



ANÁLISIS INTEGRADO DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS FUNCIONALES-BIOLÓGICOS DEL TUMOR-BIOELÉCTRICOS EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN

Torres Puentes Sorelis Beatriz¹

Araujo Durán Yomaidis²

Zamora Matamoros Larisa³

Bergues Cabrales Luis Enrique⁴

Columbié Regüeiferos Justa Carmen⁵

¹ Licenciada en Enfermería. Doctor en Ciencias de la Enfermería, Profesor Titular. Departamento del Vicedecanato de la Facultad Enfermería Tecnología, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7829-5860>

² Hospital General Juan Bruno Zayas Alfonso, Especialista de Primer Grado MGI-Laboratorio Clínico, Santiago de Cuba, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4872-991X>

³ Universidad de Oriente. Departamento de Matemáticas. Licenciada en Ciencias de las Matemáticas, Profesor Titular, Investigador Titular. Doctor en Ciencias Matemáticas.

Santiago de Cuba, Cuba. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2210-0806>

⁴ Licenciado en Física. Doctor en Ciencias Biológicas, Profesor Titular. Departamento de Investigación e Innovación Tecnológica, Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8094-392X>

⁵ Centro de Toxicología y Biomedicina de la Universidad de Ciencias Médicas. Especialista de Primer Grado MGI-Neumología, Dr. C. Ciencias Médicas, Profesor Titular, Investigador Auxiliar, Joven Asociado de la Academia de Ciencias. Santiago de Cuba, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6670-4414>.

Email: justacarmen86@gmail.com

Resumen:

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte de todos los tipos existentes. El objetivo general de esta tesis es proponer un análisis integrado de parámetros clínicos, funcionales, biológicos del tumor y bioeléctricos en pacientes adultos con cáncer de pulmón para la evaluación integral y posible pronóstico. Para esto, se tuvieron en cuenta la edad, género, variedad histológica, topografía, estadio, los marcadores tumorales CYFRA 21-1, CA 72-4 y EGF sérico, supervivencia, respuesta objetiva a la terapia, y los parámetros bioeléctricos (resistencia eléctrica, reactancia capacitiva, módulo de impedancia y ángulo de fase). Diferentes técnicas estadísticas fueron usadas acorde al tipo de variable analizada. Los principales resultados fueron: prevalecieron el género masculino, el grupo de edad de 60-80 años, la localización en el pulmón derecho, el estadio IV, el carcinoma de pulmón de células no pequeñas y subtipo adenocarcinoma. Los tres marcadores tumorales no fueron suficientes para indicar el crecimiento y actividad del cáncer de pulmón. La mayor supervivencia de estos pacientes fue en el primer año después de la aplicación la vacuna CIMAvax-EGF□, siendo marcada en el primer trimestre. La enfermedad no progresora prevaleció en estos pacientes tratados con esta vacuna. El ángulo de fase fue un parámetro bioeléctrico predictor para el pronóstico de estos pacientes. El análisis integrado de los parámetros clínicos, funcionales, biológicos del tumor y bioeléctricas se puede sugerir para el pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón recientemente diagnosticados.

Palabras claves: cáncer de pulmón, bioimpedancia eléctrica, supervivencia.



INTRODUCCIÓN

En el mundo, el cáncer de pulmón (CP) es la primera causa de morbilidad y mortalidad entre todas las variedades histológicas de cáncer en ambos sexos. La razón hombre/mujer tiende uno y su mayor prevalencia es en la quinta y sexta décadas de la vida. Las tasas de supervivencia son globalmente menores que el 10 % a los 5 años del diagnóstico. Los estadios avanzados (IIIB y IV) y la variedad histológica carcinoma células no pequeñas son los que más predominan.⁽¹⁾ El 64 % de los pacientes que se reportan al Registro Nacional de Cáncer tienen confirmación cito-histológicas. Otros métodos diagnósticos se sugieren para la evaluación integral del estado general del paciente con cáncer, como el análisis de la impedancia bioeléctrica (BIA; del inglés, bioelectric impedance analysis).⁽²⁾ El BIA permite estimar diferentes parámetros bioeléctricos, tales como: la resistencia eléctrica, R (en Ohm (Ω)); la reactancia capacitiva eléctrica, Xc (en Ω); el módulo de la impedancia eléctrica, |Z| (en Ω) y el ángulo de fase, θ (en o). El parámetro bioeléctrico resistencia eléctrica ha sido asociado con el estado de hidratación del individuo, la reactancia capacitiva eléctrica a la masa celular, y ángulo de fase al pronóstico clínico y la supervivencia.

Aspectos generales y éticos de la investigación

La investigación realizada fue aprobada por el Comité de Ética y el Consejo Científico del hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”, de Santiago de Cuba, aspectos de obligatoriedad y establecidos en la Ley 41 del 13 de julio de 1983 de la Salud Pública, referida a las investigaciones. Además, fue regido por las normas éticas de la Declaración de la Asamblea Médica Mundial de Helsinki,⁽³⁾ el código de ética, las buenas prácticas médicas y las buenas prácticas clínicas establecidas por el Ministerio de Salud de la República de Cuba.

Caracterización de la muestra

Se realizó un estudio piloto. La investigación transcurrió desde 1 de marzo hasta el 30 de septiembre de 2023. El estudio fue autorizado por el Servicio de Neumología, aprobado por el Comité de Ética y el Consejo Científico. Cada uno de los pacientes fue incluido en esta investigación una vez que él, su acompañante y el testigo (sicólogo) procedieron a la lectura, estuvieron de acuerdo y firmaron el Consentimiento Informado. Previo a la firma del Consentimiento Informado, recibieron una explicación detallada de los objetivos, la importancia y los fines de esta investigación, así como los requisitos establecidos para las mediciones. Estos requisitos fueron vejiga vacía, no fumar (al menos 24 h previo), no consumo de esteroides (al menos una semana antes), no ingestión de bebidas alcohólicas (al menos 24 h previo), ayuno (2 h mínimo) y la no realización de ejercicios físicos (12 h antes de realizar las mediciones). Los criterios de inclusión establecidos fueron la voluntariedad de cada uno de los pacientes, el diagnóstico cito-histológico del CP y ellos recibieron atención médica en el Servicio de Neumología del hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”. Los criterios de exclusión fueron la negativa del paciente con cáncer de pulmón y/o familiar a participar en la investigación, tener implantes metálicos en el cuerpo, extremidades amputadas, enfermedades generalizadas de la piel e infecciones graves. Las mediciones fueron realizadas a 23 pacientes con edades entre 53 y 82 años. Los criterios de salida no fueron reportados porque no se documentó el abandono voluntario ni fallecimiento en ninguno.

Variables

El total de variables originales fue 19: siete variables biológicas dependientes de cada uno de los pacientes (talla, edad, peso corporal, cambio relativo del peso corporal no intencional (ΔP), género, IMC y el grado de la escala funcional ECOG); cinco variables biológicas dependientes del cáncer de pulmón (estadio, variedad histológica y tres marcadores tumorales (CYFRA 21-1 sérico, CA 72-4 sérico y sEGF)); y tres variables bioeléctricas para evaluar los parámetros bioeléctricos en los PACPRDs (R, Xc y θ). Además, las variables R/T, Xc/T, R/T² y Xc/T² fueron usadas en este estudio. Todas estas variables se describen a continuación.

Variables dependientes del paciente:

- Talla: variable cuantitativa continua, medida en metros (m).
- Edad al momento del diagnóstico: variable cuantitativa continua medida en años de edad cumplidos al momento del estudio.
- Grupos de edad: Variable cualitativa nominal politómica (50-59 años, 60-69 años, 70-79 años y ≥ 80 años).
- Peso corporal: variable cuantitativa continua medida en kilogramos (kg).
- Cambio relativo del peso corporal no intencional: variable cuantitativa continua medida en porcentaje. $\Delta P > 0 / \Delta P < 0$ significó el incremento/decremento de Po de cada paciente respecto a su Pe. Tres grados para el decremento de ΔP fueron establecidos: leve ($|\Delta P| \leq 5\%$), moderado ($5 < |\Delta P| \leq 10\%$) y severo ($|\Delta P| > 10\%$). Pe fue obtenido de la tabla de referencia de peso corporal para sujetos aparentemente sanos acorde a su talla (Servicio de Neumología del hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”).
- Género: variable cualitativa nominal dicotómica, registrada según las dos categorías biológicas (masculino y femenino).
- IMC: variable cuantitativa continua, calculada para cada paciente a partir de la razón peso/T², donde el peso y la T fueron dadas en kg y m, respectivamente.
- Escala de estado funcional (ECOG): variable cualitativa nominal politómica. Los grados de esta escala fueron (0; 1; 2; 3; 4 y 5). El grado 5 de la escala funcional ECOG no fue considerado en este estudio porque ningún paciente falleció durante las mediciones.

Variables dependientes del tumor

- Variedad histológica: variable cualitativa nominal politómica. Se registró en cinco categorías clasificadas en células pequeñas, carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, carcinoma no diferenciado, según resultados del estudio anatomo patológico de las muestras obtenidas por diferentes medios diagnosticos.
- Estadio clínico: variable cualitativa ordinal politómica y se registró en las cinco categorías, I, II, IIIA, IIIB y IV, las cuales fueron definidas y establecidas acorde al estadiamiento TNM del CP documentado según la clasificación dada por el Comité Conjunto Americano del Cáncer.
- Marcadores tumorales: sEGF, CYFRA 21-1 sérico y CA 72-4, (variables cuantitativas continuas). La concentración basal del sEGF fue cuantificada con la tecnología Sistema Ultra Micro Analítico (SUMA, Centro de Inmunoensayo,



La Habana, Cuba) en el Laboratorio SUMA del hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”. Esta medición fue hecha con la técnica de diagnóstico UMELISA-EGF. El estuche de reactivos UMELISA-EGF fue producido y suministrado por el Centro de Inmunoensayo. La concentración de sEGF (en pg/mL) fue determinada porque altas concentraciones del receptor del EGF están asociadas con el mayor riesgo de aparición del CP debido a las mutaciones de la línea germinal de genes (Kras, p-53, entre otros). A cada uno de los pacientes se le extrajo 20 mL de sangre: 5 mL para la analítica sanguínea, 5 mL para cada uno de los marcadores tumorales CYFRA 21-1 sérico, CA 72-4 sérico y 5 mL para la determinación del sEGF. Para el sEGF, la fracción de esta sangre fue colocada en un tubo seco (Changsha Renjil Medical Equipments Co., Ltd, Hunan, China) y se dejó reposar por 4 h para la obtención del suero. Todas las muestras fueron identificadas con el código del paciente con CP y la fecha de obtención. Las mismas fueron almacenadas a -20 °C. El suero en alícuotas de 500 µL fue conservado para facilitar su posterior uso.

Variables bioeléctricas

- Resistencia eléctrica: variable cuantitativa continua, medida en ohm (Ω).
- Reactancia eléctrica capacitiva: variable cuantitativa continua, medida en ohm (Ω).
- Ángulo de fase: variable cuantitativa continua, medida en grados (θ).
- Resistencia eléctrica/talla: variable cuantitativa continua, medida en Ω/m .
- Reactancia eléctrica capacitiva/talla: variable cuantitativa continua, medida en Ω/m .
- Resistencia eléctrica/talla²: variable cuantitativa continua, medida en Ω/m^2 .
- Reactancia eléctrica capacitiva/talla²: variable cuantitativa continua, medida en Ω/m^2 .

Analizador de bioimpedancia eléctrica

El analizador multifrecuencia Bodystat Quadscan® 4000 (compañía Bodystat, LTD, Douglas Isle of Man, British Isles, Estados Unidos, disponible en <https://www.bodystat.com/>) fue usado para estimar los valores de R y Xc. Este equipo operó a las frecuencias de 5; 50; 100 y 200 kHz (Figura 2.2). Sin embargo, los valores de R, R/T, R/T², Xc, Xc/T, Xc/T² y θ a 50 kHz fueron solamente reportados en este estudio. El calibrador suministrado por el fabricante ($500 \pm 0,1 \Omega$) permitió evaluar la estabilidad de este medidor BIA al inicio y al final de la medición en cada paciente.

Procedimiento de medición

Estas mediciones fueron llevadas a cabo en horas de la mañana (de 8 a 9 am) por una enfermera entrenada. Previo a las mismas, la medición de la talla fue realizada al 0,5 cm más cercano mediante la técnica del Programa Biológico Internacional, con la cabeza ubicada en el plano de Frankfort. La precisión de esta técnica fue $\pm 0,1$ cm. El peso corporal fue medido con una balanza digital Soehnle Professional (modelo 2755, Soehnle Industrial Solution, Backnany, Alemania) de precisión $\pm 0,5$ kg. Las mediciones fueron realizadas bajo condiciones ambientales controladas: temperatura 25 ± 1 °C (Sattigungs thermometer de precisión ± 1 °C, Alemania), humedad relativa 60 ± 5 %

(Fischer Polymeter de precisión $\pm 1\%$, Alemania) y ambiente neutro (libre de equipos generadores de campo y radiaciones electromagnéticas).

Los pacientes fueron cubiertos con ropa ligera y colocados en posición decúbito supino sobre una superficie no conductora, sin almohada bajo la cabeza, con los brazos separados a 30° del tórax y las piernas separadas en ángulo de 45° sin contacto entre ellas. La piel de cada paciente fue limpia primero con agua y jabón; luego, con alcohol al 70 % (ENSUME, Santiago de Cuba, Cuba) para garantizar la asepsia de las zonas donde los electrodos fueron fijados. Una vez realizada la limpieza de la piel, se usó un gel conductor para disminuir la impedancia eléctrica entre la piel y los electrodos.

Se usó el método tetrapolar ipsilateral derecho. Los electrodos estimuladores (o de inyección de la corriente eléctrica alterna) fueron fijados en las zonas mediales de las superficies dorsales de las manos y los pies, próximas a las articulaciones metacarpianas y metatarso falángicas, respectivamente.

Los electrodos sensores (o de recepción de la tensión eléctrica corporal) fueron colocados entre las epífisis distales del radio y del cúbito, a nivel de la eminencia pisciforme, así como en el punto medio entre ambos maléolos, respectivamente. La distancia entre los electrodos sensores y estimuladores fue 5 cm y medida con una cinta métrica médica (modelo RT-144, Wintape Measuring Tape Co., Ltd, Guangdong, China) de precisión $\pm 0,1$ cm. Se usaron electrodos de electrocardiografía (modelo APR-020, All Pro Corporation Company, Qingdao, China) para las mediciones. El material de cada electrodo fue de Plata/Cloruro de Plata (Ag/AgCl).

Análisis estadístico

Coeficiente de correlación Rho de Spearman

El estimador del coeficiente de correlación Rho de Spearman (r) fue usado para conocer el grado de correlación lineal entre 15 variables originales. La correlación fue lineal para $p \leq 0,05$. La clasificación del grado de correlación lineal sugerida para Medicina ninguna ($r = 0,0$), mínima ($0,1 < r < 0,2$), baja ($0,3 < r < 0,5$), moderada ($0,6 < r < 0,7$), buena ($0,8 < r < 0,9$), muy buena ($0,9 < r < 1,0$) y perfecta ($r = 1,0$).

Coeficiente de correlación eta

Si la correlación entre las variables analizadas no fue lineal, el coeficiente de correlación eta (η) fue propuesto para determinar si hay relación curvilínea entre ellas. El coeficiente eta fue un índice de asociación que trabajó con una variable categórica y una variable cuantitativa para representar la proporción existente entre los niveles de variabilidad de las categorías individuales con respecto a la dispersión de la muestra completa. Este índice de asociación fue utilizado cuando la variable considerada como independiente estuvo medida en una escala nominal (variable categórica) y la variable dependiente estuvo medida en una escala de intervalo o razón (variable cuantitativa). El coeficiente η no supuso linealidad y tuvo valores entre 0 y 1.

Desde el punto de vista matemático, las variables tuvieron ninguna ($\eta = 0$) o perfecta ($\eta = 1$) asociación. Si $\eta = 0$, el comportamiento de la variable cuantitativa fue independiente de la variable categórica. Esto significó que los pares de variables analizados no tuvieron ningún tipo de relación. Por el contrario, si $\eta = 1$, esto expresó la relación perfecta entre la variable categórica y la variable cuantitativa.

Desde los puntos de vista biofísico y clínico, $\eta = 1$ fue poco probable porque el cuerpo



humano está formado por millones de células y otros componentes. Además, $\eta = 0$ contrastó con el hecho que el individuo (aparentemente sano o enfermo) fue un sistema complejo (caracterizado por muchas y complejas interacciones entre todos sus componentes), no lineal y abierto (alejado del equilibrio debido a que intercambia energía, masa e información con el medioambiente). Esto supuso que la relación entre dos variables fue una condición necesaria pero no suficiente. En otras palabras, siempre que se produjo la causa no implicó que siempre se originó cambio en el efecto. Por tanto, no podemos afirmar categóricamente la existencia de no asociación o perfecta asociación entre dos variables del individuo, lo que significó que ellas están parcialmente asociadas. Este fue el por qué en este estudio se sugirió una clasificación para el grado de η , en analogía a la del coeficiente r : ninguna ($\eta = 0,0$); mínima ($0,0 < \eta \leq 0,2$); baja ($0,2 < \eta \leq 0,5$); moderada ($0,5 < \eta \leq 0,7$); buena ($0,7 < \eta \leq 0,9$); muy buena ($0,9 < \eta < 1,0$) y perfecta ($\eta = 1,0$). La correlación fue curvilínea (no lineal) para $p \leq 0,05$. No existió asociación entre dos variables cuando $p > 0,05$.

Análisis de Componentes Principales (ACP)

Se usaron pares de variables bioeléctricas ($R-Xc$, $R/T-Xc/T$, o $R/T^2-Xc/T^2$), por lo que el total de variables, en cada aplicación de la técnica, se redujo a 11. Como el análisis de cada paciente consideró 11 variables originales, un gráfico once dimensional para la representación de 23 pacientes sería imposible de visualizar. Por eso, la técnica estadística descriptiva ACP fue sugerida para reducir la dimensionalidad y determinar los grupos similares de variables. Desde el punto de vista matemático, el ACP permitió seleccionar los CoPs que brindaron más información a partir de los porcentajes de varianza explicada acumulados. De esta forma, los CoPs que aportaron poca información fueron eliminados. Además, las mayores correlaciones de las variables originales a cada uno de los CoPs fueron seleccionadas a partir de los mayores valores absolutos de sus coeficientes (cargas/pesos de las variables) por encima de un cierto porcentaje crítico.

La selección de las cargas de las variables y estos porcentajes de varianza explicada acumuladas y crítico dependió de la experticia del investigador y de la cantidad de variables originales. Para esto, se tuvo en cuenta la biofísica y clínica de cada uno de los pacientes. Esto último redujo el grado de subjetividad del investigador. Diferentes estrategias gráficas fueron analizadas a partir del ACP: 1) gráfico de valores atípicos (gráfico de distancia de Mahalonobis contra observación) que reveló la existencia de valores atípicos que pueden afectar fundamentalmente el análisis de los resultados. 2) Gráfico de sedimentación (gráfico de valores propios contra el número de componentes) que permitió ordenar de forma descendente los valores propios, con el fin de conocer los CoPs que más aportaron. 3) Gráfico de puntuación (gráfico de proyección de todos los pacientes en el plano generado por los dos primeros componentes). 4) Gráfico de influencia (gráfico de proyección de todas las variables en el plano generado por los dos primeros CoPs). 5) Gráfico de doble proyección (representación simultánea de las proyecciones de todos los pacientes y las variables en el plano de los dos primeros CoPs). En estos últimos tres gráficos fueron visualizados cuatro cuadrantes: Cuadrante I (parte superior derecha), Cuadrante II (parte superior izquierda), Cuadrante III (parte inferior izquierda) y Cuadrante IV (parte

inferior derecha).

Las 15 variables fueron etiquetadas para una mejor presentación de los resultados obtenidos de las correlaciones (lineal y curvilínea) y del ACP: edad (X1), género (X2), peso del paciente (X3), T (X4), R (X5), Xc (X6), θ (X7), grado de la escala funcional ECOG (X8), estadio del tumor (X9), tipo de tumor (X10), IMC (X11), R/T (X12), Xc/T (X13), R/T² (X14) y Xc/T² (X15).

Las estrategias gráficas arriba mencionadas fueron también mostradas cuando el par (R, Xc), considerado entre las 11 variables originales, fue sustituido por el par (R/T, Xc/T) o (R/T², Xc/T²) en el ACP, para las mismas variables biológicas del paciente (X1, X2, X3, X4, X8 y X11), y variables biológicas del CP (X9 y X10), y θ.

2.6. Procesamiento de la información

Es importante señalar que todas las técnicas estadísticas utilizadas fueron implementadas en el programa estadístico Minitab® 14 (Minitab Inc for Windows, 2003, free software, National Institute of Standards and Technology, Pennsylvania State University, USA, <https://www.minitab.com/en-mx/products/minitabs>). Este programa corrió en una computadora (Departamento de Matemática, Universidad de Oriente) con sistema operativo Windows 8 con RAM 2,6 GB; 64 bits, procesador 64, Inter R coretm. La duración del procesamiento estadístico de los datos fue aproximadamente 2 s.

Los resultados de cada una de las cuatro etapas de esta tesis fueron presentados en tablas y figuras. Todos los datos originales obtenidos serán conservados por 5 años en el Servicio de Neumología del hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”.

RESULTADOS

Tabla 1. Variables biológicas dependientes del paciente, biológicas del tumor y variables bioeléctricas

C	Biológicas de los pacientes						Biológicas del cancer de pulmón				Bioeléctricas					
	E	G	T	P	ΔP o	ECO G	VH	ET	sEGF(pg/mL)	CYFR A 21-1 sérico (ng/mL)	CA72- 4 sérico (U/mL)	R (Ω)	R/T (Ω/m)	Xc (Ω)	Xc/T (Ω/m)	θ (°)
1	5 7	M 4	1,7 7	2,7 6		1	SCLC	IV	293,78	1,03 0	2,0 0	403, 1	231,6 42	48, 9	28,10 26,31	6, 1
2	7 3	M 3	1,6 0	7 1	11, 1	2	EC	IIA	578,49	0,60 5	4,6 0	402, 2	246,6 9	42, 9	26,31 26,31	6, 1
3	8 2	F 7	1,4 8	5 4	23, 4	3	ADC	IV	789,15	3,68 0	8,2 0	610, 6	414,9 3	44, 3	30,13 30,13	4, 2
4	6 9	M 9	1,5 7	5 7	-3,4 -	2	ADC	IV	1234,67	2,10 6,20	4,3 5,9	465, 478,	292,4 284,5	43, 21,	27,04 12,91	5, 3
5	6 9	M 8	1,6 0	5 5	26, 5	3	ADC	IV	1009,34	0,98 8	3,5 0	523, 2	320,8 7	56, 7	34,72 34,72	6, 2
6	5 8	M 3	1,6 1	6 1	-3,2 -	2	ADC	IIA	1238,24	0,98 6	3,5 0	523, 5	320,8 6	56, 6	34,72 34,72	6, 2
7	7 1	M 0	1,7 3	7 4,3	4,3	1	ADC	IIA	187,45	2,37 9	4,9 0	404, 4	237,6 4	51, 4	30,23 30,23	6, 6
8	5 3	M 8	1,6 6	5 6	17, 6	3	ADC	IV	970,06	11,7 6	28, 34	561, 0	333,9 2	65, 9	39,22 39,22	6, 7
9	7 1	F 7	1,6 8	7 8	16, 4	2	ADC	IV	246,34	8,54 33	12, 0	556, 3	332,9 2	59, 2	35,44 35,44	6, 1
10	5 8	M 7	1,7 9	8 6	15, 6	2	ADC	IIA	238,20	1,08 1	4,2 0	693, 6	391,5 2	50, 6	28,58 28,58	5, 3
11	7 5	F 1	1,6 0	8 1	31, 1	3	ADC	IV	303,67	6,45 3	8,4 0	571, 5	354,6 4	49, 4	30,68 30,68	6, 7



I Simposio: El pensamiento de Fidel Castro Ruz y la Atención Primaria de Salud

I Simposio de Neumología. NeumoHolguín 2025

12	7	M	1,7	8	10,	2	nSCL	III	294,09	9,72	17,	566,	316,2	48,	27,03	6,
	9		9	7	1		C	B		5,49	11	0	0	4		2
13	7	M	1,6	5	14,	3	EC	IV	667,32	5,49	7,8	514,	318,0	44,	27,51	6,
	7		1	2	8					1	0	0	1	3		3
14	7	M	1,6	5	-7,9	3	ADC	III	1498,54	0,34	2,3	521,	319,6	43,	26,50	6,
	4		3	8				B			3	0	3	2		3
15	6	F	1,5	5	10,	3	CLC	IV	499,03	1,08	4,2	513,	326,7	44,	28,35	6,
	9		7	1	5					3	0	5	8	8		2
16	5	M	1,6	5	-3,3	1	ADC	IV	563,07	0,99	2,0	557,	345,9	51,	32,17	6,
	6		1	9						8	0	6	8	8		3
17	6	M	1,7	8	12,	2	EC	IV	608,11	0,48	2,7	558,	321,6	50,	29,47	6,
	8		2	1	5					7	0	6	7	7		1
18	5	F	1,5	5	5,9	2	EC	IV	1201,18	5,60	5,1	611,	399,4	45,	29,67	5,
	3		1	4						6	0	2	4	4		3
19	7	F	1,5	4	-	3	EC	III	593,05	2,01	2,0	558,	362,3	47,	30,71	6,
	7		4	2	22,			B		8	0	3	3	3		1
20	5	F	1,5	4	15,	3	ADC	III	412,66	11,9	23,	640,	405,0	60,	38,16	5,
	9		8	9	5			B		2	99	0	6	3		9
21	5	F	1,5	5	13,	3	ADC	IV	1432,23	7,34	8,9	527,	349,0	57,	38,01	5,
	6		1	8	7					2	0	0	4	4		8
22	7	F	1,5	6	20,	3	ADC	IV	289,09	0,87	2,3	572,	373,8	50,	33,36	6,
	7		3	4	8					4	0	5	9	9		2
23	5	M	1,6	8	20,	3	EC	IV	674,08	0,69	3,0	568,	336,0	52,	30,94	6,
	8		9	3	3					9	0	9	3	3		4

C: código; E: edad (en años); G: género (masculino (M) y femenino (F)); T: talla (en m); P_o: peso del paciente con CP (en kg);

ΔP: cambio relativo del peso corporal no intencional (en kg); Escala ECOG; del inglés, Eastern Cooperative Oncology Group de Estados Unidos. VH: variedad histológica; ET: estadio clínico; R: resistencia eléctrica (en Ω); R/T: resistencia eléctrica/talla (en Ω/m); Xc: reactancia capacitiva eléctrica (en Ω); Xc/T: reactancia capacitiva eléctrica/talla (en Ω/m³); θ: ángulo de fase (en °); PACPRDs: pacientes adultos con cáncer de pulmón recientemente diagnosticados.

Tabla 2. Biomarcadores tumorales en PACPRDs y IAASs

Grupo de edad (años)	Género	N	Marcadores tumorales		
			sEGF (pg/mL)	CYFRA 21-1 sérico (ng/mL)	CA 72-4 sérico (U/mL)
46-60	M	6	653,91 ± 162,69 (998,40 ± 71,18; N = 18)		
			1 015,36 ± 309,01 (1 025,00 ± 47,63; N = 19)		
	M + F	9	779,39 ± 147,21 (1 012,00 ± 41,85; N = 37)		
			759,75 ± 160,40 (899,00 ± 65,08; N = 14)		
61-80	M	8	453,39 ± 86,89 (3,77 ± 1,28; N = 6)		
			3,41 ± 1,20 (6,24 ± 1,67; N = 6)		

(901,60 ± 80,86; N = 16)					
	M +	14	628,45 ± 104,63	3,57± 0,84	6,25 ± 1,14
	F		(900,30 ± 51,86; N = 30)		
46-80	M	14	718,25 ± 110,66	3,13 ± 0,99	6,66 ± 2,33
			(954,90 ± 49,18; N = 32)		
	F	9	640,71 ± 140,92	5,28 ± 1,24	8,41 ± 2,25
			(968,80 ± 45,64; N = 35)		
	M +	23	687,21 ± 85,31	3,97± 0,79	7,34 ± 1,45
	F		(962,20 ± 33,22; N = 67)		

M: masculino; F: femenino. PACPRDs: pacientes adultos con cáncer de pulmón recientemente diagnosticados. IAASS: individuos adultos aparentemente sanos. Los valores especificados entre paréntesis se correspondieron con los rangos normales del biomarcador sEGF. Valores normales de CYFRA 21-1 sérico (0,1-3,30 ng/mL) y CA 72-4 sérico (0,1-6,90 U/mL).

Tabla 3. Coeficiente de correlación Rho de Spearman

	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11	X12	X13	X14	X15
X2	0,195 (0,372)														
X3	0,032 (0,884)	-0,323 (0,133)													
X4	-0,147 (0,504)	-0,741 (0,000)	0,630 (0,001)												
X5	-0,028 (0,898)	0,470 (0,024)	0,113 (0,608)	-0,219 (0,316)											
X6	-0,458 (0,028)	0,154 (0,482)	0,242 (0,266)	0,114 (0,605)	0,383 (0,071)										
X7	-0,053 (0,809)	-0,216 (0,321)	0,251 (0,249)	0,312 (0,147)	-0,210 (0,337)	0,319 (0,137)									
X8	0,293 (0,175)	0,439 (0,036)	-0,471 (0,023)	-0,474 (0,022)	0,294 (0,173)	-0,070 (0,751)	-0,070 (0,750)								
X9	-0,163 (0,459)	0,254 (0,242)	-0,137 (0,532)	-0,284 (0,189)	0,058 (0,791)	0,007 (0,975)	0,069 (0,753)	0,256 (0,238)							
X10	0,092 (0,676)	0,205 (0,347)	0,075 (0,733)	-0,087 (0,694)	0,057 (0,798)	0,140 (0,525)	-0,209 (0,338)	0,202 (0,355)	0,107 (0,628)						
X11	0,052 (0,815)	0,094 (0,669)	0,891 (0,000)	0,192 (0,381)	0,025 (0,909)	0,098 (0,656)	0,133 (0,545)	-0,187 (0,393)	-0,045 (0,839)	0,258 (0,234)					
X12	-0,061 (0,782)	0,685 (0,000)	-0,148 (0,499)	-0,562 (0,005)	0,894 (0,000)	0,338 (0,115)	-0,304 (0,159)	0,415 (0,049)	0,144 (0,513)	0,111 (0,613)	0,018 (0,934)				
X13	-0,344 (0,108)	0,443 (0,034)	-0,044 (0,844)	-0,287 (0,185)	0,477 (0,021)	0,898 (0,000)	0,184 (0,400)	0,158 (0,471)	0,114 (0,605)	0,205 (0,347)	-0,027 (0,904)	0,573 (0,004)			
X14	-0,007 (0,973)	0,779 (0,000)	-0,281 (0,194)	-0,709 (0,000)	0,802 (0,000)	0,265 (0,221)	-0,310 (0,150)	0,459 (0,028)	0,199 (0,363)	0,100 (0,651)	-0,013 (0,952)	0,972 (0,000)	0,551 (0,006)		
X15	-0,232 (0,286)	0,604 (0,002)	-0,268 (0,216)	-0,581 (0,004)	0,441 (0,035)	0,716 (0,000)	0,056 (0,799)	0,304 (0,159)	0,214 (0,328)	0,223 (0,307)	-0,105 (0,632)	0,636 (0,001)	0,932 (0,000)	0,671 (0,000)	



I Simposio: El pensamiento de Fidel Castro Ruz y la Atención Primaria de Salud

I Simposio de Neumología. NeumoHolguín 2025

X1: edad, X2: género, X3: peso, X4: talla, X5: resistencia eléctrica, X6: reactancia capacitiva, X7: ángulo de fase, X8: ECOG, X9: estadio, X10: variedad histológica, X11: IMC, X12: R/T, X13: Xc/T, X14: R/T², X15: Xc/T².

Tabla 4 Coeficiente de correlación eta entre variables

	X1	X3	X4	X5	X6	X7	X11	X12	X13	X14	X15
X2	0,174	0,318	0,706	0,401	0,175	0,094	0,048	0,618	0,390	0,723	0,54
X8	0,278	0,490	0,483	0,454	0,097	0,306	0,330	0,508	0,083	0,525	0,188
X9	0,293	0,448	0,414	0,277	0,112	0,129	0,432	0,328	0,047	0,371	0,122
X10	0,358	0,243	0,287	0,408	0,115	0,297	0,242	0,438	0,139	0,418	0,186

X1: edad, X2: género, X3: peso, X4: talla, X5: resistencia eléctrica, X6: reactancia capacitiva, X7: ángulo de fase, X8: ECOG, X9: estadio, X10: variedad histológica, X11: IMC, X12: R/T, X13: Xc/T, X14: R/T², X15: Xc/T².

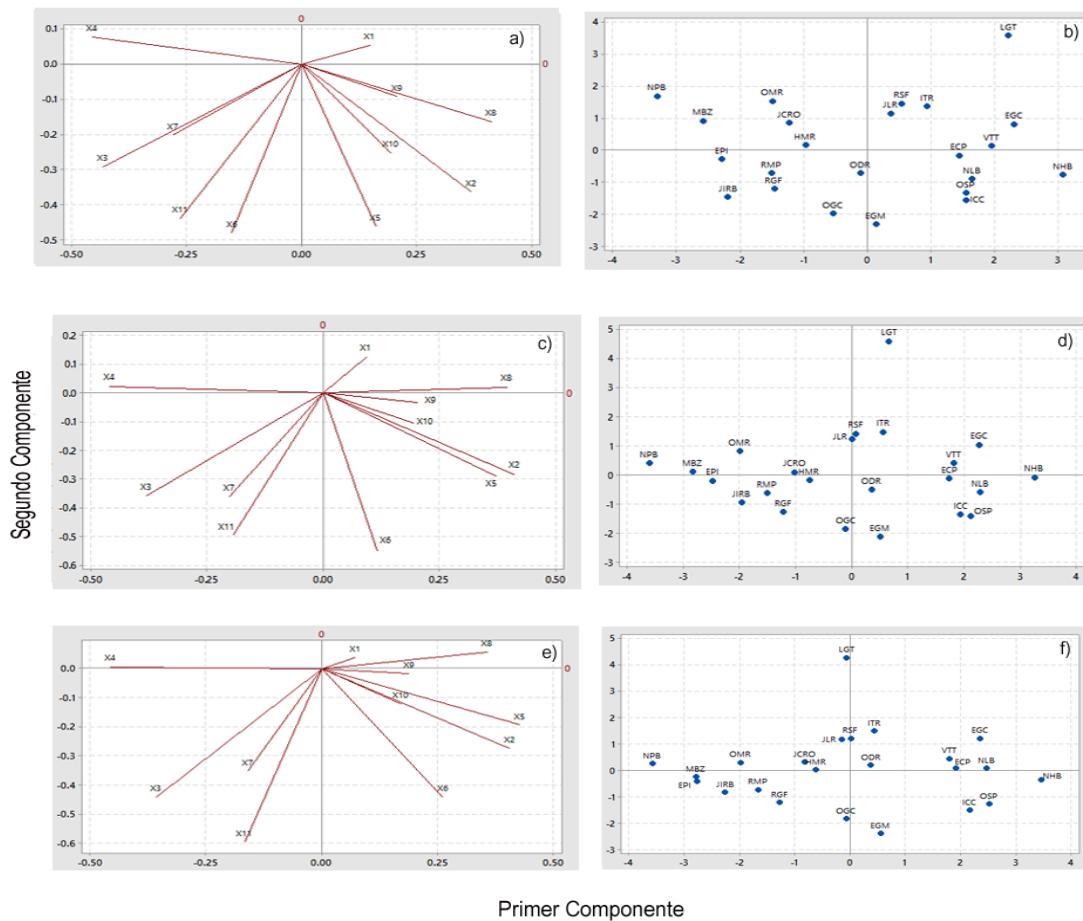


Figura 1. Análisis de componentes principales en PACPRDs. a) Gráfico de influencia para el par (R, Xc).

b) Gráfico de puntuación para el par (R, Xc). c) Gráfico de influencia para el par (R/T, Xc/T). d) Gráfico de puntuación para el par (R/T, Xc/T). e) Gráfico de influencia para el par (R/T², Xc/T²). f) Gráfico de puntuación para el par (R/T², Xc/T²). R (resistencia eléctrica), Xc (reactancia eléctrica capacitativa), T (Talla).

DISCUSIÓN

La correlación lineal, muy buena y positiva R/T-R/T² y las correlaciones lineales, buenas y positivas R/T-R y R/T²-R pueden explicar el incremento/disminución de la R/T en estos pacientes a partir del incremento/disminución de la ρ que es inversamente

proporcional a la conductividad eléctrica corporal, σ ($\sigma = 1/\rho = \sum_{i=1}^m q_i v_i n_i + \sum_{j=1}^k q_j v_j n_j$

), donde q_i , v_i y n_i son la carga eléctrica, la velocidad y la concentración del i -ésimo portador cargado positivamente ($i = 1, \dots, m$), respectivamente. q_j , v_j y n_j son la carga eléctrica, la velocidad y la concentración del j -ésimo portador cargado negativamente ($j = 1, \dots, k$), respectivamente. Para el caso de los iones, la ley de Fick establece la relación directa entre el coeficiente de difusión de cada ion y la σ .^(4, 5)

Los portadores positivos son iones (por ejemplo, iones sodio, magnesio, calcio y potasio) y moléculas cargadas positivamente en movimiento. Los portadores negativos son iones (por ejemplo, el ion cloro, sulfatos, bicarbonatos, fosfatos), electrones y moléculas cargadas negativamente en movimiento. Alteraciones en el estado hídrico de los pacientes con cáncer de pulmón en estadios avanzados^(6, 7) pueden conllevar a cambios en la concentración, difusión y velocidad (movilidad) de al menos uno de estos portadores cargados. Consecuentemente, la disminución/aumento de σ corporal puede ser explicada por la disminución/aumento de la concentración y/o la movilidad de estos portadores cargados.

El deterioro del estado general y pronóstico desfavorable del paciente con cáncer se han relacionado, por separado, con el aumento del grado de la escala funcional ECOG y la disminución de θ . Sorprendentemente, este estudio evidencia mínimas correlación lineal y asociación entre estas dos variables que pueden ser explicadas por dos posibles razones.⁽⁸⁾ Primero, la escala funcional ECOG es subjetiva y no refleja explícitamente las alteraciones locales y/o sistémicas de las variables biológicas y bioeléctricas en los pacientes. Sin embargo, el θ es una variable cuantitativa que contempla tanto los aspectos objetivos como subjetivos de estos pacientes. Segundo, el grado 3 de la escala funcional ECOG prevalece en la mayoría de los pacientes mientras sus valores de θ están mayoritariamente distribuidos en su rango normal. Esta segunda razón puede explicar por qué las medias \pm errores estándar de la media de θ no difieren notablemente de θ_r para cada grupo de edad y género. A pesar de la prevalencia del grado 3 de la escala funcional ECOG, las pequeñas diferencias entre los valores de θ_r y θ pueden sugerir que el estado general de cada paciente no ha sido afectado esencialmente por la presencia de la variedad histológica de cáncer de pulmón en el momento del diagnóstico.

En este estudio, la distribución de los valores de la R/T dentro y fuera de su intervalo normal confirma los hallazgos de Nwosu y cols.⁽⁹⁾, quienes reportan que el estado de hidratación de los pacientes con cáncer avanzado es normal (47,8 %), más hidratado



(41,1 %) y menos hidratado (11,1 %). Esto puede ser explicado si se asume que la deshidratación/sobrehidratación del paciente con cáncer está estrechamente relacionada con el incremento/disminución de la R y la R/T, como se reporta en⁽¹⁰⁾.

La no prevalencia de los mayores valores de la R/T, respecto a su rango normal, verifica la no deshidratación observada clínicamente en los pacientes de este estudio. Esto no significa necesariamente que el agua corporal total en ellos esté distribuida adecuadamente en sus tres compartimentos, como se documenta en^(10, 11). En contraste, otros estudios reportan la prevalencia de pacientes deshidratados con cáncer avanzado y recomiendan la necesidad de hidratarlos.⁽¹²⁾ Un estudio adicional sería requerido para estimar las concentraciones de agua total corporal, agua extracelular, agua intracelular y agua del tercer espacio estimados con el analizador multifrecuencia Bodystat Quadscan® 4000 en estos pacientes.

La no correlación lineal R-Xc y las correlaciones lineales, moderadas y positivas de R/T-Xc/T y R/T²-Xc/T² confirman que en los gráficos que muestran las regiones de confianza (Xc contra R, Xc/T contra R/T y Xc/T² contra R/T²) deben aparecer los rectángulos de tolerancia (50; 75 y 90 %) y no las elipses de tolerancia, en concordancia con⁽¹³⁾. Desde el punto de vista estadístico, las elipses de tolerancia se usan cuando las variables están fuertemente correlacionadas. El predominio de los menores valores de Xc/T en la mayoría de los PACPRDs, lo que es notable para el género masculino, puede estar relacionado con el agotamiento de sus reservas energéticas corporales debido al deterioro del estado nutricional de ellos. Consecuentemente, el cansancio que estos pacientes refieren, lo que es marcado para el grupo de edad 60-80 años. Esto último puede ser corroborado a partir de la correlación lineal, baja y negativa entre Xc y la edad, en concordancia con otros estudios.⁽¹⁴⁾

El deterioro del estado nutricional de estos pacientes afecta también sus estados generales, lo que se confirma por la prevalencia de los grados 3 y 2 de la escala funcional ECOG en este estudio. A pesar de esto, varios pacientes tienen sus valores de Xc/T en el rango normal, lo que explica por qué el grado de la escala funcional ECOG no se correlaciona linealmente y asocia mínimamente con Xc, Xc/T y Xc/T². Por otra parte, las correlaciones lineales positivas del género con Xc/T (grado bajo) y Xc/T² (grado moderado) pueden ser explicadas a partir de la prevalencia de las mujeres con sobrepeso, en concordancia con⁽¹⁵⁾.

Desde el punto de vista bioeléctrico, el decaimiento que refieren los pacientes con cáncer, en general, puede ser explicado si se asume que el equivalente eléctrico de la masa celular corporal es el de una célula, como se reporta en⁽¹⁶⁾. El decaimiento fue observado en el 91,3 % (21/23) de los pacientes. Luna y cols. [341] sugieren que la disminución de Xc trae consigo el aumento de la capacidad eléctrica de la membrana celular (C_m) acorde a la expresión $Xc = 1/(2\pi fC_m)$, donde f es la frecuencia de trabajo del analizador multifrecuencia Bodystat Quadscan® 4000 (en este caso, 50 kHz). Como el condensador de placas planas paralelas es el modelo eléctrico equivalente de la membrana celular, $C_m = Q/V_m$, donde Q es la cantidad de carga eléctrica a ambos lados de la membrana celular y V_m es el potencial transmembrana de la célula cancerosa. El incremento de C_m puede ser debido al incremento de la Q y/o a la disminución del V_m , los cuales han sido relacionados con la transformación neoplásica, la división celular, la despolarización de la célula cancerosa, el fallo del mecanismo de inhibición por

contacto, la disminución de la adenosinatrifosfato y el fallo de la bomba sodio/potasio, entre otras alteraciones.⁽¹⁷⁾

El fallo de la bomba sodio/potasio conduce al desbalance iónico entre el interior y exterior de la célula. Como resultado, el desbalance del agua corporal y de sus tres compartimentos en el paciente con cáncer reportado en.⁽¹⁹⁾ Además, la C_m puede incrementar si aumenta la permitividad eléctrica relativa (ϵ_r)/susceptibilidad eléctrica (χ_e) del lípido que compone a la membrana celular. Desde el punto de vista bioeléctrico, este lípido es un medio dieléctrico real (medio con propiedades dieléctricas y conductoras) y sus valores de χ_e y ϵ_r pueden relacionarse con C_m por la expresión $C_m = \epsilon_r \epsilon_0 A/d = (1+\chi_e) \epsilon_0 A/d$, donde ϵ_0 es la permitividad eléctrica del vacío; A y d son el área y espesor de la membrana celular, respectivamente. Esto y el desbalance iónico interior-exterior de la célula pueden explicar las alteraciones de las propiedades eléctricas de la célula/tejido tumoral que difieren de aquellas de la célula/tejido normal, en concordancia con^(20, 21). Smith y cols.⁽²²⁾ reportan con el método de la bioimpedancia magnética que la agresividad del tumor incrementa con el aumento de su conductividad eléctrica.

Lo arriba discutido puede ser corroborado en el ACP por medio de los CoP1 y CoP2. Estos dos CoPs se consideran únicamente en este estudio por las siguientes razones biofísicas y clínicas:

1. Como cada uno de los PACPRDs es un sistema abierto, el análisis integrado de sus variables no depende de la inclusión del par (R, Xc), (R/T, Xc/T) o (R/T², Xc/T²) en el ACP. Por eso, los CoPs se seleccionan a partir de las variables que más contribuyen y se repiten en estos tres análisis. Consecuentemente, en los CoP1, CoP2 y CoP3 sólo se repiten las variables originales que más contribuyen a los primeros cinco CoPs (Tabla 3.16) y cuatro CoPs (Tablas 3.17 y 3.18).
2. De los CoP2 y CoP3, se selecciona al CoP2 porque sus pesos/cargas de Xc, Xc/T y Xc/T² son mayores que las del CoP3. Además, el IMC (con carga mayor que el 40,0 % en CoP2) es mejor predictor que la edad (con carga mayor que el 40,0 % en CoP3) para la caracterización del estado general y pronóstico de los PACPRDs.
3. De los CoP2 y CoP4, se escoge al CoP2 porque el IMC es mejor predictor que la edad (ver razón 2) y la mayoría de sus valores de los Xc/T se distribuyen por debajo de su rango normal, no así para la R/T que predomina en el CoP4.
4. Esto trae consigo que el CoP5 (Tabla 3.16) no se considere en este estudio, además de las razones antes mencionadas.
5. Aunque las transformaciones que conducen a los CoP1 y CoP2 explican los cambios aparentes en los gráficos de puntuación (Figuras 3.9 b, d, f), las mismas son invariantes que no conducen a cambios importantes en el estado general de salud de cada paciente.
6. Las variables R, Xc, R/T, Xc/T, R/T² y Xc/T² son diferentes desde el punto de vista matemático y clínico; sin embargo, R, Xc y T son variables propias de cada PACPRDs. Consecuentemente, el estado general del paciente no depende de la inclusión del par (R, Xc), (R/T, Xc/T) o (R/T², Xc/T²) en el ACP.
7. Las proyecciones del posicionamiento de los PACPRDs sobre los CoP1 y CoP2 no se solapan en los gráficos de puntuación (Figuras 3.9 b, d, f).

Las razones arriba mencionadas traen consigo que los CoP1 y CoP2 explican el 48,1



% (Tabla 3.16), 50,0 % (Tabla 3.17) y 52,0 % (Tabla 3.18) de la variabilidad total de los datos para los pares (R , X_c), (R/T , X_c/T) y (R/T^2 , X_c/T^2), respectivamente. Desde los puntos de vistas biofísico y clínico, estos porcentajes se pueden explicar por diferentes razones: la individualidad biológica de los PACPRDs (sistema complejo, abierto y no lineal); la cantidad y tipo de variables originales usadas para su diagnóstico clínico; la variabilidad de estas variables entre ellos; la mínima/baja/moderada correlación lineal y asociación entre algunas de ellas; y si estas variables originales describen realmente al estado general del paciente, como las de estado que caracterizan a un sistema cualquiera (biológico o no).

La interpretación de cada cuadrante es dada a partir de las interpretaciones de CoP1 y CoP2. En el Cuadrante I se ubicarían los pacientes que fallecen a corto plazo (los dos primeros años a partir del momento del diagnóstico). En el Cuadrante IV se concentrarían los pacientes que fallecen a mediano plazo (2 años después y hasta 5 años). En el Cuadrante III se encontrarían los pacientes curados con buen estado general, lo que significaría que la variedad histológica del CP alcanzaría su remisión completa después de aplicada la terapia anti-cáncer. En el Cuadrante II se agruparían los pacientes con largas supervivencias (mayor que 5 años) con estado general bueno/aceptable. En este último caso, el CP alcanzaría la respuesta parcial estacionaria postratamiento (cáncer convertido en una enfermedad crónica controlada).

CONCLUSIONES

Los importantes resultados de esta investigación nos llevan a la modificación de pensamiento y protocolos diagnósticos para el manejo del paciente con cáncer de pulmón integrando el uso de la Bioimpedancia Eléctrica para los aspectos intrínsecos del paciente oncológico, reconociendo el comportamiento del sistema organismo-tumor. Se hace necesario transformar el pensamiento dirigido ante las características intrínsecas de agresividad y localización del tumor junto con los parámetros biológicos del organismo.

REFERENCIAS

- 1- Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World cancer report: cancer research for cancer prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. [Internet]. 2020. [citado 27 abril 2025]. Disponible en: <https://www.icpportal.org/system/files/resources/IARC%20World%20Cancer%20Report%202020>
- 2- Davis MP, Yavuzsen T, Khoshknabi D. Bioelectrical impedance phase angle changes during hydration and prognosis in advanced cancer. American Journal of Hospice and Palliative Care. [Internet]. 2022. [citado 27 abril 2025]. 26 (3): 180-187. Disponible en: <https://observatoriocultural.cult.cu/media/imagenes/archivos/LibroCubasubjetivida desenpandemia.pdf>
- 3- Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. Bulletin of the World Health Organization. [Internet]. 2024 [citado en Ene 06 2025]; 86: 650-652. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/bwho/2024.v86n8/650652>

- 4- Sosa KC, Lemus LA, Rodriguez DR, Castillo Rolando IE, Martínez Jorge E, González Soto J. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. Matanzas. Revista Médica Electrónica. [Internet]. 2021. [citado Abr 27 2025]; 43 (1): 34-42. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9789483>
- 5- Gradalski T. Edema of advanced cancer: prevalence, etiology, and conservative management - single hospice cross-sectional study. Journal of Pain and Symptom Management. [Internet]. 2021. [citado Abr 27 2025]; 57 (2): 311-318. Disponible en: <https://doi.org/10.4317/jpm.25983>
- 6- Sbardella E, Isidori AM, Arnaldi G, Arosio M, Barone C, Benso A, et al. Approach to hyponatremia according to the clinical setting: Consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Nephrology (SIN), and Italian Association of Medical Oncology (AIOM). Journal of Endocrinological Investigation. [Internet]. 2018. [citado Abr 27 2025]. 41 (1): 3-19. Disponible en: <https://doi.org/10.4110/jei.2020.20.e10>
- 7- Reddi AS. Disorders of water balance: hiponatremia. In Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders. Reddi AS (Ed). 2nd Edition. Springer Cham. [Internet]. 2018. [citado Abr 27 2025]. pp. 107-145. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2020/6662389>
- 8- Cathoud do Amaral PT, Cansañao Correa de Oliveira K, de Carvalho Padilha P, Ferreira Perez WA. Phase angle assessment in critical ill cancer patients: relationship with the nutritional status, prognostic factors and death. Journal of Critical Care. [Internet]. 2018. [citado Abr 27 2025]. 44: 430-435. Disponible en: <https://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:jswc&volume=19&issue=2&article=009>
- 9- Nwosu AC, Mayland CR, Mason S, Cox TF, Varro A, Ellershaw J. The association of hydration status with physical signs, symptoms and survival in advanced cancer-The use of bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) technology to evaluate fluid volume in palliative care: an observational study. Plos One. [Internet]. 2016. [citado Abr 27 2025]. 11 (9): e0163114. Disponible en: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2504.01796>
- 10-Sarhill N, Walsh D, Nelson K, Davis M. Evaluation and treatment of cancer-related fluid deficits: volume depletion and dehydration. Support Care Cancer. [Internet]. 2016. [citado Abr 29 2025]. 9 (6): 408-419. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42417-023-01036-x>
- 11-Quintero A, Racedo L, Quintero Hernández AR. Electrolytic abnormalities related to potassium in critically ill cancer patients. Oncologic Critical Care. 2016. [Internet]. [citado Abr 29 2025]. 1053-1065. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-74588-6_87.
- 12-Hui D, Bansal S, Morgado M, Dev R, Chisholm G, Bruera E. Phase angle for prognostication of survival in patients with advanced cancer: preliminary findings. Cancer. [Internet]. [citado Abr 29 2025]. 120 (14): 2207-2214. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622002103>
- 13-Kurniawan A, Raffaello WM. Sarcopenic obesity in cancer patients: Focus on pathogenesis. Indonesian Journal of Cancer. [Internet]. [citado Abr 29 2025]. 14 (3):



- 104-114. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=63141>
- 14-Ma Y, Hou L, Yu F, Lu G, Qin S, Xie R, et al. (2017). Incidence and physiological mechanism of carboplatin-induced electrolyte abnormality among patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2018. [Internet]. [citado Abr 29 2025]. 8 (11): 18417-18423. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41388-020-01510-w>
- 15-Nwosu AC, Mayland CR, Mason S, Cox TF, Varro A, Stanley S, et al. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) as a method to compare body composition differences according to cancer stage and type. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2018. [Internet]. [citado Abr 29 2025]. 30: 59-66. Disponible en:<http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v41n5/1684-1824-rme-41-05-1279.pdf>
- 16-Rajabto W and Angkasa YK. Mutasi EGFR sebagai faktor prediktif respons pengobatan terhadap TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor) pada non-small cell lung cancer stadium 4: Sebuah Laporan Kasus. *Journal Penyakit Dalam Indonesia*. [Internet]. 2021 [citado Abr 29 2025]; 29 (1): 43-45. Disponible en: https://scholarhub.ui.ac.id/cgi/viewcontent.cgi?params=/context/jpdi/article/1060/&path_info=uc.pdf
- 17-Luna TTB, González MM, Jarque MV, González TR, Brooks SCA, Castañeda ARS, et al. (2020). Individualized body bioelectrical impedance parameters in newly diagnosed cancer children. *Translation Medical Communication*. [Internet]. 2020 [citado Abr 29 2025]; 5 (1): 1-14. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272020000200012&script=sci_arttext.
- 18-Oliva Diaz JA, de Armas Moredo K, Arredondo Rubido AE. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón avanzado tratados con CIMAvax-EGF®. *Rev. Cuban de Med* [Internet]. 2024 [citado 2025 Mayo 08] ; 63 . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232024000100013&lng=es.
- 19-Chooi YC, Ding C, Magllos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. [Internet]. 2019. [citado 2025 Mayo 08] 92: 6-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842821002055>
- 20-Blais N, Adam JP, Nguyen J, Grégoire JC. (2021). Evaluation and management of dyslipidemia in patients treated with Lorlatinib. *Current Oncology*. 2019. [citado 2025 Mayo 08]. 28 (1): 265-272. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541221000238>
- 21-Santos Morales O, Lorenzo Luaces P, Neninger E, Crombet T. High levels of serum EGF concentration predict response to CIMAvax-EGF treatment in advanced NSCLC. *Journal of Cancer Science and Clinical Therapeutics*. [Internet]. 2021 [citado 2025 Mayo 08]; 5(1):1-10. Disponible en: <https://fortunepublish.com/articles/high-levels-of-serum-egf-concentration-predict-response-to-cimavaxegf-treatment-in-advanced-nsclc.html>

22-Smith DG, Potter SR, Lee BR, Ko WW, Drummond WR, Telford JK et al. In vivo measurement of tumor conductiveness with the magnetic bioimpedance method. IEEE Translational Biomedical Engineer. [Internet]. 2021 [citado 2025 Mayo 08]; 47: 1403-1405.