estos pacientes presentaban en mayor porcentaje hipertensión arterial (HTA) y enfermedad renal crónica (ERC), además de contar con los porcentajes más bajos de pacientes con hábito tabáquico.

Estos resultados se pueden observar en la tabla 5 y en la figura 12.

**Tabla 5.** Características base de la población de estudio con respecto a la relación de fluidos, catalogadas en cuartiles (1-4). N corresponde al tamaño muestral.

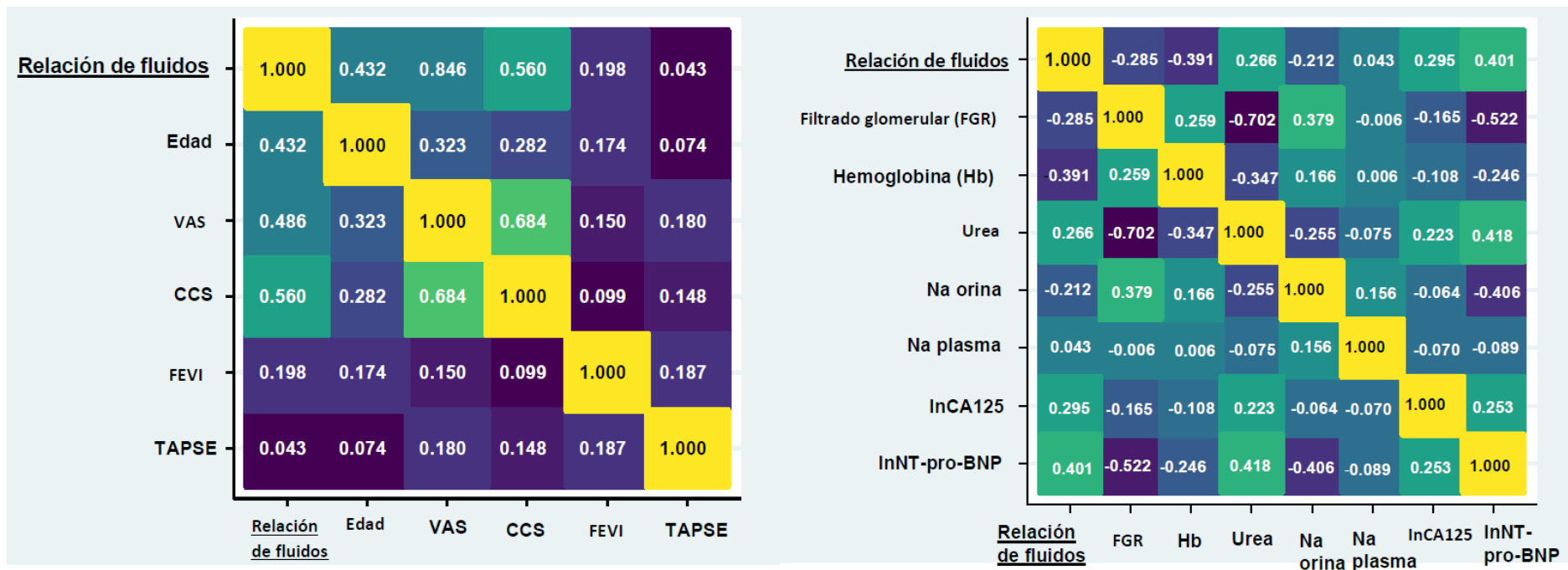
	1	2	3	4	p-valor
	(N = 78)	(N = 78)	(N = 79)	(N = 78)	
<b>EDAD (años)</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	69,6 (10,8)	70,6 (11,3)	76,3 (8,8)	81,0 (6,5)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	70,0 (64,0; 77,0)	73,0 (63,0; 79,0)	77,0 (70,0; 84,0)	81,0 (76,0; 87,0)	
<b>SEXO</b>					0,020
<b>Mujer (0)</b>	21 (26,9%)	34 (43,6%)	28 (35,4%)	39 (50,0%)	
<b>Hombre (1)</b>	57 (73,1%)	44 (56,4%)	51 (64,6%)	39 (50,0%)	
<b>AÑOS DE EVOLUCIÓN DE IC (años)</b>					0,643
<b>Media (DE)</b>	3,2 (4,1)	3,1 (4,0)	2,9 (2,3)	3,6 (3,1)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (0,0; 4,0)	2,0 (1,0, 4,0)	3,0 (1,0; 6,0)	
<b>INGRESOS PREVIOS</b>					0,910
<b>Media (DE)</b>	0,9 (0,7)	0,9 (1,0)	1,0 (1,1)	0,9 (1,1)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)	
<b>VAS</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	2,4 (2,6)	3,7 (2,9)	4,6 (3,0)	6,0 (2,6)	

<b>Mediana (C1; C3)</b>	2,0 (0,0; 4,0)	4,0 (1,0; 6,0)	6,0 (2,0; 7,0)	6,0 (5,0; 8,0)	
<b>FEVI (%)</b>					0,078
<b>Media (DE)</b>	49,5 (13,5)	51,8 (14,0)	53,1 (12,7)	55,1 (14,0)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	50,0 (39,0; 59,5)	55,0 (40,0; 63,0)	56,0 (43,0; 62,0)	59,0 (45,0; 65,0)	
<b>VENA CAVA INFERIOR (mm)</b>					0,082
<b>Media (DE)</b>	18,4 (4,1)	18,8 (3,9)	19,2 (4,5)	20,4 (5,2)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	17,5 (16,0; 21,0)	17,0 (16,0; 22,0)	18,0 (17,0; 20,0)	19,0 (17,0; 23,0)	
<b>TAPSE (mm)</b>					0,841
<b>Media (DE)</b>	19,2 (4,2)	19,6 (4,8)	20,1 (4,0)	19,5 (4,3)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	20,0 (16,0; 22,0)	19,0 (16,0; 24,0)	20,0 (17,0; 23,5)	19,0 (16,0; 23,0)	
<b>FRECUENCIA CARDÍACA (lpm)</b>					0,497
<b>Media (DE)</b>	73,2 (15,5)	73,5 (12,0)	71,4 (12,7)	74,8 (15,3)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	71,0 (62,0; 81,0)	73,0 (65,0; 80,0)	71,0 (61,0; 77,0)	73,0 (61,0; 85,0)	
<b>TAS (mmHg)</b>					0,375
<b>Media (DE)</b>	126,4 (20,4)	131,9 (22,4)	128,2 (26,6)	131,5 (22,1)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	127,0 (113,0; 140,0)	128,5 (119,0; 145,0)	130,0 (113,0; 146,0)	128,5 (114,0; 140,0)	
<b>TAD (mmHg)</b>					0,084
<b>Media (DE)</b>	68,6 (12,0)	71,9 (11,9)	66,9 (12,5)	69,6 (12,7)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	66,5 (60,0; 75,0)	70,0 (65,0; 78,0)	66,0 (58,0; 74,0)	69,5 (62,0; 76,0)	
<b>CLASE NYHA</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	1,8 (0,5)	1,9 (0,4)	2,1 (0,5)	2,3 (0,6)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	
<b>UREA</b>					0,001
<b>Media (DE)</b>	58,5 (29,3)	57,1 (31,7)	65,6 (32,0)	78,8 (47,3)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	47,0 (38,0; 75,0)	48,0 (38,0; 63,0)	58,0 (44,0; 87,0)	63,0 (50,0; 93,0)	
<b>FGR (mL/Minuto)</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	60,6 (24,5)	64,9 (25,1)	54,5 (23,2)	47,7 (20,6)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	60,4 (41,0; 79,0)	64,2 (49,7; 85,0)	50,7 (34,5; 71,7)	45,6 (32,3; 59,5)	
<b>K<sup>+</sup> SANGRE (mmol/L)</b>					0,360
<b>Media (DE)</b>	4,3 (0,5)	4,3 (0,5)	4,4 (0,5)	4,4 (0,6)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	4,2 (3,9; 4,6)	4,4 (4,1; 4,6)	4,5 (4,1; 4,8)	4,3 (3,9; 4,8)	
<b>HEMOGLOBINA (g/dl)</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	14,3 (1,7)	14,0 (2,0)	13,7 (2,1)	12,6 (2,0)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	14,6 (13,2; 15,6)	13,7 (12,9; 15,2)	13,6 (12,3; 14,8)	12,3 (11,6; 14,1)	
<b>ADE</b>					0,307
<b>Media (DE)</b>	14,4 (2,2)	14,6 (2,1)	14,9 (1,9)	15,0 (1,6)	

<b>Mediana (C1; C3)</b>	13,9 (13,0; 15,2)	14,0 (13,4; 15,3)	14,4 (13,5; 15,7)	14,8 (13,8; 15,8)	
<b>NA<sup>+</sup> PLASMA (mmol/L)</b>					0,031
<b>Media (DE)</b>	140,3 (2,7)	138,9 (3,3)	139,8 (2,8)	139,8 (3,3)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	140,0 (139,0; 142,0)	139,0 (138,0; 141,0)	140,0 (138,0; 142,0)	140,0 (138,0; 142,0)	
<b>NA<sup>+</sup> ORINA (mmol/L)</b>					0,051
<b>Media (DE)</b>	90,8 (41,5)	83,0 (42,2)	72,0 (34,8)	72,6 (36,5)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	80,5 (58,0; 124,0)	76,0 (48,0; 112,0)	69,0 (48,0; 92,0)	71,0 (44,0; 87,0)	
<b>CCS</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	1,8 (1,4)	3,2 (2,0)	3,8 (2,2)	5,1 (2,4)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	2,0 (1,0; 2,0)	3,0 (2,0; 5,0)	4,0 (2,0; 5,0)	5,0 (3,0; 7,0)	
<b>NT-PRO-BNP (pg/mL)</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	1693,9 (2562,3)	1307,2 (1634,3)	1869,3 (2599,7)	3699,2 (6330,3)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	611,0 (168,0; 2367,0)	873,0 (361,0; 1710,0)	1036,0 (556,0; 2214,0)	1624,0 (1036,0; 3225,0)	
<b>CA125 (U/mL)</b>					0,104
<b>Media (DE)</b>	20,4 (23,0)	26,0 (28,3)	64,2 (228,5)	39,0 (61,3)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	14,0 (10,0; 19,0)	14,0 (9,0; 28,0)	16,0 (10,0; 28,0)	20,0 (12,0; 40,0)	
<b>IMC</b>					0,064
<b>Media (DE)</b>	28,1 (4,7)	29,8 (5,1)	28,0 (5,2)	27,9 (5,0)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	28,8 (24,1; 31,2)	28,8 (26,5; 32,4)	27,6 (23,7; 30,9)	27,3 (24,5; 30,5)	
<b>LnCA125</b>					0,027
<b>Media (DE)</b>	2,7 (0,7)	2,8 (0,9)	3,0 (1,1)	3,1 (1,0)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	2,6 (2,3; 2,9)	2,6 (2,2; 3,3)	2,8 (2,3; 3,3)	3,0 (2,5; 3,7)	
<b>LnNT-PRO-BNP</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	6,4 (1,6)	6,6 (1,2)	6,9 (1,2)	7,5 (1,1)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	6,4 (5,1; 7,8)	6,8 (5,9; 7,4)	6,9 (6,3; 7,7)	7,4 (6,9; 8,1)	
<b>HTA</b>					0,018
<b>0</b>	22 (28,2%)	18 (23,1%)	10 (12,7%)	9 (11,5%)	
<b>1</b>	56 (71,8%)	60 (76,9%)	69 (87,3%)	69 (88,5%)	
<b>DM</b>					0,698
<b>0</b>	47 (60,3%)	42 (53,8%)	45 (57,0%)	40 (51,3%)	
<b>1</b>	31 (39,7%)	36 (46,2%)	34 (43,0%)	38 (48,7%)	
<b>DISLIPEMIA</b>					0,060
<b>0</b>	34 (43,6%)	23 (29,5%)	19 (24,1%)	24 (30,8%)	
<b>1</b>	44 (56,4%)	55 (70,5%)	60 (75,9%)	54 (69,2%)	
<b>FUMADOR</b>					0,021
<b>0</b>	67 (85,9%)	75 (96,2%)	71 (89,9%)	76 (97,4%)	
<b>1</b>	11 (14,1%)	3 (3,8%)	8 (10,1%)	2 (2,6%)	
<b>ERC</b>					0,015
<b>0</b>	57 (73,1%)	63 (80,8%)	53 (67,1%)	45 (57,7%)	

<b>1</b>	21 (26,9%)	15 (19,2%)	26 (32,9%)	33 (42,3%)	
<b>EPOC</b>					0,352
<b>0</b>	66 (84,6%)	73 (93,6%)	69 (87,3%)	68 (87,2%)	
<b>1</b>	12 (15,4%)	5 (6,4%)	10 (12,7%)	10 (12,8%)	
<b>OBESIDAD</b>					0,225
<b>/</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	
<b>0</b>	49 (64,5%)	45 (65,2%)	49 (74,2%)	51 (78,5%)	
<b>1</b>	27 (35,5%)	24 (34,8%)	16 (24,2%)	14 (21,5%)	
<b>CARDIOPATÍA ISQUÉMICA</b>					0,222
<b>0</b>	43 (55,1%)	44 (56,4%)	55 (69,6%)	49 (62,8%)	
<b>1</b>	35 (44,9%)	34 (43,6%)	24 (30,4%)	29 (37,2%)	
<b>CARDIOPATÍA VALVULAR</b>					0,025
<b>0</b>	60 (76,9%)	61 (78,2%)	59 (74,7%)	46 (59,0%)	
<b>1</b>	18 (23,1%)	17 (21,8%)	20 (25,3%)	32 (41,0%)	
<b>DISNEA</b>					<0,001
<b>0</b>	20 (25,6%)	13 (16,7%)	7 (8,9%)	3 (3,8%)	
<b>1</b>	39 (50,0%)	20 (25,6%)	20 (25,3%)	13 (16,7%)	
<b>2</b>	17 (21,8%)	36 (46,2%)	43 (54,4%)	34 (43,6%)	
<b>3</b>	2 (2,6%)	9 (11,5%)	9 (11,4%)	28 (35,9%)	
<b>ORTOPNEA</b>					0,001
<b>0</b>	59 (75,6%)	50 (64,1%)	40 (50,6%)	35 (44,9%)	
<b>1</b>	19 (24,4%)	24 (30,8%)	35 (44,3%)	42 (53,8%)	
<b>2</b>	0 (0,0%)	4 (5,1%)	4 (5,1%)	1 (1,3%)	
<b>INGURGITACIÓN YUGULAR</b>					<0,001
<b>0</b>	64 (82,1%)	51 (65,4%)	46 (58,2%)	32 (41,0%)	
<b>1</b>	14 (17,9%)	22 (28,2%)	21 (26,6%)	30 (38,5%)	
<b>2</b>	0 (0,0%)	5 (6,4%)	10 (12,7%)	14 (17,9%)	
<b>3</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,5%)	2 (2,6%)	
<b>EDEMAS TIBIOMALEOLARES</b>					<0,001
<b>0</b>	57 (73,1%)	44 (56,4%)	41 (51,9%)	25 (32,1%)	
<b>1</b>	20 (25,6%)	26 (33,3%)	20 (25,3%)	24 (30,8%)	
<b>2</b>	0 (0,0%)	5 (6,4%)	14 (17,7%)	19 (24,4%)	
<b>3</b>	1 (1,3%)	3 (3,8%)	4 (5,1%)	10 (12,8%)	
<b>CREPITANTES</b>					<0,001
<b>0</b>	74 (94,9%)	65 (83,3%)	58 (73,4%)	48 (61,5%)	
<b>1</b>	4 (5,1%)	12 (15,4%)	20 (25,3%)	27 (34,6%)	
<b>2</b>	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	3 (3,8%)	
<b>CLASE NYHA</b>					<0,001
<b>1</b>	18 (23,1%)	9 (11,5%)	6 (7,7%)	2 (2,6%)	
<b>2</b>	55 (70,5%)	65 (83,3%)	56 (71,8%)	54 (69,2%)	
<b>3</b>	5 (6,4%)	4 (5,1%)	16 (20,5%)	20 (25,6%)	
<b>4</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,6%)	

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VAS: Escala visual análoga; TAPSE: Excursión sistólica del plano del anillo tricúspide; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; FGR: Filtrado glomerular renal; ADE: Ancho de distribución eritrocitario; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus; ERC: Enfermedad renal crónica; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CCS: Puntuación de congestión compuesta; NT-PRO-BNP: Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; CA125: Antígeno carbohidrato 125; IMC: Índice de masa corporal.



**Figura 12.** Mapas de correlaciones de las diferentes variables estudiadas en el modelo de relación de fluidos. Se observan las correlaciones positivas en colores claros, aproximándose al amarillo, el cual representa la correlación perfecta ( $r = 0$ ). Las correlaciones inversas se muestran con colores oscuros, aproximándose al color negro ( $r = 1$ ).

#### 4.2.2. Análisis inferencial.

Los predictores independientes de la relación de fluidos fueron la edad, el sexo, la diabetes mellitus (DM), EPOC, la etiología valvular de la IC, el número de ingresos previos por descompensación, CCS, la frecuencia cardíaca, la presencia de hemoglobina y el lnCA125. La magnitud y dirección de estos predictores se presenta en la figura 13. Los valores más elevados de CCS ( $p < 0,001$ ) y CA125 ( $p = 0,040$ ) y menores de hemoglobina ( $p < 0,001$ ) se asociaron con valores más elevados de relación de fluidos. La edad ( $p < 0,001$ ) siguió un patrón de riesgo bimodal, mientras que el NT-pro-BNP no se asoció con este parámetro ( $p = 0,992$ ).

En este análisis se observó que el CCS contribuía de manera destacable al modelo (*drop in  $R^2$*  = 62,9%), siendo la variable que más contribuía, tras la cual fue la edad la variable que mayor contribución presentaba (*drop in  $R^2$*  = 22,1%).

Las demás variables, relacionadas con parámetros bioquímicos, factores de riesgo cardiovascular, etiología de la IC, constantes vitales, etc. Contribuyen al modelo de manera pobre. En orden de importancia, teniendo en cuenta el *drop in  $R^2$* , se sitúan la hemoglobina, los ingresos previos, la cardiopatía valvular y la frecuencia cardíaca, con valores de 4,9%, 0,9%, 0,8% y 0,5% respectivamente.

En cuanto al contexto multivariable, se observó que NT-pro-BNP no aportó información para predecir el parámetro de la relación de fluidos (*drop in  $R^2$*  = 0%). Sin embargo, la contribución de lnCA125 era algo mayor, con un *drop in  $R^2$*  = 2,3%.

Por tanto, según los resultados estudiados, el parámetro que presenta una mayor repercusión en los valores de relación de fluidos es la escala CCS.

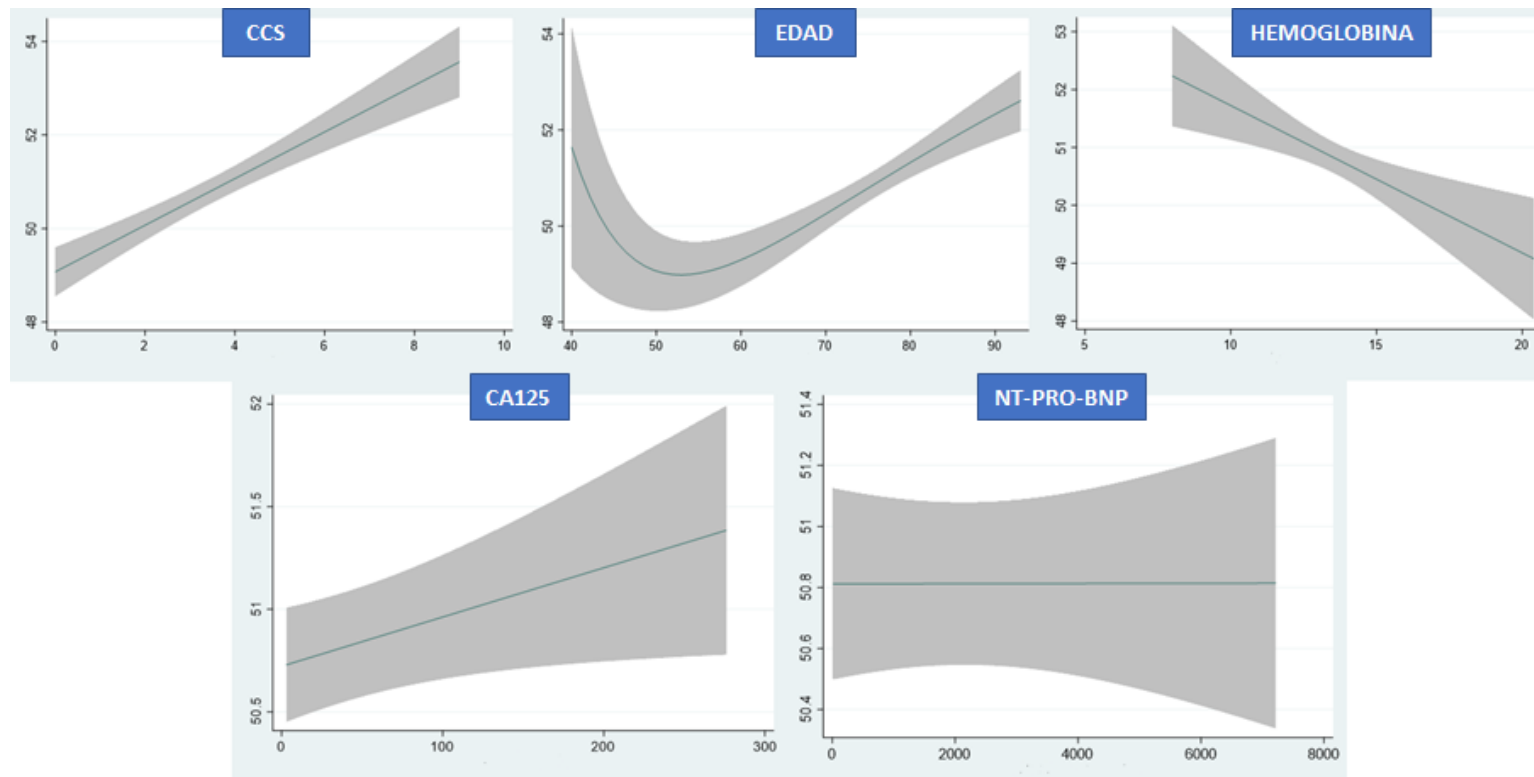
En la tabla 6 y la figura 13 se pueden observar estos resultados.



**Tabla 6.** Variables estudiadas en el modelo de relación de fluidos y sus valores de *drop in R<sup>2</sup>*.

<b>Variables</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
InNT-pro-BNP	0
Frecuencia cardíaca	0,5
EPOC	0,7
Cardiopatía valvular	0,8
Ingresos por descompensación	0,9
DM	1,2
InCA125	2,3
Sexo femenino	3,7
Hemoglobina	4,9
Edad	22,1
CCS	62,9

NT-PRO-BNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DM: Diabetes mellitus; CA125: antígeno carbohidrato 125; CCS: Puntuación de congestión compuesta.



**Figura 13.** Representación gráfica que muestra la forma funcional de las variables que contribuyen en mayor medida a explicar el modelo multivariado de “relación de fluidos”. En contraposición, se incluye la gráfica de NT-pro-BNP, que tiene una contribución nula a la explicación de dicho modelo. Esto contrasta además con el CA125, biomarcador que influye más en este caso (*drop in  $R^2 = 2,3$* ), tras la edad (*drop in  $R^2 = 22,1$* ). Las gráficas coinciden con los resultados observados previamente. Así, la asociación entre la relación de fluidos y CCS y CA125 es positiva, aunque sin llegar a ser lineal. En el caso de la hemoglobina, la asociación es negativa. En cuanto a la gráfica de edad, ésta presenta una morfología en “U”, es decir, se observa un mayor cociente de relación de fluidos en las edades extremas del estudio; 40 – 90 años.

### 4.3. Relación agua extracelular / intracelular y su asociación con parámetros de sobrecarga hídrica.

#### 4.3.1. Análisis descriptivo.

De forma similar a como ocurría con la relación de fluidos, la relación agua extracelular/intracelular (relación e/i) mostró asociación significativa con una serie de parámetros.

En primer lugar, se observó que la edad presentaba una asociación significativa ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,47$ ) y positiva, de manera que, a mayor volumen de agua extracelular, los pacientes tenían más edad. Esta relación no se observó con el sexo femenino de los pacientes ni con los años de evolución de IC ni los ingresos por descompensación de la enfermedad.

Este parámetro de bioimpedancia (relación e/i) presentó asociaciones significativas con factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo ( $p = 0,021$ ), la HTA ( $p = 0,023$ ) y la dislipemia ( $p = 0,043$ ; la relación e/i fue el único parámetro de bioimpedancia de los estudiados que mostró una asociación significativa con esta variable). Se relacionó también con la cardiopatía valvular ( $p = 0,011$ ). En el caso de la HTA, la dislipemia y la cardiopatía valvular, la asociación era positiva, de forma que los pacientes con un mayor volumen de agua extracelular eran aquellos que presentaban en mayor porcentaje HTA, dislipemia y cardiopatía de origen valvular. Sin embargo, con el tabaquismo ocurrió lo contrario (relación inversa), siendo los pacientes con mayor volumen extracelular aquellos que en menor porcentaje presentaban un hábito tabáquico.

Además, se vio una asociación significativa de este parámetro con variables de carácter clínico, como las escalas CCS, VAS y NYHA, con un valor de  $p < 0,001$  en los tres casos. La correlación con el CCS era intensa ( $r = 0,53$ ) y moderada con VAS ( $r = 0,39$ ). Se confirma que cuanto mayor era el volumen extracelular, mayor era la puntuación que los pacientes presentaban en estas tres escalas.

También se observó una asociación significativa con parámetros bioquímicos de lnNT-pro-BNP y lnCA125, los indicadores de función renal de filtrado glomerular y urea, así como con la hemoglobina. En todos los casos tenían un  $p < 0,001$ , excepto en el caso de lnCA125, el cual presentaba un  $p = 0,008$ . El lnNT-pro-BNP ( $r = 0,34$ ), la hemoglobina ( $r = -0,33$ ), el lnCA125 ( $r = 0,30$ ) la urea ( $r = 0,30$ ) y el filtrado glomerular ( $r = -0,20$ ) tenían una correlación moderada con la relación e/i. Dicha asociación era positiva en todos los parámetros mencionados (de manera que cuanto mayor cantidad de líquido extracelular, mayor era el valor de estos parámetros en los pacientes de estudio) excepto en el caso del filtrado glomerular y la hemoglobina, para los cuales la asociación era negativa, disminuyendo los valores de estos parámetro a medida que aumentaba el valor de agua extracelular.

A diferencia de lo que ocurría con la relación de fluidos, la relación e/i sí que está asociada con un parámetro ecocardiográfico: la FEVI ( $p = 0,045$ ), presentando una

correlación moderada de  $r = 0,26$ , de manera que, al aumentar la relación de agua extracelular con respecto a la intracelular, aumentaba la FEVI de los pacientes.

Los pacientes que se encontraban en los cuartiles superiores de la relación e/i y, por tanto, presentaban un predominio de agua extracelular, se caracterizaban por tener **mayor edad** (se observó que los pacientes de mayor edad muestran un menor volumen de líquidos corporales, encontrándose principalmente a nivel extracelular y extravascular), una mayor incidencia de cardiopatía valvular, presentar puntuaciones más altas de las escalas CCS, VAS y clase funcional NYHA, una FEVI más alta, con una mediana de 59 (45; 65) en el cuartil más alto, valores más elevados de CA125, NT-pro-BNP y urea, así como menores valores de filtrado glomerular y de hemoglobina. Estos pacientes también presentaban un mayor porcentaje de HTA (específicamente un 88,5% en el cuarto cuartil frente a un 73,1% en el primer cuartil) y de dislipemia, así como un menor porcentaje de tabaquismo.

Estos resultados se encuentran reflejados en la tabla 7 y la figura 14 mostradas a continuación.

**Tabla 7.** Características base de la población de estudio con respecto a la relación e/i, catalogadas en cuartiles (1-4). N corresponde al tamaño muestral.

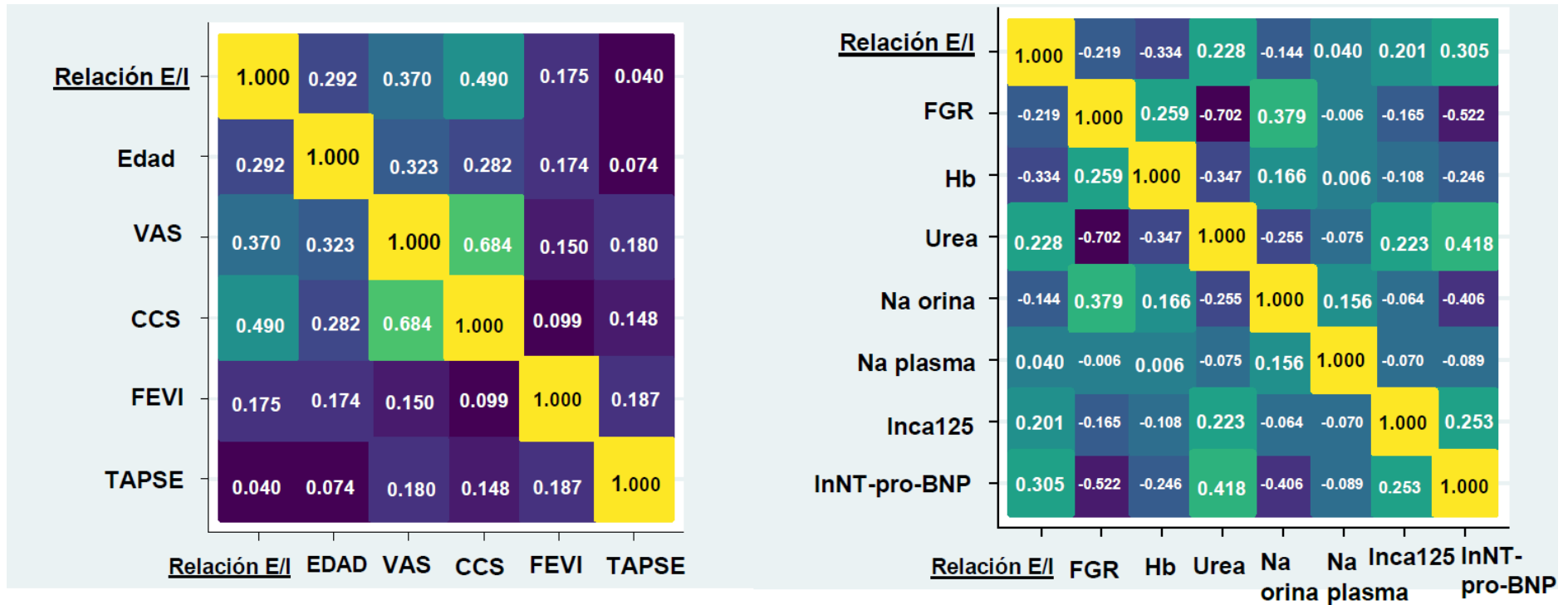
	1	2	3	4	
	(N = 78)	(N = 78)	(N = 79)	(N = 78)	p-valor
<b>EDAD (años)</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	69,9 (10,7)	70,6 (11,1)	76,5 (9,2)	80,4 (7,0)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	70,0 (64,0; 77,0)	72,5 (65,0; 79,0)	78,0 (70,0; 84,0)	81,0 (75,0; 87,0)	
<b>AÑOS DE EVOLUCIÓN DE IC (años)</b>					0,543
<b>Media (DE)</b>	3,2 (4,1)	3,2 (4,0)	2,9 (2,3)	3,7 (3,1)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (0,0; 4,0)	2,0 (1,0; 5,0)	3,0 (2,0; 6,0)	
<b>SEXO</b>					0,071
<b>Mujer (0)</b>	21 (26,9%)	31 (39,7%)	34 (43,0%)	36 (46,2%)	
<b>Hombre (1)</b>	57 (73,1%)	47 (60,3%)	45 (57,0%)	42 (53,8%)	
<b>INGRESOS PREVIOS</b>					0,862
<b>Media (DE)</b>	0,9 (0,7)	0,9 (1,0)	1,0 (1,1)	0,9 (1,1)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)	
<b>VAS</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	2,3 (2,5)	4,0 (3,0)	4,4 (3,0)	6,1 (2,5)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	2,0 (0,0; 4,0)	4,0 (1,0; 7,0)	5,0 (2,0; 7,0)	6,0 (5,0; 8,0)	
<b>FEVI (%)</b>					0,045
<b>Media (DE)</b>	49,7 (13,3)	50,8 (14,1)	53,7 (12,6)	55,2 (14,0)	
<b>Mediana (C1, C3)</b>	50,0 (40,0; 59,0)	55,0 (40,0; 62,0)	56,0 (43,0; 62,5)	59,0 (45,0; 65,0)	
<b>VENA CAVA INFERIOR (mm)</b>					0,071
<b>Media (DE)</b>	18,5 (4,1)	18,8 (4,0)	19,1 (4,3)	20,5 (5,2)	

<b>Mediana (C1; C3)</b>	18,0 (16,0; 21,0)	17,0 (16,0; 22,0)	18,0 (16,5; 20,5)	19,0 (17,0; 24,0)	
<b>TAPSE (mm)</b>					0,702
<b>Media (DE)</b>	18,9 (4,2)	19,9 (4,6)	19,8 (4,4)	19,7 (4,2)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	19,5 (15,0; 22,0)	21,0 (17,0; 24,0)	19,0 (17,0; 23,0)	19,5 (16,0; 23,0)	
<b>FRECUENCIA CARDÍACA (lpm)</b>					0,895
<b>Media (DE)</b>	73,1 (15,5)	73,9 (11,6)	72,3 (13,3)	73,6 (15,2)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	71,0 (61,0; 81,0)	73,0 (65,0; 80,0)	71,0 (63,0; 78,0)	72,0 (61,0; 84,0)	
<b>TAS (mmHg)</b>					0,451
<b>Media (DE)</b>	126,4 (20,1)	131,6 (22,5)	128,8 (27,3)	131,3 (21,4)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	126,0 (114,0; 140,0)	128,5 (119,0; 145,0)	130,0 (113,0; 146,0)	127,5 (114,0; 141,0)	
<b>TAD (mmHg)</b>					0,224
<b>Media (DE)</b>	68,8 (11,9)	71,4 (12,3)	67,3 (12,3)	69,4 (12,7)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	67,5 (61,0; 75,0)	70,0 (62,0; 78,0)	67,0 (60,0; 76,0)	69,5 (62,0; 75,0)	
<b>CLASE NYHA</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	1,8 (0,5)	1,9 (0,4)	2,1 (0,5)	2,3 (0,6)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	
<b>UREA</b>					0,001
<b>Media (DE)</b>	56,5 (25,7)	59,4 (34,5)	65,0 (31,8)	79,2 (47,5)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	47,0 (37,0; 73,0)	48,5 (38,5; 65,5)	58,0 (44,0; 78,0)	64,5 (50,0; 97,0)	
<b>FGR (mL/Minuto)</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	61,6 (24,2)	62,8 (25,5)	56,1 (23,2)	47,3 (20,8)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	60,4 (44,1; 82,4)	63,9 (48,9; 82,8)	52,1 (38,2; 71,7)	45,3 (32,2; 59,5)	
<b>K<sup>+</sup> SANGRE (mmol/L)</b>					0,194
<b>Media (DE)</b>	4,3 (0,5)	4,4 (0,5)	4,4 (0,5)	4,4 (0,6)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	4,2 (3,9; 4,6)	4,4 (4,2; 4,6)	4,5 (4,1; 4,8)	4,3 (3,9; 4,8)	
<b>HEMOGLOBINA (g/dL)</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	14,3 (1,6)	14,0 (2,1)	13,6 (2,0)	12,6 (2,0)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	14,6 (13,3; 15,6)	13,8 (12,7; 15,5)	13,6 (12,1; 14,7)	12,4 (11,6; 13,8)	
<b>ADE</b>					0,250
<b>Media (DE)</b>	14,4 (2,0)	14,7 (2,3)	14,8 (1,8)	15,1 (1,8)	
<b>Mediana (C1, C3)</b>	13,9 (13,1; 15,2)	14,1 (13,4; 15,3)	14,3 (13,4; 15,7)	14,8 (13,8; 15,9)	
<b>NA<sup>+</sup> PLASMA (mmol/L)</b>					0,015
<b>Media (DE)</b>	140,5 (2,5)	138,9 (2,7)	139,7 (3,3)	139,7 (3,5)	
<b>Mediana (C1; Q3)</b>	140,0 (139,0; 142,0)	139,0 (138,0; 141,0)	140,0 (138,0; 142,0)	140,0 (138,0; 142,0)	
<b>NA<sup>+</sup> ORINA (mmol/L)</b>					0,054

<b>Media (DE)</b>	90,0 (41,6)	83,9 (41,0)	74,0 (35,4)	70,5 (36,9)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	80,0 (58,0; 118,0)	79,0 (53,5; 111,0)	70,0 (49,0; 93,0)	67,5 (42,0; 86,0)	
<b>CCS</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	1,8 (1,4)	3,2 (2,1)	3,8 (2,1)	5,2 (2,3)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	1,5 (1,0; 2,0)	3,0 (2,0; 5,0)	4,0 (2,0; 5,0)	5,0 (3,0; 7,0)	
<b>NT-PRO-BNP (pg/mL)</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	1743,1 (2555,3)	1135,4 (1539,3)	2045,3 (2649,1)	3643,6 (6333,2)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	753,5 (186,0; 2530,0)	724,5 (324,0; 1320,0)	1074,0 (581,0; 2595,0)	1624,0 (1036,0; 3097,0)	
<b>CA125 (U/mL)</b>					0,170
<b>Media (DE)</b>	21,5 (24,2)	23,9 (27,0)	46,2 (161,0)	58,1 (174,9)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	14,0 (10,0; 19,0)	14,0 (8,0; 23,0)	16,0 (10,0; 31,0)	22,0 (12,0; 41,0)	
<b>IMC</b>					0,065
<b>Media (DE)</b>	28,1 (4,5)	29,8 (5,2)	28,0 (5,2)	27,9 (5,1)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	28,8 (24,2; 31,1)	28,9 (26,5; 32,4)	27,3 (24,4; 30,4)	27,2 (24,2; 31,0)	
<b>LnCA125</b>					0,008
<b>Media (DE)</b>	2,7 (0,8)	2,8 (0,8)	2,9 (1,0)	3,2 (1,1)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	2,6 (2,3; 2,9)	2,6 (2,1; 3,1)	2,8 (2,3; 3,4)	3,1 (2,5; 3,7)	
<b>LnNT-PRO-BNP</b>					<0,001
<b>Media (DE)</b>	6,4 (1,6)	6,5 (1,1)	7,0 (1,2)	7,5 (1,1)	
<b>Mediana (C1; C3)</b>	6,6 (5,2; 7,8)	6,6 (5,8; 7,2)	7,0 (6,4; 7,9)	7,4 (6,9; 8,0)	
<b>HTA</b>					0,023
<b>0</b>	21 (26,9%)	19 (24,4%)	10 (12,7%)	9 (11,5%)	
<b>1</b>	57 (73,1%)	59 (75,6%)	69 (87,3%)	69 (88,5%)	
<b>DM</b>					0,783
<b>0</b>	47 (60,3%)	42 (53,8%)	44 (55,7%)	41 (52,6%)	
<b>1</b>	31 (39,7%)	36 (46,2%)	35 (44,3%)	37 (47,4%)	
<b>DISLIPEMIA</b>					0,043
<b>0</b>	34 (43,6%)	23 (29,5%)	18 (22,8%)	25 (32,1%)	
<b>1</b>	44 (56,4%)	55 (70,5%)	61 (77,2%)	53 (67,9%)	
<b>FUMADOR</b>					0,021
<b>0</b>	67 (85,9%)	75 (96,2%)	71 (89,9%)	76 (97,4%)	
<b>1</b>	11 (14,1%)	3 (3,8%)	8 (10,1%)	2 (2,6%)	
<b>ERC</b>					0,071
<b>0</b>	58 (74,4%)	60 (76,9%)	54 (68,4%)	46 (59,0%)	
<b>1</b>	20 (25,6%)	18 (23,1%)	25 (31,6%)	32 (41,0%)	
<b>EPOC</b>					0,384
<b>0</b>	65 (83,3%)	72 (92,3%)	70 (88,6%)	69 (88,5%)	
<b>1</b>	13 (16,7%)	6 (7,7%)	9 (11,4%)	9 (11,5%)	
<b>OBESIDAD</b>					0,212
<b>/</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	
<b>0</b>	49 (63,6%)	44 (65,7%)	51 (76,1%)	50 (76,9%)	

<b>1</b>	28 (36,4%)	23 (34,3%)	15 (22,4%)	15 (23,1%)	
<b>CARDIOPATÍA ISQUÉMICA</b>					0,509
<b>0</b>	43 (55,1%)	46 (59,0%)	51 (64,6%)	51 (65,4%)	
<b>1</b>	35 (44,9%)	32 (41,0%)	28 (35,4%)	27 (34,6%)	
<b>CARDIOPATÍA VALVULAR</b>					0,011
<b>0</b>	61 (78,2%)	61 (78,2%)	59 (74,7%)	45 (57,7%)	
<b>1</b>	17 (21,8%)	17 (21,8%)	20 (25,3%)	33 (42,3%)	
<b>DISNEA</b>					<0.001
<b>0</b>	20 (25,6%)	14 (17,9%)	6 (7,6%)	3 (3,8%)	
<b>1</b>	39 (50,0%)	17 (21,8%)	24 (30,4%)	12 (15,4%)	
<b>2</b>	17 (21,8%)	38 (48,7%)	39 (49,4%)	36 (46,2%)	
<b>3</b>	2 (2,6%)	9 (11,5%)	10 (12,7%)	27 (34,6%)	
<b>ORTOPNEA</b>					0,002
<b>0</b>	59 (75,6%)	47 (60,3%)	45 (57,0%)	33 (42,3%)	
<b>1</b>	19 (24,4%)	27 (34,6%)	32 (40,5%)	42 (53,8%)	
<b>2</b>	0 (0,0%)	4 (5,1%)	2 (2,5%)	3 (3,8%)	
<b>INGURGITACIÓN YUGULAR</b>					<0,001
<b>0</b>	64 (82,1%)	52 (66,7%)	45 (57,0%)	32 (41,0%)	
<b>1</b>	14 (17,9%)	20 (25,6%)	22 (27,8%)	31 (39,7%)	
<b>2</b>	0 (0,0%)	6 (7,7%)	9 (11,4%)	14 (17,9%)	
<b>3</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (3,8%)	1 (1,3%)	
<b>EDEMAS TIBIOMALEOLARES</b>					<0,001
<b>0</b>	57 (73,1%)	45 (57,7%)	41 (51,9%)	24 (30,8%)	
<b>1</b>	20 (25,6%)	27 (34,6%)	19 (24,1%)	24 (30,8%)	
<b>2</b>	0 (0,0%)	3 (3,8%)	15 (19,0%)	20 (25,6%)	
<b>3</b>	1 (1,3%)	3 (3,8%)	4 (5,1%)	10 (12,8%)	
<b>CREPITANTES</b>					<0,001
<b>0</b>	75 (96,2%)	63 (80,8%)	58 (73,4%)	49 (62,8%)	
<b>1</b>	3 (3,8%)	14 (17,9%)	20 (25,3%)	26 (33,3%)	
<b>2</b>	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	3 (3,8%)	
<b>CLASE NYHA</b>					<0,001
<b>1</b>	18 (23,1%)	9 (11,5%)	6 (7,7%)	2 (2,6%)	
<b>2</b>	55 (70,5%)	64 (82,1%)	57 (73,1%)	54 (69,2%)	
<b>3</b>	5 (6,4%)	5 (6,4%)	15 (19,2%)	20 (25,6%)	
<b>4</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,6%)	

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VAS: Escala visual análoga; TAPSE: Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; FGR: Filtrado glomerular renal; ADE: Ancho de distribución eritrocitario; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus; ERC: Enfermedad renal crónica; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CCS: Puntuación de congestión compuesta; NT-PRO-BNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; CA125: antígeno carbohidrato 125; IMC: Índice de masa corporal.



**Figura 14.** Mapas de correlaciones de las diferentes variables estudiadas en el modelo de relación de fluidos. Se observan las correlaciones positivas en colores claros, aproximándose al amarillo, el cual representa la correlación perfecta ( $r = 0$ ). Las correlaciones inversas se muestran con colores oscuros, aproximándose al color negro ( $r = 1$ ).



#### 4.3.2. Análisis inferencial.

Los predictores independientes de la relación de agua extracelular/intracelular fueron la edad, el sexo femenino, el número de ingresos previos por descompensación, CCS, hemoglobina, lnCA125 y lnNT-pro-BNP. La forma funcional, es decir, la magnitud y dirección de los predictores independientes de la relación de fluidos se muestran en la figura 15. Valores más elevados de CCS ( $p < 0,001$ ), CA125 ( $p = 0,033$ ) y valores menores de hemoglobina ( $p < 0,001$ ) se asociaron con valores más elevados de relación e/i. La edad presenta, al igual que en el caso anterior, un patrón de riesgo bimodal ( $p < 0,001$ ) y la relación con el NT-pro-BNP no fue significativa ( $p = 0,228$ ).

La variable CCS fue la que más contribuyó a la explicación del modelo de relación e/i, con un *drop in R<sup>2</sup>* de 69,3%, al igual que en el modelo anterior.

La segunda variable con mayor contribución fue la edad (*drop in R<sup>2</sup>* = 19,4%), seguida por el sexo femenino y los valores de hemoglobina (*drop in R<sup>2</sup>* = 3,4% en ambos casos).

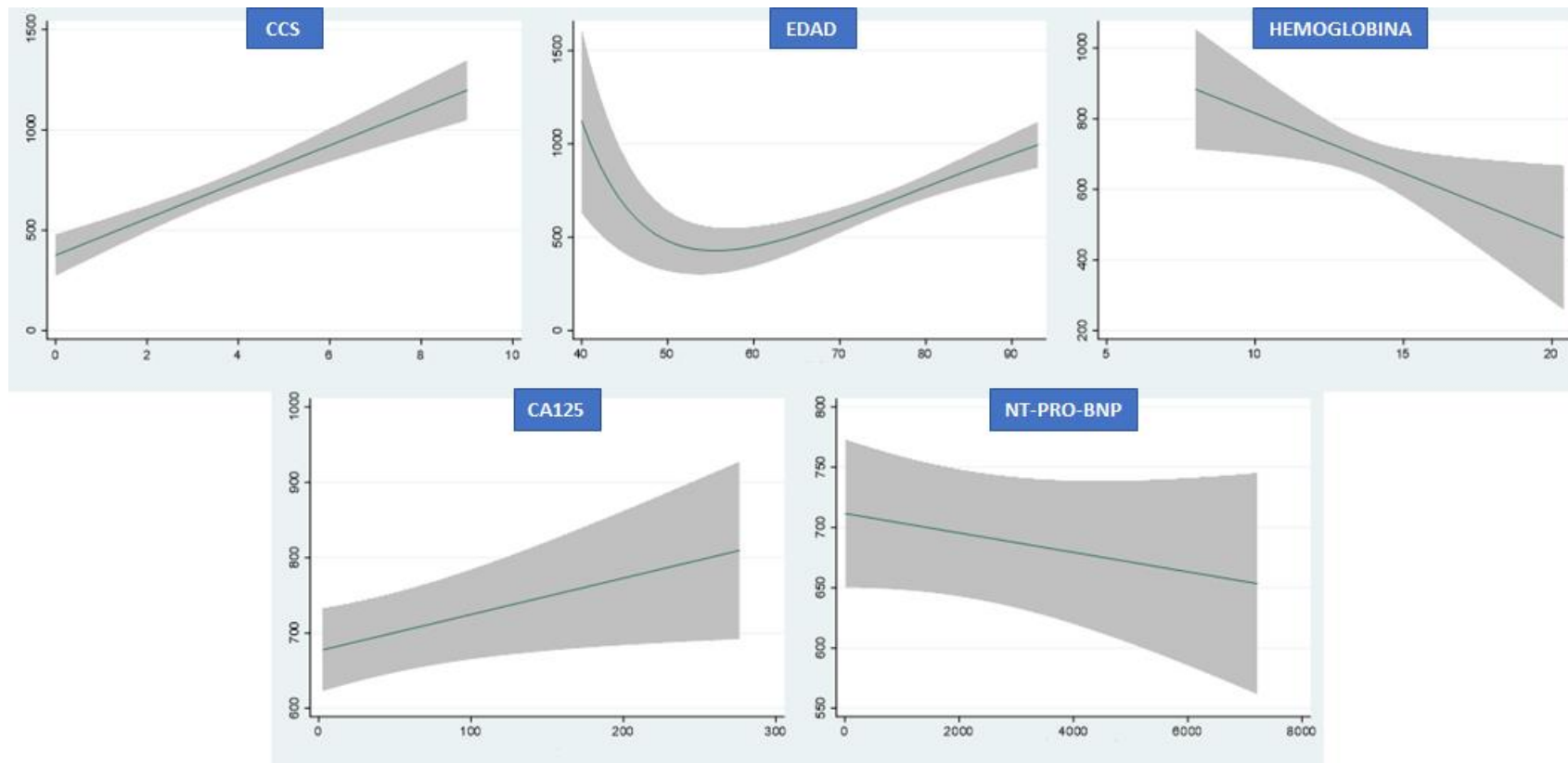
A diferencia de lo observado en el modelo de relación de fluidos, el lnNT-pro-BNP sí contribuye a la explicación de este modelo, aunque no en gran medida (*drop in R<sup>2</sup>* = 0,8%), mientras que lnCA125 presentaba una contribución algo mayor (*drop in R<sup>2</sup>* = 2,7%).

Los valores de *drop in R<sup>2</sup>* de las variables implicadas en la explicación del modelo de la relación e/i se encuentran representados a continuación, en la tabla 8.

**Tabla 8.** Variables estudiadas en el modelo de relación e/i y sus valores de *drop in R<sup>2</sup>*.

VARIABLE	R <sup>2</sup>
lnNT-pro-BNP	0,8
Ingresos por descompensación	1,1
lnCA125	2,7
Hemoglobina	3,4
Sexo femenino	3,4
Edad	19,4
CCS	69,3

NT-PRO-BNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; CA125: antígeno carbohidrato 125; CCS: Puntuación de congestión compuesta.



**Figura 15.** Representación gráfica de la forma funcional de las variables que contribuyen en mayor medida a la explicación del modelo multivariado de la relación e/i. En este caso, y a diferencia del modelo anterior, la variable NT-pro-BNP contribuye de manera discreta a explicar dicho modelo (*drop in R<sup>2</sup> = 0,8%*). CCS sigue siendo la variable que más contribuye (*drop in R<sup>2</sup> = 69,3%*), seguida por la edad (*drop in R<sup>2</sup> = 19,4%*). Las gráficas son congruentes con los resultados previos, mostrando una asociación positiva entre la relación e/i y CCS y CA125, así como una relación negativa con la hemoglobina.

Este estudio incluyó durante 6 meses los datos de 313 pacientes diagnosticados de IC, los cuales seguían revisiones en la unidad de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Tras realizarles evaluaciones analíticas y escalas de congestión, así como la técnica de bioimpedancia, se observó una asociación significativa entre dichas variables y dos parámetros de bioimpedancia: la relación de fluidos y la relación de agua extracelular e intracelular (relación e/i).

Concretamente, pudo observarse que, existía una asociación positiva y significativa entre parámetros de congestión y severidad de la enfermedad y la sobrecarga hídrica. En los casos en los cuales los parámetros de congestión utilizados en el estudio, tanto clínicos (escalas y clase funcional) como analíticos (biomarcadores observados en las analíticas), indicaban la presencia de sobrecarga hídrica, los resultados de las pruebas de bioimpedancia coincidían, es decir, indicaban exceso de fluidos o una alteración en la distribución de los mismos, normalmente mostrando un exceso de agua extracelular con respecto a la intracelular. Además, el dispositivo de bioimpedancia utilizado en el estudio permitió determinar, no sólo los niveles de sobrecarga hídrica presentes en los pacientes, sino también la localización de dicha sobrecarga de fluidos en el organismo, la cual es una importante ventaja a tener en cuenta.

#### 4.4. Bioimpedancia en IC y otras patologías cardiovasculares.

En el presente estudio, el dispositivo utilizado (*BioScan touch i8 – IVF* de Maltron) usa tecnología BIA multifrecuencia. Se decidió el uso de esta tecnología por la exhaustiva caracterización que aportaba sobre el estado de hidratación y la distribución de fluidos, pudiendo determinar de manera tanto absoluta como relativa la cantidad de agua, la localización de la misma (extra o intracelular), el cálculo de la bioimpedancia, el ángulo fase, y otras características que, a pesar de no ser relevantes para este estudio en concreto, pueden resultar de interés para futuros trabajos, como es el caso de la densidad ósea, la composición muscular, mineral y electrolítica del organismo, el índice tanto de salud como de fuerza, el factor de riesgo cardiovascular que presenta el paciente si se introducen ciertos parámetros analíticos, etc. La elección de este dispositivo también se debió a la evidencia que lo respaldaba en otros ámbitos.

El dispositivo Maltron se había usado previamente en estudios del estado nutricional de pacientes con sepsis (33), pacientes con cirrosis hepática (34), madres en periodo de lactancia (35), síndrome compartimental de pacientes críticos (36), terapias de fluido intravenosas en pacientes perioperatorios o cuidados intensivos (37) y la importancia de la pérdida de masa muscular en el pronóstico de pacientes con cáncer de esófago (38) entre otros.

En cuanto a los valores numéricos que deben tener los umbrales para considerar si un paciente presenta sobrecarga de fluidos, aún no se ha establecido un consenso entre profesionales, ya que los diferentes estudios no han coincidido en los umbrales que estiman para determinar sobrehidratación y usan valores diferentes. Esto ha dificultado homogeneizar los resultados de trabajos existentes a la hora de tenerlos en cuenta.

Si se observan revisiones sobre bioimpedancia en pacientes con IC y/o ERC, se determinaron el índice de hidratación BIVA, el ángulo fase y el volumen, tanto total como relativo, de agua extracelular como los marcadores más fiables a la hora de valorar la sobrehidratación de dichos pacientes (39). El estudio realizado coincide con respecto a la importancia del índice de relación de agua extracelular/intracelular, y además destaca el parámetro de relación de fluidos, los cuales presentaron una asociación significativa y correlación mayor con los parámetros de congestión.

Es importante indicar también que la mayoría de estudios previos de bioimpedancia en pacientes con IC escogieron una población de pacientes descompensados con IC aguda, mientras que los pacientes de este estudio eran ambulatorios, tratándose por ello de dos poblaciones de diferentes características y de las cuales no se pueden extrapolar resultados. Tampoco se pueden hacer comparaciones con los resultados obtenidos por dispositivos de bioimpedancia diferentes, especialmente entre las técnicas de BIS y BIA, ya que los cálculos se realizan mediante diferentes metodologías. La BIS es capaz de calcular, al igual que los modelos BIA, el volumen total o ratios de volumen extracelular, así como la masa grasa y la masa libre de grasa, pero también es capaz de calcular la sobrecarga de fluidos absoluta y relativa independientemente de la composición corporal, gracias a los cálculos con un modelo de 3 compartimentos: masa grasa, masa libre de grasa (estos son los compartimentos tenidos en cuenta en los modelos BIA) y demás componentes (principalmente proteínas y minerales).

#### 4.5. Bioimpedancia y gravedad de la IC.

Además, se pudieron observar otros datos de interés, como que, al aumentar la edad de los pacientes, disminuía el agua corporal presente en los mismos de acuerdo a las pruebas realizadas, aumentando además la cantidad de agua extracelular y extravascular. Esta disminución de agua corporal puede deberse a cambios en la composición del organismo relacionados con la edad, de manera que disminuye la masa muscular y aumenta el tejido grasa. También se observó que al disminuir la filtración glomerular y, por tanto, el sodio en orina, aumentaba el volumen corporal de fluidos. Esto coincidía con lo observado anteriormente en estudios de pacientes sometidos a diálisis (40), cuyo umbral de sobrecarga de fluidos (inicialmente del 7-15% de sobrecarga y posteriormente sólo del 7%) es mayor que en pacientes de IC (41-43), pues el grado de congestión en estos pacientes no es tan extremo si no presentan un grave deterioro de la función renal.

Resulta también interesante señalar la relación entre la obesidad y la detección de sobrecarga de fluidos. El análisis realizado durante el estudio permitió determinar que los pacientes con obesidad se encontraban distribuidos en los cuartiles superiores de volumen de fluidos. Sin embargo, este hallazgo debe considerarse con cautela, pues el exceso de masa grasa en el organismo puede llevar a sobreestimar el volumen de fluidos del paciente. El único análisis de bioimpedancia que no presentaría tal sesgo es la BIS, comentada en el apartado 1.3. Sin embargo, esta no es la técnica utilizada en este estudio. Esto es, de hecho, otro de los motivos por los cuales es tan complicado

homogeneizar los trabajos que utilizan técnicas de bioimpedancia, pues no solo se consideran distintos umbrales de sobrecarga hídrica, sino que se utilizan, además, diferentes tecnologías de bioimpedancia, sin tener en todos los casos la posibilidad de reconvertir parámetros de una tecnología a otra, especialmente entre la BIA y la BIS.

Otros parámetros como los factores de riesgo cardiovascular o los años de evolución de la enfermedad, así como ingresos previos no han resultado de gran interés, pues el estudio realizado es transversal y no se ha llevado a cabo un seguimiento a largo plazo.

#### 4.6. Bioimpedancia y diagnóstico de congestión hídrica.

Durante esta investigación se ha observado que la bioimpedancia presenta una alta sensibilidad para detectar una sobrecarga de volumen, incluso cuando no es apreciable clínicamente o los biomarcadores aún no la detectan. Esto es crucial para realizar una intervención terapéutica temprana y evitar de esta manera hospitalizaciones. La técnica de bioimpedancia permite, además, una evaluación del estado de hidratación más precisa al alta hospitalaria, evitando reingresos tras la misma.

Puede ser interesante realizar más estudios para confirmar esta sensibilidad mayor a la de los biomarcadores circulantes, aunque ya se ha observado que la bioimpedancia es más precisa para detectar congestión periférica en pacientes con IC aguda o crónica que el biomarcador BNP (44) y que la bioimpedancia combinada con la evaluación de signos y síntomas mejora la predicción de eventos cardiovasculares en los próximos 3 meses respecto a los BNP solos (45).

También es importante tener en cuenta que la bioimpedancia, a pesar de detectar la sobrecarga de fluidos y orientar hacia su distribución en el organismo, determinando así el fenotipo de congestión en cada caso, no especifica en qué compartimento concreto del cuerpo se encuentra. Sin embargo, la realización de otras técnicas de detección, puede aumentar en gran medida esta información.

De hecho, con una gestión adecuada de los recursos, la bioimpedancia y la información que ésta aporta, es un gran paso hacia la medicina personalizada de precisión y calidad.

Es importante también destacar que la bioimpedancia no busca sustituir ninguno de los recursos disponibles para valorar la congestión, sino introducirse como una herramienta adicional, aumentando la sensibilidad de detección y la información obtenida para dicha valoración.

Para finalizar, los resultados de estudios que se van realizando con técnicas de bioimpedancia son cada vez más prometedores y están despertando un interés creciente en esta técnica y el desarrollo de estudios y dispositivos nuevos. Por ejemplo, ya se han desarrollado dispositivos que miden la impedancia torácica y se ha observado evidencia de que la sobrecarga de fluidos a este nivel puede predecir la hospitalización y tiene potencial clínico para monitorizar la diuresis (46-48), aunque de momento lo recomendable es realizar la bioimpedancia de cuerpo entero (tipo *trunk*), tal y como se ha hecho en este estudio.

En cuanto a la aplicabilidad clínica de esta técnica, este método puede resultar de gran utilidad para evaluar la sobrecarga hídrica en IC, especialmente identificando la congestión o sobrecarga hídrica “subclínica” tan común en estos pacientes. Además, podría ser de suma utilidad para la monitorización de pacientes con IC, especialmente tras un ingreso y en casos de IC más avanzada. Por último, es interesante especificar que la introducción permanente de la bioimpedancia podría ser útil en la guía y monitorización del tratamiento diurético en estos pacientes con sobrecarga hídrica.

#### 4.7. Limitaciones.

Como se ha mencionado anteriormente, este estudio no ha realizado un seguimiento a largo plazo de los pacientes. Es por ello que no se han podido realizar estimaciones pronósticas o comparaciones formales con otros indicadores de sobrecarga de fluidos. La naturaleza transversal del estudio puede ser considerada como una limitación del mismo, y confirma la necesidad de realizar estudios longitudinales que tengan en cuenta medidas seriadas de cada paciente en lugar de una sola medida basal.

Otra limitación a tener en cuenta es el hecho de que se trata de un estudio unicéntrico.

Además, los valores ecocardiográficos tenidos en cuenta en la mayoría de los casos no corresponden al mismo día en que se realizó la prueba de bioimpedancia. Esto puede ser una razón por la que los parámetros ecocardiográficos presentaban una asociación tan pobre con los parámetros de bioimpedancia.

## 5. Conclusiones.

La bioimpedancia es una técnica que podría ser de gran utilidad en la evaluación de la composición, así como la distribución y contenido de agua corporal.

En este estudio se ha podido confirmar que, efectivamente, la aplicación de la bioimpedancia con este fin no es simplemente una cuestión teórica, sino que a nivel práctico se ha observado asociación significativa entre los valores dados por esta técnica y los parámetros clínicos y bioquímicos, así como los parámetros ecocardiográficos utilizados actualmente para determinar el estado de congestión en pacientes con IC. Específicamente se ha podido observar una fuerte asociación entre los parámetros mencionados y los valores de relación de fluidos y de agua extracelular/intracelular dados por la bioimpedancia.

Sin embargo, sería interesante, e incluso necesario, realizar más estudios a largo plazo y multicéntricos en pacientes tanto ambulatorios como hospitalarios para determinar la utilidad pronóstica de la prueba y realizar una monitorización de pacientes, etc. con el fin de confirmar y consolidar los resultados observados en este y otros estudios hasta la fecha.

## 6. Bibliografía.

1. McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42: 3599-3726
2. Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79(17): 263-421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
3. National Institute for Health and Care Excellence. Acute heart failure: diagnosis and management. London (UK), 2014 (actualizado Noviembre 2021; citado 19 Febrero 2023) (Acute heart failure: Diagnosis and management [CG187]) Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/cg187](http://www.nice.org.uk/guidance/cg187)
4. Lund, L.H., Claggett, B., Liu, J., Lam, C.S., Jhund, P.S., Rosano, G.M., et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 1230-1239.
5. Solomon, S.D., Claggett, B., Lewis, E.F., Desai, A., Anand, I., Sweitzer, N.K., et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016; 37: 455-462.
6. Solomon, S.D., McMurray, J.J.V., Anand I.S., Ge, J., Lam, C.S.P., Maggioni, A.P., et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1609-1620.
7. Abdul-Rahim, A.H., Shen, L., Rush, C.J., Jhund, P.S., Lees, K.R., McMurray, J.J.V. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 1139-1145.
8. Cleland, J.G., Tendera, M., Adamus, J., Freemantle, N., Polonski, L., Taylor, J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2338-2345.
9. Cleland, J.G.F., Bunting, K.V., Flather, M.D., Altman, D.G., Holmes, J., Coats, A.J.S., et al. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018; 39: 26-35.
10. Lam, C.S.P., Voors, A.A., Piotr, P., McMurray, J.J.V., Solomon, S.D. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2020; 41: 2353-2355.



11. Accardi, A.J., Matsubara, B.S., Gaw, R.L., Daleiden-Burns, A., Heywood, J.T. Clinical Utility of Fluid Volume Assessment in Heart Failure Patients Using Bioimpedance Spectroscopy. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 636718.
12. INE. Instituto Nacional de Estadística. 19 Febrero 2023. Disponible en: <https://www.ine.es/>
13. The Academy of Medical Sciences. Multimorbidity: a priority for global health research. London (UK), 2018; citado 19 Febrero 2023. Disponible en: <https://acmedsci.ac.uk/file-download/82222577>
14. Gimeno-Miguel, A., García Gutiérrez, A., Poblador-Plou, B., Coscollar-Santaliestra, C., Pérez-Calvo, J.I., Divo, M.J., et al. Multimorbidity patterns in patients with heart failure: an observational Spanish study based on electronic health records. *BMJ Open.* 2019; 033174. doi:10.1136/bmjopen-2019-033174
15. García Gutiérrez, A., Poblador-Plou, B., Prados-Torres, A., Ruiz Laiglesia, F.J., Gimeno-Miguel, A. Sex Differences in Comorbidity, Therapy, and Health Services' Use of Heart Failure in Spain: Evidence from Real-World Data. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17: 2136.
16. Tomasoni, D., Adamo, M., Lombardi, C.M., Metra, M. Highlights in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2019; 6: 1105-1127.
17. Gheorghide, M., Abraham, W.T., Albert, N.M., Greenberg, B.H., O'Connor, C.M., She, L., et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA.* 2006; 296(18): 2217-2226.
18. Allen, L.A., Gheorghide, M., Reid, K.J., Dunlay, S.M., Chan, P.S., Hauptman, P.J., et al. Identifying patients hospitalized with heart failure at risk for unfavorable future quality of life. 2011; 4(4): 389-398.
19. Kociol, R.D., Horton, J.R., Fonarow, G.C., Reyes, E.M., Shaw, L.K., O'Connor, C.M., et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes. 2011; 4(5): 628-636.
20. Masson, S., Anand, I., Favero, C., Barlera, S., Vago, T., Bertocchi, F., et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure. 2012; 125(2): 280-288.
21. Verbrugge, F.H., Steels, P., Grieten, L., Nijst, P., Tang, W.H.W., Mullens, W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure. Depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(5): 480-492.
22. Fujii, K., Shibata, M., Nakayama, Y., Ogata, F., Matsumoto, S., Noshita, K., et al. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. *Nat Med.* 2017; 23(5): 611-622.
23. Kittleson, M., Hurwitz, S., Shah, M.R., Nohria, A., Lewis, E., Givertz, M., et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(11): 2029-2035.
24. De la Espirella, R., Santas, E., Zegri-Reiriz, I., Górriz, J.L., Cobo Marcos, M., Núñez, J. Quantification and treatment of congestion in heart failure: A clinical and pathophysiological overview. *Nefrología.* 2022; 42(2): 145-162.

25. Kyle, U.G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A.D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J.M., et al. Bioelectrical impedance analysis-Part II: Utilization in clinical Practice. *Clin Nutr.* 2004; 23: 1430-1453.
26. Nyboer, J. *Electrical Impedance Plethysmograph*, 2<sup>nd</sup> ed; Thomas, C., Ed: Thomas publishers: Springfield IL, USA, 1970.
27. Thomasset, A. Bio-electrical properties of tissue impedance measurements. *Lyon Med.* 1962; 207: 107-118.
28. Hoffer, E.C., Meador, C.K., Simpson, D.C. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol.* 1969. 27: 531-534.
29. Khalil, S.F., Mohktar, M.S., Ibrahim, F. The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases. *Sensors.* 2014; 14: 10895-10928. doi: 10.3390/s140610895
30. Jaffrin, M.Y., Morel, H. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Med Eng Phys.* 2008; 30: 1257-1269.
31. Anand, I.S., Tang, W.H., Greenberg, B.H., Chakravarthy, N., Libbus, I., Katra, R.P. Music I. Design and performance of a multisensor heart failure monitoring algorithm: results from the multisensor monitoring in congestive heart failure (MUSIC) study. *J Card Fail.* 2012; 18(4): 289-295. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.01.009>
32. Dovanescu, S., Saczynski, J.S., Darling, C.E., Riistama, J., Sert Kuniyoshi, F., Meyer, T., et al. Detecting heart failure decompensation by measuring transthoracic bioimpedance in the outpatient setting: rationale and design of the SENTINEL-HF study. *JMIR Res Protoc.* 2015; 4(4): e121. Doi: <https://doi.org/10.2196/resprot.4899>
33. De Waele, E., Malbrain, M.L.N.G., Spapen, H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients.* 2020; 12: 395.
34. Łapiński, T.W., Łapińska, M. Nutritional status in patients with liver cirrhosis. *Clin Exp Hepatol.* 2019 Mar;5(1):30-34.
35. Bzikowska-Jura, A., Czerwonogrodzka-Senczyna, A., Olędzka, G., Szostak-Węgierek, D., Weker, H., Wesołowska, A. Maternal Nutrition and Body Composition During Breastfeeding: Association with Human Milk Composition. *Nutrients.* 2018; 10(10): 1379
36. De Laet, I.E., Malbrain, M.L.N.G., De Waele, J.J. A Clinician's Guide to Management of Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in Critically Ill Patients. *Crit Care.* 2020; 24(1): 97.
37. Malbrain, M.L.N.G., Langer, T., Annane, D., Gattinoni, L., Elbers, P., Hahn, R.G., et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann Intensive Care.* 2020; 10(1): 64.
38. Powell, A., Mulla, M., Eley, C., Patel, N., Abdelrahman, T., Blake, P., et al. Prognostic significance of low muscle volume in patients undergoing surgery for oesophageal cancer. *Clin Nutr ESPEN.* 2020; 40: 220-225.

39. Mayne, K.J., Shemilt, R., Keane, D.F., Lees, J.S., Mark, P.B., Herrington, W.G. Bioimpedance Indices of Fluid Overload and Cardiorenal Outcomes in Heart Failure and Chronic Kidney Disease: a Systematic Review. *J Card Fail.* 2022; 28(11): 1628-1641.
40. Wizemann, V., Wabel, P., Chamney, P., Zaluska, W., Moissl, U., Rode, C., et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 1574–9.
41. Van Biesen, W., Williams, J.D., Covic, A.C., Fan, S., Claes, K., Lichodziejewska-Niemierko, M., et al. Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. *PLoS One.* 2011; 6: e17148.
42. Siriopol, D., Voroneanu, L., Hogas, S., Apetrii, M., Gramaticu, A., Dumea, R., et al. Bioimpedance analysis versus lung ultrasonography for optimal risk prediction in hemodialysis patients. *Int J Cardiovasc Imag.* 2016; 32: 263–70.
43. Siriopol, I., Siriopol, D., Voroneanu, L., Covic, A. Predictive abilities of baseline measurements of fluid overload, assessed by bioimpedance spectroscopy and serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, for mortality in hemodialysis patients. *ArchMed Sci.* 2017; 13: 1121–9.
44. Massari, F., Iacoviello, M., Scicchitano, P., Mastropasqua, F., Guida P, Riccioni, G., et al. Accuracy of bioimpedance vector analysis and brain natriuretic peptide in detection of peripheral edema in acute and chronic heart failure. *Heart Lung.* 2016; 45:319–26.
45. Santarelli, S., Russo, V., Lalle, I., De Berardinis, B., Vetrone, F., Magrini, L., et al. Prognostic value of decreased peripheral congestion detected by Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) in patients hospitalized for acute heart failure: BIVA prognostic value in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017 ; 6:339–47.
46. Smeets, C.J.P., Lee, S., Groenendaal, W., Squillace, G., Vranken, J., De Canniere, H., et al. The added value of in-hospital tracking of the efficacy of decongestion therapy and prognostic value of a wearable thoracic impedance sensor in acutely decompensated heart failure with volume overload: prospective cohort study. *JMIR Cardiol.* 2020; 4:e12141.
47. Yu, C.M., Wang, L., Chau, E., Chan, R.H., Kong, S.L., Tang, M.O., et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation.* 2005; 112:841–8.
48. Shochat, M., Shotan, A., Blondheim, D.S., Kazatsker, M., Dahan, I., Asif, A., et al. Derivation of baseline lung impedance in chronic heart failure patients: use for monitoring pulmonary congestion and predicting admissions for decompensation. *J Clin Monit Comput.* 2015; 29:341–9.