

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA MAS FUROSEMIDE
INTRAVENOSO EN INSUFICIENCIA CARDÍACA
CRÓNICA AGUDIZADA
TESIS**

**PRESENTADA POR
Claudia Denisse Marín Rangel**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

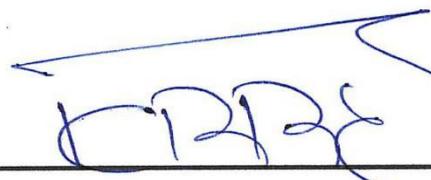
**TUTOR
Dr. José Luis Salas Pacheco**

Aguascalientes, Aguascalientes, febrero 2021.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

CARTA DE IMPRESIÓN





DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA

P.A.



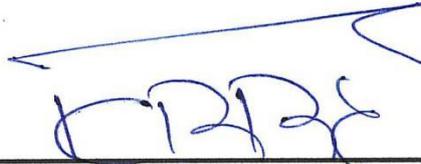
DR. EUFRACINO SANDOVAL RODRÍGUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA



DR. JOSÉ LUIS SALAS PACHECO
PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO DE CARDIOLOGÍA
Y ASESOR DE TESIS

CARTA DE IMPRESIÓN





DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA

P. A.



DR. EUFRACINO SANDOVAL RODRÍGUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA



DR. JOSÉ LUIS SALAS PACHECO
PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO DE CARDIOLOGÍA
Y ASESOR DE TESIS

Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 02/12/20

NOMBRE: MARIN RANGEL CLAUDIA DENISSE

ID

9 3 1 4 6

ESPECIALIDAD: CARDIOLOGIA CLINICA LGAC (del posgrado):

Insuficiencia Cardíaca

TIPO DE TRABAJO: () Tesis () Trabajo práctico

TITULO: **SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA MAS FUROSEMIDE INTRAVENOSO EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA AGUDIZADA**

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): PROPUESTA PARA DISMINUIR RIESGOS EN PACIENTES CON IC CON TERAPIA DE LIQUIDOS CON DIURÉTICO

INDICAR SI/ NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
- SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
- SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
- SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
- SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
- SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
- NO Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
- NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
- SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
- SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Coincide con el título y objetivo registrado
- SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
- NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Sí x
No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

Dr. Jorge Prieto Macías

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

COMITÉ DE INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/42/19

Aguascalientes, Ags., a 16 de Julio de 2019.

DRA. CLAUDIA DENISSE MARIN RANGEL
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del 20 de Junio de 2019, con número de registro **2019-R-31**, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**“SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA MAS FUROSEMIDE INTRAVENOSO EN INSUFICIENCIA
CARDIACA CRÓNICA AGUDIZADA”**

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*

COMITÉ DE INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/42/19
Aguascalientes, Ags., a 16 de Julio de 2019.

DRA. CLAUDIA DENISSE MARIN RANGEL
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del 20 de Junio de 2019, con número de registro **2019-R-31**, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**“SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA MAS FUROSEMIDE INTRAVENOSO EN INSUFICIENCIA
CARDIACA CRÓNICA AGUDIZADA”**

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*

COMITÉ DE INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/42/19

Aguascalientes, Ags., a 16 de Julio de 2019.

DRA. CLAUDIA DENISSE MARIN RANGEL
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del 20 de Junio de 2019, con número de registro **2019-R-31**, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**“SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA MAS FUROSEMIDE INTRAVENOSO EN INSUFICIENCIA
CARDIACA CRÓNICA AGUDIZADA”**

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*



30 de noviembre del 2020.

**DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

PRESENTE

Estimada Dra. Torres:

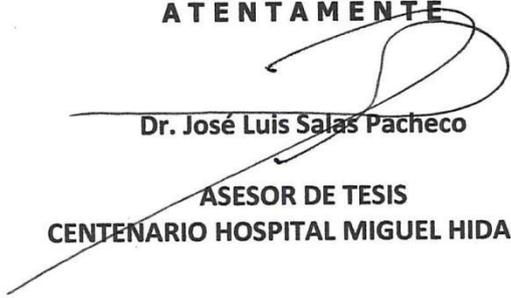
En respuesta a la petición hecha al médico residente *Claudia Denisse Marín Rangel*, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

***“SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA MAS FUROSEMIDE INTRAVENOSO EN INSUFICIENCIA CARDÍACA
CRONICA AGUDIZADA”***

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dr. José Luis Salas Pacheco

**ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

c.c.p. Coordinación de Investigación, CHMH.
c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA.
c.c.p. Archivo

Av. Gómez Morín s/n, Col. La Estación la Alameda C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.

T. 449 994 67 20
www.chmh.gob.mx



30 de noviembre del 2020.

**DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

PRESENTE

Estimada Dra. Torres:

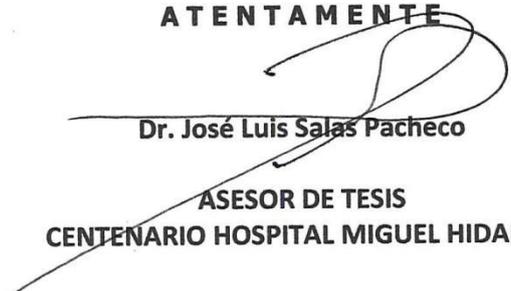
En respuesta a la petición hecha al médico residente *Claudia Denisse Marín Rangel*, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

***“SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA MAS FUROSEMIDE INTRAVENOSO EN INSUFICIENCIA CARDÍACA
CRONICA AGUDIZADA”***

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Dr. José Luis Salas Pacheco

**ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

c.c.p. Coordinación de Investigación, CHMH.
c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA.
c.c.p. Archivo

Av. Gómez Morín s/n, Col. La Estación la Alameda C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.

T. 449 994 67 20
www.chmh.gob.mx



30 de noviembre del 2020.

**DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

P R E S E N T E

Estimada Dra. Torres:

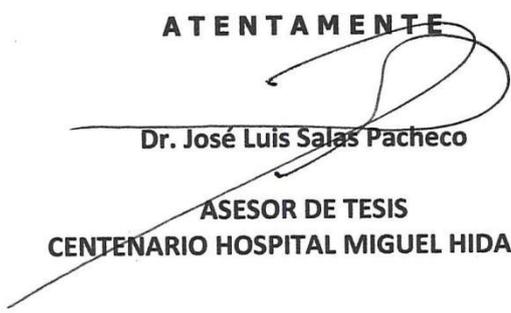
En respuesta a la petición hecha al médico residente *Claudia Denisse Marín Rangel*, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

***“SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA MAS FUROSEMIDE INTRAVENOSO EN INSUFICIENCIA CARDÍACA
CRONICA AGUDIZADA”***

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dr. José Luis Salas Pacheco

**ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

c.c.p. Coordinación de Investigación, CHMH.
c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA.
c.c.p. Archivo

Av. Gómez Morín s/n, Col. La Estación la Alameda C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.

T. 449 994 67 20
www.chmh.gob.mx



30 de noviembre del 2020.

**DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

PRESENTE

Estimada Dra. Torres:

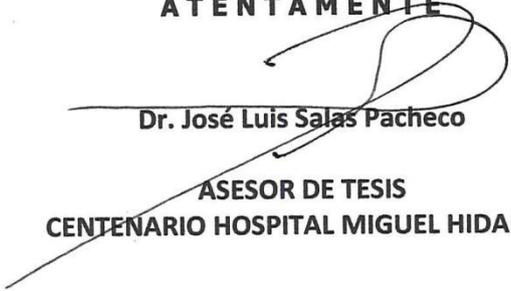
En respuesta a la petición hecha al médico residente *Claudia Denisse Marín Rangel*, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

***“SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA MAS FUROSEMIDE INTRAVENOSO EN INSUFICIENCIA CARDÍACA
CRONICA AGUDIZADA”***

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Dr. José Luis Salas Pacheco

**ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

c.c.p. Coordinación de Investigación, CHMH.
c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA.
c.c.p. Archivo

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, mis hermanos y abuelos, quienes comprendieron mi ausencia y por su apoyo incondicional para seguir mis sueños, sin ustedes no sería posible llegar a donde estoy ahora.

A mi pareja, Santiago Fraire Félix, quien es mi ejemplo de perseverancia y superación, por su compañía, motivación y apoyo incondicional.

Agradezco mis amigos y compañeros de residencia de Cardiología y Medicina Interna, en especial a Haydee y Karla por su compañía, sus enseñanzas, por confiar en mí y por su apoyo incondicional.

Al Centenario Hospital Miguel Hidalgo y la Universidad Autónoma de Aguascalientes, mi casa durante estos cinco años, por abrirme las puertas, brindarme las herramientas y guiarme en la adquisición de conocimientos y habilidades para cumplir mis objetivos.

Al Dr. José Luis Salas, mi asesor de tesis y mi maestro durante estos tres años, quien ha sido piedra angular para la realización de este trabajo y mi formación como médico. Gracias por sus enseñanzas, por brindarme su apoyo, su tiempo y guía en estos tres años de residencia.

A todo el servicio de cardiología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a mis maestros Dr. Eufracino Sandoval, Dr. Luis Delgado, Dr. Ernesto Sánchez, Dr. Jesús Pascual, Dr. Elías Gutiérrez, Dr. Samuel Varela, Dr. Delgado Labra, por la paciencia, sus enseñanzas, por confiar en mí y por su apoyo incondicional. Cada uno de ellos forma parte de los peldaños donde me sostengo y han sido desde un inicio motivación para seguir subiendo. A Romelia y al personal de enfermería por el apoyo brindado, fueron siempre un pilar fundamental en mi formación como médico y en la atención de los pacientes.

A todos los pacientes que me enseñaron cada día a ser más humana, a valorar la vida y agradecer lo que tengo.

ÍNDICE GENERAL

Índice general.....1

Índice de tablas.....2

Índice de figuras.....2

Resumen.....3

Abstract.....4

Introducción.....5

Marco teórico.....6

Justificación y planteamiento del problema.....13

Pregunta de investigación.....15

Hipótesis.....15

Objetivos.....16

Objetivo general.....16

Objetivos específicos.....16

Metodología.....17

Tipo de estudio.....17

Diseño general del estudio.....17

Población del estudio.....17

Criterios de inclusión.....18

Criterios de exclusión.....18

Intervención o maniobra.....18

Cálculo de la muestra.....19

Análisis estadístico.....20

Consideraciones éticas.....21

Patrocinio.....21

Operacionalización de variables.....22

Cronograma de actividades.....26

Resultados.....27

Discusión.....34

Limitaciones del estudio.....37

Conclusiones.....38

Glosario.....39

Referencias.....41

Anexos.....46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de variables.....22
Tabla 2. Cronograma de actividades.....26
Tabla 3. Características Generales.....28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diseño general del estudio.....17
Figura 2. Cálculo de la muestra.....19
Figura 3. Flujo de participantes a lo largo del estudio.....27
Figura 4. Histograma de la distribución posterior de la diferencia de medias de días de hospitalización.....30
Figura 5. Histograma de la distribución posterior de la diferencia de medias de días a la descongestión.....31
Figura 6. Histograma de la distribución posterior de la media de proporciones de oxigenoterapia domiciliaria.....31
Figura 7. Histograma de la distribución posterior de la media de proporciones de hiponatremia.....32
Figura 8. Histograma de la distribución posterior de la media de proporciones de alteraciones hemodinámicas.....33

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las principales causas de mortalidad e ingreso hospitalario; sin embargo, las opciones disponibles para tratar la IC avanzada son limitadas. La solución salina hipertónica (SSH) coadministrada con diuréticos, es una forma de mejorar los resultados, movilizándolo líquido del espacio extravascular al intravascular, lo que resulta en un aumento del gasto cardíaco, flujo sanguíneo renal y una rápida excreción del exceso de volumen.

Objetivos. Determinar la eficacia y seguridad de la SSH más furosemide intravenoso en comparación con terapia convencional en pacientes hospitalizados por descompensación de IC.

Metodología. Ensayo clínico aleatorizado abierto, los pacientes se aleatorizaron a tratamiento habitual o a SSH (1.4-3%, 150 cc) más furosemide (120 mg) cada 12 horas durante 48 a 72 horas.

Resultados. 35 pacientes (17 en el grupo SSH y 18 en el grupo placebo). El grupo de SSH presentó una menor estancia hospitalaria (3 días [RIQ25-75: 2-4] vs 5.5 días [RIQ25-75: 5-6.8]), diferencia de -2.62 días. El grupo de SSH alcanzó la descongestión en menos tiempo, 3 días [RIQ25-75: 2-4] vs 5.5 días [RIQ25-75: 5-6.8], diferencia de -2.56 días. Al egreso 5.9% de los pacientes en el grupo de SSH y 33.3% en el grupo placebo requirió oxigenoterapia. La función renal se mantuvo sin cambios. La hiponatremia fue más frecuente en el grupo placebo, 61.1% vs 11.8% en el grupo de SSH. 33.3% de los pacientes del grupo placebo tuvieron alteraciones hemodinámicas, ninguno del grupo de SSH las presentó. No se encontraron diferencias en la mortalidad hospitalaria y rehospitalización a 30 días.

Conclusiones. La SSH se asoció con un menor tiempo de hospitalización, menores requerimientos de oxigenoterapia y a un menor riesgo de alteraciones hemodinámicas. Todo esto sin un mayor riesgo de deterioro renal ni de alteraciones electrolíticas.

Palabras clave. Insuficiencia cardíaca, resistencia diurética, solución salina hipertónica.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is one of the main causes of mortality and hospital admission; however, the options available to treat advanced HF are limited. Hypertonic saline (HS) coadministered with diuretics is a way to improve outcomes, mobilizing fluid from the extravascular to the intravascular space, resulting in increased cardiac output, renal blood flow, and rapid excretion of excess volume.

Objectives. To determine the efficacy and safety of HS plus intravenous furosemide compared to conventional therapy in hospitalized patients for decompensation of HF.

Methodology. Open randomized clinical trial, patients were randomized to conventional treatment or HS (1.4-3%, 150 cc) plus furosemide (120 mg) every 12 hours for 48 to 72 hours.

Results. 35 patients (17 in the HS group and 18 in the placebo group). The HS group presented a shorter hospital stay (3 days [IQR25-75: 2-4] vs 5.5 days [IQR25-75: 5-6.8]), difference of -2.62 days. The HS group achieved decongestion in less time, 3 days [IQR25-75: 2-4] vs 5.5 days [IQR25-75: 5-6.8], difference of -2.56 days. At discharge 5.9% of the patients in the HS group and 33.3% in the placebo group required oxygen therapy. Renal function was unchanged. Hyponatremia was more frequent in the placebo group, 61.1% vs 11.8% in the HS group. 33.3% of the patients in the placebo group had hemodynamic alterations, none of the HS group presented them. No differences were found in hospital mortality and rehospitalization at 30 days.

Conclusions. HS was associated with a shorter hospital stay, oxygen therapy requirements, and a lower risk of hemodynamic alterations. All this without an increased risk of renal impairment or electrolyte disturbances.

Keywords. Heart failure, diuretic resistance, hypertonic saline.

INTRODUCCIÓN

La agudización de IC es una de las principales causas de ingreso hospitalario y mortalidad en el mundo; sin embargo, las opciones disponibles para tratar pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada son limitadas, por lo que sigue existiendo la necesidad de desarrollar nuevas terapias para los pacientes con síntomas que son refractarios a tratamiento convencional. (1) Las opciones de tratamiento disponibles actualmente incluyen la restricción hídrica, restricción de sodio dietético, dosis altas o una infusión continua de diuréticos intravenosos, la combinación de diferentes clases de diuréticos, antagonistas de vasopresina, análogos de péptidos natriuréticos, y en casos refractarios, inotrópicos parenterales o ultrafiltración. Sin embargo, estas estrategias no mejoran el pronóstico y están limitadas por su disponibilidad, alto costo, resistencia a diuréticos y empeoramiento de la función renal. (2, 3).

Desde hace tiempo conocemos bien los mecanismos por los cuales se activan el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) en la IC, y como en la IC descompensada está activación neurohormonal estimula la retención hidrosalina a pesar de la sobrecarga de volumen. Las estrategias habituales de tratamiento antagonizan estos mecanismos neurohormonales, pero hasta ahora, este enfoque terapéutico basado únicamente en el bloqueo neurohormonal no ha tenido éxito en revertir la respuesta antidiurética y antinatriurética maladaptativa renal. Por lo tanto, se necesita un nuevo enfoque terapéutico en este grupo de pacientes, un enfoque contrario a lo que podría pensarse sería proporcionar al organismo el sodio que está tratando de retener, esto podría suprimir la respuesta maladaptativa renal, facilitando la diuresis y natriuresis. (4) La SSH coadministrada con diuréticos de asa, se ha sugerido como una forma de mejorar la diuresis, movilizándolo del espacio extravascular al intravascular, lo que resulta en un aumento del gasto cardíaco, flujo sanguíneo renal y una rápida excreción del exceso de volumen. Los beneficios de la administración de SSH incluyen la restauración de volumen arterial efectivo, disminución de la poscarga, mejora en la contractilidad cardíaca, mejora en la hemodinámica intrarrenal, disminución de la resistencia vascular renal, y una mayor capacidad de respuesta diurética.

MARCO TEORICO

En los últimos años se han realizado grandes avances en el manejo de la IC, así como en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a la retención de sodio y agua en esta patología. En condiciones fisiológicas, el corazón y los riñones funcionan juntos para regular la homeostasis circulatoria a través de varios mecanismos de retroalimentación y la filtración glomerular se mantiene estable a pesar de los cambios en el volumen y de presión arterial. La supresión del SRAA produce vasodilatación sistémica y excreción renal de sodio al inhibir los efectos de la angiotensina II y aldosterona; sin embargo, en un estado de depleción de volumen un aumento en la actividad del SRAA contribuye al mantenimiento de la presión arterial y retención renal de sodio. Con la caída de la tensión arterial se estimulan barorreceptores, lo que disminuye el tono vagal y se activa el SNS con un aumento compensatorio, pero perjudicial en la resistencia vascular renal y sistémica. El aumento del tono adrenérgico renal estimula aún más el SRAA, lo que lleva a mayor retención renal de sodio y agua. Además, la activación del SNS también estimula la secreción de hormona antidiurética y por consecuencia a la retención de agua mediada por acuaporina 2. (5)

La activación del SNS con el subsecuente aumento de la secreción de catecolaminas desempeña un papel importante en la fisiopatología de la IC y en el mantenimiento de la presión arterial en la IC avanzada, con inducción de taquicardia, aumento de la contractilidad miocárdica, vasoconstricción arterial y vasoconstricción. Varios estudios han demostrado un aumento de las concentraciones plasmáticas de norepinefrina en estos pacientes; sin embargo, la liberación excesiva de catecolaminas también tiene efectos deletéreos, pues concentraciones elevadas de norepinefrina se han asociado con un aumento de la mortalidad en la IC. (5, 6)

Se conocen bien las alteraciones en el SNS y el SRAA implicadas en la fisiopatología de la IC, lo que ha permitido el uso de tratamientos como el antagonismo de receptores betaadrenérgicos y la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina. No sucede lo mismo con la comprensión de los mecanismos implicados en la regulación de sodio y volumen, la teoría más aceptada implica una respuesta maladaptativa renal.

La integridad de la circulación arterial, determinada por la resistencia vascular periférica y el gasto cardíaco, es el principal determinante de la retención renal de sodio y agua. La mayor parte del volumen plasmático reside en el lecho venoso y apenas cerca del 15% en el lecho arterial. En la IC descompensada se produce una expansión del

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

volumen en el lado venoso de la circulación; sin embargo, el riñón percibe un bajo estiramiento arterial estimulando la retención de sodio y agua.

En la IC aguda, el deterioro de la función cardíaca reduce el gasto cardíaco, así como el llenado y estiramiento arterial, resultando en vasoconstricción compensatoria a nivel renal y sistémico. La disminución del estiramiento de la arteriola aferente glomerular estimula la liberación de renina, lo que conduce a la producción de angiotensina II. La angiotensina II juega un papel importante en la vasoconstricción de las arteriolas aferente y eferente, estimula la retención de sodio en el túbulo proximal, liberación de aldosterona, y puede llevar a la disminución de la tasa de filtración glomerular. El suministro de sodio a la nefrona distal se encuentra disminuido en pacientes con IC debido a vasoconstricción renal, así como por el aumento de la reabsorción de sodio de los túbulos proximales; todo esto, además de la mayor reabsorción de sodio en el túbulo colector mediada por aldosterona, resulta en mayor expansión de volumen extravascular y congestión sistémica. (1)

El SNS también puede estimular la reabsorción de sodio a nivel renal, estimula de manera directa la liberación de renina de la mácula densa lo que lleva a reabsorción de sodio en el túbulo proximal y produce vasoconstricción intrarrenal.

La elevación de la presión venosa central debido a la sobrecarga de volumen y retención hidrosalina, conduce al aumento de la presión venosa renal, lo que también reduce la filtración glomerular al aumentar presión intracapsular, el riñón intenta mantener la presión de filtración glomerular con vasoconstricción de la arteriola eferente, lo que reduce el flujo sanguíneo renal y acentúa aún más la activación neurohormonal.

La mayoría de los síntomas en la IC son resultado de una retención excesiva de volumen, y hasta ahora los diuréticos de asa continúan siendo el tratamiento de elección. Estos tienen como objetivo establecer un balance negativo de sodio y volumen. Desafortunadamente, con frecuencia existe una respuesta deficiente a los diuréticos caracterizada por una respuesta diurética y natriurética reducida, requerimiento de altas dosis de diuréticos para lograr la pérdida de sodio y volumen, y a menudo a expensas del empeoramiento de la función renal. (4) Entre los factores que contribuyen al desarrollo de la resistencia a diuréticos se encuentra la respuesta a un estado hemodinámico, donde la activación neurohormonal estimula la reabsorción de sodio y agua a través de las acciones de la angiotensina II, aldosterona y vasopresina. Al inicio del tratamiento diurético se produce un balance negativo de sodio y volumen, pero la disminución resultante del volumen intravascular desencadena una activación neurohormonal y aumento de la reabsorción de sodio en sitios tubulares que no son el objetivo del diurético específico. A nivel renal también se producen mecanismos para

contrarrestar la depleción de volumen, que consisten en la activación de la mácula densa y vasoconstricción de la arteriola aferente, disminuye la natriuresis cuando la mácula densa detecta un aumento en la carga de sodio tubular debido a un mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular independiente del SRAA. De todo esto, concluimos que la eficacia de los diuréticos de asa se mantiene hasta que se produce una reducción en el flujo sanguíneo renal debido a la vasoconstricción de la arteriola aferente renal causada por retroalimentación tubuloglomerular. Otro mecanismo por el cual se produce resistencia a diuréticos, es que los diuréticos de asa pueden estimular la liberación de renina por la macula densa al bloquear al intercambiador sodio-potasio-2cloro, favoreciendo así una mayor activación del SRAA. Finalmente, su administración persistente conduce a hipertrofia de las células del túbulo distal y a una adaptación funcional que altera su capacidad de reabsorción de sodio, resultando en resistencia a diuréticos. (7,8)

En la IC descompensada la activación del SNS y el SRAA estimula la retención renal de sodio y agua a pesar de la sobrecarga de volumen, las estrategias habituales de tratamiento antagonizan el sistema neurohormonal, pero hasta ahora no han tenido éxito en revertir la respuesta antidiurética maladaptativa renal. Por lo tanto, se necesita un nuevo enfoque terapéutico para este grupo de pacientes, un enfoque contrario a lo que podría pensarse es proporcionar al organismo el sodio que está tratando de retener. (4) Varios estudios han demostrado que incluso las recomendaciones dietéticas como restringir la ingesta de sodio aumenta la activación del SRAA y cantidad de catecolaminas circulantes, y que la ingesta normal del sodio podría disminuir los niveles de péptido natriurético cerebral tipo B (BNP), aldosterona y la actividad de la renina. (9) La SSH coadministrada con diuréticos de asa se ha sugerido como una forma de mejorar la diuresis, movilizándolo líquido del espacio extravascular al compartimento intravascular, lo que resulta en un aumento del gasto cardíaco, flujo sanguíneo renal y una rápida excreción del exceso de volumen. Los beneficios de la administración de SSH incluyen la restauración de volumen arterial efectivo, disminución de la poscarga, disminución de la resistencia vascular renal, mejora de la contractilidad cardíaca, y una mayor respuesta diurética. El aumento del flujo sanguíneo renal también puede facilitar la entrega de diuréticos al asa de Henle, potenciar sus efectos y evitar la resistencia diurética. Una restricción de sodio en la dieta menos estricta que la recomendada hasta ahora puede reducir aún más la estimulación neurohormonal crónica y disminuir la hipertrofia adaptativa que se observa en los túbulos distales y colectores proximales con el uso crónico de diuréticos. La SSH también reduce los marcadores de inflamación,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

incluidos el factor de necrosis tumoral- α y la interleucina-6 en pacientes con IC, en los que las citocinas inflamatorias se asocian con un mal pronóstico.

Sobre esta base, se han llevado a cabo varios estudios para evaluar el potencial de la SSH para proteger la función renal durante la terapia diurética en pacientes con IC avanzada. Algunos abordaron la hipótesis de que la combinación de SSH y diuréticos de asa podría disminuir la retención de hidrosalina, observando un aumento significativo en la diuresis, una mayor pérdida de peso, menor estancia hospitalaria, menor tasa de reingresos y una mejoraría en la supervivencia. (1, 9)

La incapacidad para excretar el sodio ingerido es una característica de la IC no tratada por lo que la restricción de sodio se ha considerado fundamental en el tratamiento, pero varios estudios han examinado los efectos de la restricción de sodio en las respuestas neurohormonales y hemodinámicas en pacientes con IC en tratamiento médico, y han demostrado que este enfoque podría tener resultados negativos. Contradiendo el concepto hasta ahora aceptado de que la restricción de sodio es fundamental en el tratamiento de la IC, Paterna *et al.* y Licata *et al.*, investigaron el uso de SSH como una forma de mejorar la diuresis y la natriuresis en IC descompensada y resistencia diurética. Liberar la ingesta de sodio en la dieta disminuye los niveles plasmáticos de norepinefrina, angiotensina II, aldosterona, y BNP, aumenta el gasto cardíaco y disminuye la resistencia vascular sistémica sin alteraciones en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial. Los resultados de estos estudios mostraron que el tratamiento con SSH y una restricción menos restricta de sodio en la dieta se asocia a mayores volúmenes urinarios y mayor excreción de sodio en comparación el tratamiento habitual para IC y una restricción estricta de sodio. (10, 11)

Estudios en pacientes con choque hipovolémico han demostrado que la reanimación con volúmenes bajos de SSH (250 ml al 7,5%) en comparación con la solución salina isotónica resulta en un aumento del gasto cardíaco y disminución de la liberación de citocinas inflamatorias. Estudios adicionales en pacientes sometidos a cirugía cardíaca demostraron resultados similares con pequeños volúmenes de SSH (250 ml o 4 ml/kg de SSH al 7.2–7.5%) administrado inmediatamente antes o después de la cirugía, facilita la diuresis en el postoperatorio, aumenta el gasto cardíaco y disminuye las resistencias vasculares sistémicas. (12, 13, 14,15)

En el estudio más grande hasta ahora sobre la SSH en IC (SMAC-HF), se incluyeron 1,771 pacientes y se observó un aumento significativo en la diuresis y natriuresis, así como una reducción de la estancia intrahospitalaria (3.5 versus 5.5 días), la tasa de rehospitalización (18.5% versus 34.2%; $p < 0,001$) y mortalidad (12.9% versus 23.8%),

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

en los pacientes tratados con furosemide intravenoso y SSH, en comparación con los que recibieron solo furosemide. (16).

Los autores de estos estudios postularon que en condiciones de depleción de volumen intravascular, la SSH permite una rápida redistribución del líquido del espacio extravascular al compartimento intravascular, lo que aumenta el volumen plasmático y la precarga. La expansión del volumen plasmático estimula barorreceptores con la subsecuente disminución de la resistencia vascular sistémica y reducción de la actividad neurohormonal, aumenta el gasto cardíaco y mejora la perfusión tisular. Otros estudios han demostrado que puede aumentar la contractilidad miocárdica, aumenta el inotropismo por un aumento de la osmolalidad y en parte por acciones directas del sodio, se reduce el edema de los cardiomiocitos, mejora el flujo sanguíneo coronario y microcirculatorio cardíaco a través de vasodilatación directa. (17, 18) La SSH al aumentar el gasto cardíaco y reducir la resistencia vascular renal puede mejorar la hemodinámica intrarrenal y reducir algunos de los mecanismos neurohormonales que conducen a la retención de sodio y agua, inhibe la secreción de renina y aumenta la excreción renal de sodio. Se recomienda que la SSH se administre en conjunto con diuréticos de asa debido a que la administración de SSH sin furosemide puede tener efectos desfavorables, al haber mayores concentraciones de cloruro de sodio en la mácula densa (causado por la infusión de SSH) se favorece la conversión de trifosfato de adenosina en adenosina lo que produce vasoconstricción de la arteriola aferente debido a retroalimentación tubuloglomerular, lo que finalmente lleva a disminución del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular. La administración de furosemide suprime la retroalimentación tubuloglomerular, disminuye la resistencia vascular renal y el riesgo de hipernatremia, el resultado es un aumento significativo en la excreción renal de agua y sodio. (19, 20)

Varios ensayos aleatorizados han evaluado la seguridad y eficacia de este enfoque como tratamiento para pacientes con IC descompensada y resistencia diurética. Dentro de los primeros estudios se encuentra el de Paterna *et al.*, quien incluyó 60 pacientes con IC refractaria a tratamiento médico óptimo que no respondieron a dosis crecientes de diuréticos orales. Los pacientes fueron asignados a recibir furosemide intravenoso dos veces al día (500–1,000 mg) y SSH (150 ml a concentraciones de 1,4–4,6%) o solo furosemide intravenoso dos veces al día (500–1,000 mg) durante 6 a 12 días hasta que se alcanzó la descongestión. Consistente con su hipótesis, la administración de SSH incrementó la natriuresis y diuresis, acortó la duración de la estancia hospitalaria, mejoró la función renal (creatinina sérica 1.6–1.4 mg/dL), mientras que empeoró en aquellos tratados solo con diuréticos (creatinina sérica 1.65–1.94 mg/dL), y en el seguimiento a

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

largo el uso de SSH se asoció con una disminución de reingresos y mejora en la supervivencia. (21)

En 2003 Licata *et al.* trataron a pacientes con IC descompensada y resistencia a diuréticos con el mismo protocolo de SSH y furosemide, esta vez tratando de determinar el impacto adicional de la ingesta de sodio en la dieta en los resultados posteriores al alta. Aleatorizaron pacientes a furosemide más SSH (150 ml dos veces por día a concentraciones de 1.4-4.6% en función de la presencia o no de hiponatremia) con una restricción de sodio en la dieta de 2.8 gr por día versus 1.8 gr en el grupo que únicamente recibió furosemide intravenoso. La mejoría clínica fue más rápida y pronunciada en el grupo de SSH. En el seguimiento a largo plazo se observaron reducciones significativas en la mortalidad y en la tasa de rehospitalización en el grupo con una restricción moderada de sodio (2.8 gr) en comparación con los que tenían una restricción más estricta. (22)

En otro estudio de Paterna *et al.* se incluyeron 94 pacientes con IC refractaria a tratamiento, todos con una fracción de expulsión menor de 35%, creatinina menor a 2 mg/dl y volúmenes urinarios menores a 500ml/día. Los pacientes se aleatorizaron a SSH en combinación con furosemide y una ingesta de sodio de hasta 2.8 gr, y otro grupo a únicamente furosemide con una restricción de 1,8 gr de sodio. Las conclusiones fueron similares a las de estudios previos en cuanto a la uresis, natriuresis y función renal. En este estudio también se examinó el impacto de la SSH en la disminución del nivel de BNP, el grupo de SSH mostró una reducción más rápida y marcada (BNP 343 vs 468 pg/mL). Durante el seguimiento a 30 días, el BNP disminuyó aún más en el grupo con una restricción moderada de sodio (312 pg/mL), mientras que incrementó en aquellos con una restricción más estricta (552 pg/mL). (23)

Parrinello *et al.* también investigaron los efectos de la SSH más dosis altas de furosemide y una restricción moderada de sodio en comparación con solo dosis altas de furosemide en pacientes con IC descompensada. Además, examinaron los efectos de este enfoque terapéutico en la presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCWP) determinada por ecocardiografía doppler. Un grupo recibió furosemide (250 mg) más SSH (150 ml, 3.0%) una vez al día y una restricción de sodio en la dieta de 120 mmol/día, el otro grupo recibió únicamente furosemide (250 mg) dos veces por día y una restricción de sodio de 80 mmol/día. El grupo de SSH presentó una mejora notable en la función renal, así como un aumento significativo en diuresis y natriuresis en comparación con el grupo de furosemide. Ambos grupos mostraron una reducción significativa en la PCWP, pero el grupo de SSH presentó una reducción más rápida y valores más bajos en comparación con el grupo de furosemide sin SSH. (24)

Existen dos estudios en los cuales no se encontraron grandes beneficios con la administración de SSH, el estudio de Issa *et al.* y el de Engelmeier *et al.* En el estudio de Issa se administró SSH a una concentración más alta que en estudios previos (100 ml de SSH al 7,5% dos veces al día). Se incluyeron 34 pacientes (22 asignados a SSH y 12 a placebo) y se observó un aumento en la creatinina sérica en 10% de los pacientes del grupo de SSH vs 50% del grupo placebo (riesgo relativo de 0.3; IC de 95%: 0,09 a 0,98; p= 0,01). (10) En el estudio de Engelmeier se incluyeron 50 pacientes (25 asignados a SSH en combinación con furosemide y el resto a solo furosemide) y a diferencia de estudios previos, en este todos los pacientes tenían enfermedad renal avanzada. (25, 26, 27) La función renal basal de los pacientes incluidos en el estudio por Engelmeier y la alta concentración de sodio utilizada en el estudio de Issa podrían ser la causa de los resultados decepcionantes. Los hallazgos de estos estudios sugieren que el efecto protector en la función renal de la SSH no se obtiene con altas concentraciones de sodio ni en casos de enfermedad renal avanzada.

Uno de los estudios más recientes es el de Wan *et al.* donde se investigaron los efectos de la SSH más dosis altas de furosemide en la mortalidad, el tiempo de hospitalización y el tiempo a la readmisión hospitalaria en pacientes con IC y fracción de expulsión reducida en clase funcional III/IV. Los pacientes se aleatorizaron a recibir furosemide (100 mg) más SSH (100 ml, 2.8%) dos veces al día; el segundo grupo recibió únicamente furosemide (100 mg) dos veces al día. El grupo con SSH se observó un aumento en la uresis y menor tiempo de hospitalización (4 ± 2 vs 7 ± 2 días, $p < 0.01$) en comparación con el grupo placebo. Durante el seguimiento (36 ± 12 meses), el grupo de SSH presentó un mayor tiempo a la readmisión hospitalaria (31.8 ± 7.5 meses vs 15.6 ± 6.2 meses, $p < 0.01$) y una mortalidad más baja (16.5% vs 31.9%, $p < 0.01$). (28) Los prometedores resultados de los ensayos comentados nos muestran que hay motivos suficientes para adoptar el uso de la SSH coadministrada con diuréticos de asa en pacientes con IC agudizada. Además, es una alternativa segura para mejorar la respuesta diurética, lograr un alivio rápido de los síntomas congestivos y proteger la función renal. Si bien, se desafían nuestros conocimientos previos sobre la fisiopatología y tratamiento de la IC avanzada, debemos recordar la experiencia inicial en la terapia de la IC, como con el bloqueo del SRAA con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y con el inicio del antagonismo beta adrenérgico que anteriormente se contraindicaban en IC descompensada o en cualquier grado de disminución de la función renal, pero que ahora se recomiendan y han demostrado una disminución importante de la mortalidad.

JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La IC es una de las principales causas de ingreso hospitalario y con mayor impacto sanitario, esto debido a su alta prevalencia y la elevada tasa de complicaciones agudas. Además, los reingresos debidos a IC descompensada se asocian a un aumento de la mortalidad. (29)

La mayoría de los síntomas en la IC agudizada son resultado de la sobrecarga de volumen y la congestión pulmonar es una de las manifestaciones clave. Los métodos para su detección como la auscultación o la radiografía de tórax son poco sensibles, además de que los hallazgos pueden ser tardíos y poco reproducibles. El ultrasonido pulmonar tiene un papel importante como una herramienta no invasiva para la detección y cuantificación de la congestión pulmonar en este grupo de pacientes. Puede dar información acerca de cambios dinámicos en la congestión pulmonar y guiar el tratamiento durante la hospitalización.

Hasta ahora, los diuréticos de asa continúan siendo el tratamiento de primera línea para reducir la sobrecarga de volumen, pero las opciones de tratamiento en pacientes refractarios a terapia convencional son limitadas. Se han propuesto múltiples estrategias en el manejo de estos pacientes, como dosis más altas de diuréticos de asa, combinaciones de distintas clases de diuréticos, ultrafiltración y uso de inotrópicos, pero ninguna de estas medidas mejora el pronóstico e incluso podrían aumentar la mortalidad como sucede con el uso de inotrópicos distintos a la digoxina. Por lo que sigue existiendo la necesidad de desarrollar nuevas terapias que mejoren los síntomas asociados a la sobrecarga y retención hidrosalina, y que además acorten el tiempo hospitalización. (1,2,6)

Existen varios estudios que sugieren que la SSH es una alternativa segura para mejorar la respuesta diurética como un suplemento a los diuréticos de asa, y en comparación con los agentes inotrópicos, tiene menores costos y menor riesgo de efectos adversos. Además, esta medida puede prevenir o retrasar la necesidad de procedimientos invasivos, como ultrafiltración o hemodiálisis. (9,16, 30)

La mayoría de los protocolos utilizan esquemas fijos de administración de SSH y diuréticos, en nuestro estudio decidimos utilizar el ultrasonido pulmonar como guía para la duración de la administración de SSH debido que permite una valoración objetiva de la descongestión.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

El empleo generalizado de la SSH está limitado por el número relativamente bajo de pacientes incluidos en los ensayos clínicos; sin embargo, algunos metaanálisis demuestran su efectividad. Por todo lo anterior, creemos que se requieren estudios adicionales para determinar la efectividad y el papel de esta terapia en el tratamiento de la IC agudizada.

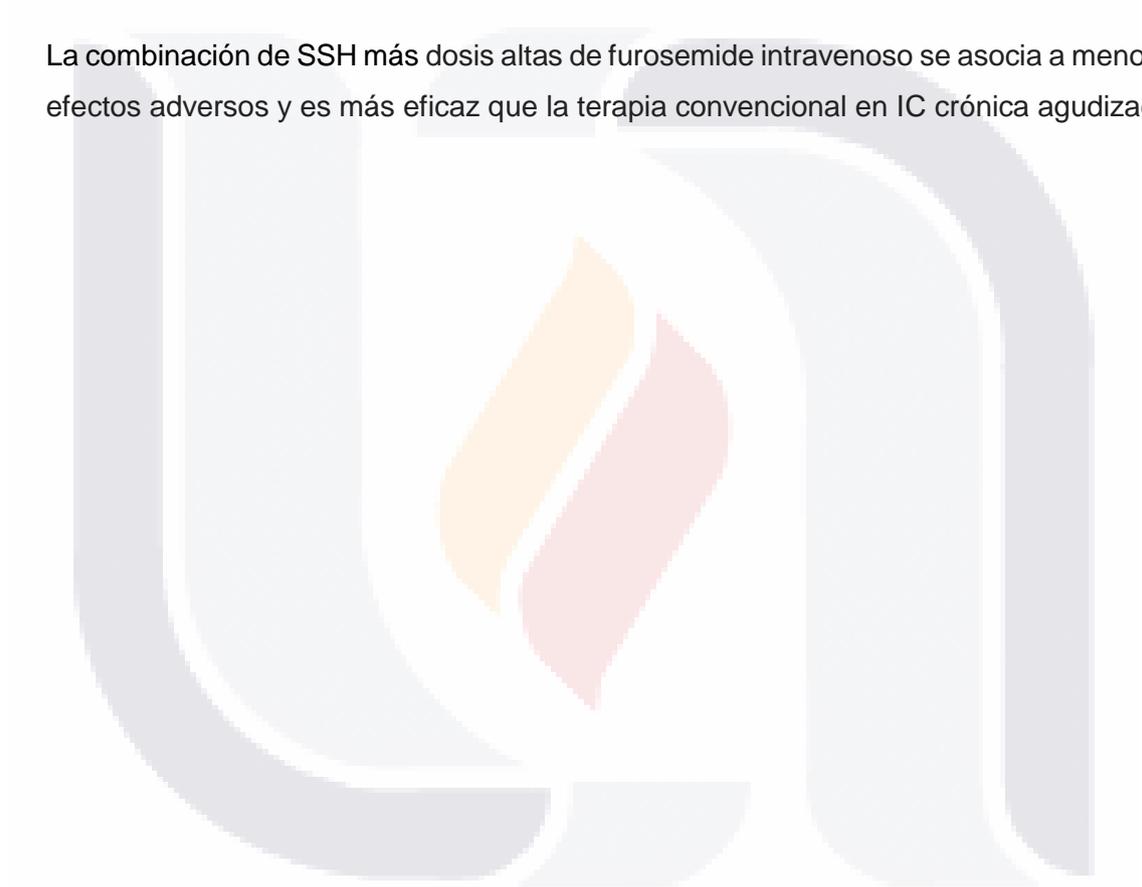


PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Tiene la SSH más furosemide un mejor perfil de seguridad y eficacia que la terapia convencional en IC crónica agudizada?

HIPÓTESIS

La combinación de SSH más dosis altas de furosemide intravenoso se asocia a menores efectos adversos y es más eficaz que la terapia convencional en IC crónica agudizada.



OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS**Objetivo General**

Determinar la eficacia y seguridad de la combinación de la SSH más dosis altas de furosemide intravenoso en comparación con la terapia médica convencional en pacientes hospitalizados por IC crónica agudizada.

Objetivos Específicos

Evaluar los resultados renales de la SSH más dosis altas de furosemide intravenoso en pacientes con IC crónica agudizada (mejora en la función renal y concentraciones de electrolitos séricos).

Evaluar los resultados hemodinámicos de la SSH más dosis altas de furosemide intravenoso en pacientes con IC crónica agudizada.

Evaluar mediante ultrasonido pulmonar el efecto de la SSH más dosis altas de furosemide intravenoso en la sobrecarga hídrica en pacientes con IC crónica agudizada.

Evaluar el efecto de la SSH más dosis altas de furosemide intravenoso en los días de hospitalización, mortalidad intrahospitalaria y reingresos a 30 días en pacientes con IC crónica agudizada.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Ensayo clínico aleatorizado abierto.

Diseño general del estudio

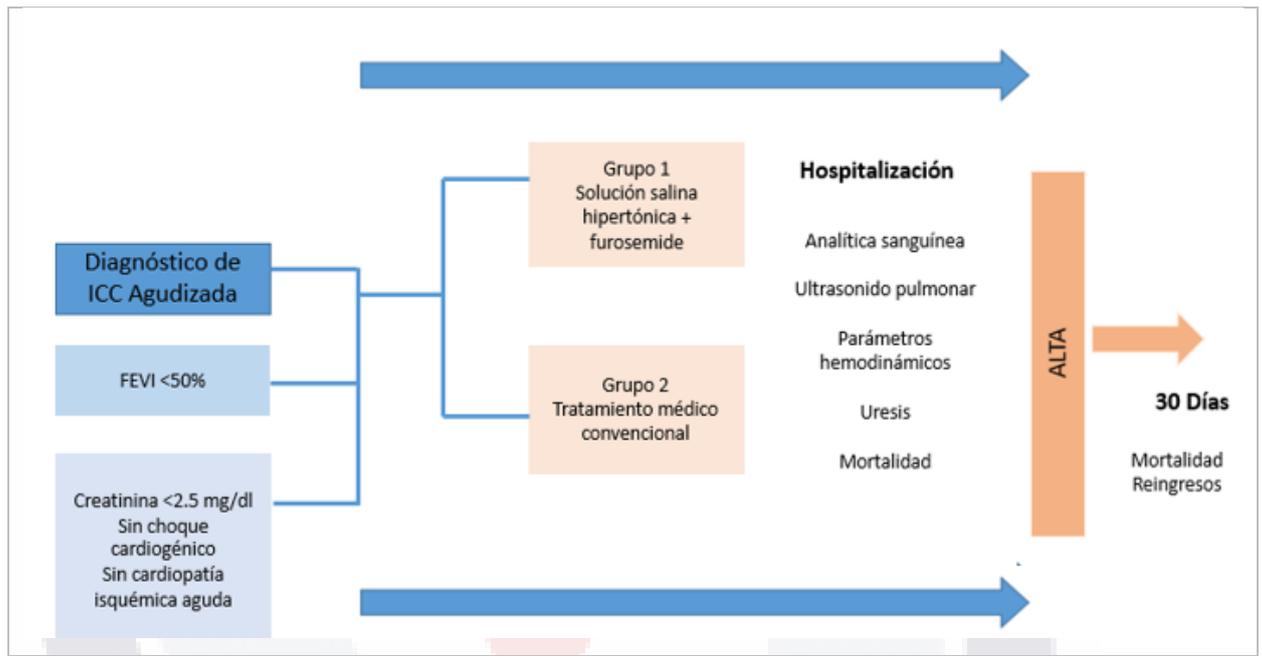


Figura 1. Diseño general del estudio.

Universo

Pacientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Población objetivo

Pacientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo que sean hospitalizados por IC crónica agudizada.

Tipo de muestreo

No probabilístico secuencial.

Aleatorización:

Se generó una lista de números aleatorios mediante el programa Excel.

Criterios de inclusión.

Pacientes mayores de 18 años.

Agudización de IC crónica.

Creatinina sérica menor a 2.5 mg/dl.

Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor a 50%.

Criterios de exclusión.

No autorización para participar en el estudio.

Creatinina sérica mayor a 2.5mg/dl.

Choque cardiogénico.

Síndromes coronarios agudos como causa de IC agudizada.

Criterios de eliminación

Pérdida del seguimiento.

Intervención o maniobra.

SSH más furosemide. Furosemide 120 mg intravenoso cada 12 horas durante 48 a 72 horas (en función de los datos de sobrecarga determinados por ultrasonido pulmonar). Para valores de sodio sérico menor a 125 mEq/L la concentración de SSH fue de 1.4%, 150 cc cada 12 horas durante 48-72 horas; para valores séricos de sodio mayor a 125 mEq/L la concentración de SHH fue del 3%, 150 cc cada 12 horas durante 48 a 72 horas.

Placebo. Terapia médica convencional. El grupo control recibió furosemide intravenoso y la dosis diaria se determinó en función del volumen urinario y la gravedad de los signos y síntomas de congestión a discreción del médico tratante.

Cálculo de la muestra

En base al estudio de Licata et al, Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: Long-term effects, que encontró una diferencia de 0.55 mg/dl en la cifra de creatinina sérica, nosotros estimamos mediante la fórmula para diferencia de medias con un error alfa de 5%, poder de 80% y pérdidas del 10%, que se requieren 15 pacientes por grupo (figura 2). Sin embargo, dado que se empleó análisis Bayesiano el cálculo del número de muestra pierde importancia.

Tamaño de la muestra para comparar dos medias			
Información de entrada			
Intervalo de confianza (2 lados)	95%		
Potencia	80%		
Razón del tamaño de la muestra (Grupo2/ Grupo 1)	1		
	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia *
Media	1.4	1.94	-0.54
Desviación estándar	0.7	0.1	
Varianza	0.49	0.01	
Tamaño de muestra del grupo 1	14		
Tamaño de muestra del grupo 2	14		
Tamaño total de la muestra	28		
Diferencia entre medias			
Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSMean			

Figura 2. Cálculo de la muestra.

Recolección de datos

Una vez que se identificó la población de estudio se realizó entrevista personal, se explicó al paciente el objetivo del estudio y se obtuvo un consentimiento informado (Anexo A). Se extrajeron 3 ml de sangre mediante venopunción periférica para analítica sanguínea. Se realizó ecocardiograma transtorácico para evaluación de la función

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

sistólica del ventrículo izquierdo, y posteriormente se realizó ultrasonido pulmonar de seis puntos de acuerdo con el protocolo BLUE.

El estudio ecocardiográfico al ingreso se realizó por un solo cardiólogo experto siguiendo las recomendaciones actuales de las sociedades internacionales de ecocardiografía. Se empleó un sistema de ultrasonido HD11 (Phillips) con transductor de arreglo de fase 3S. El volumen del ventrículo izquierdo y la fracción de expulsión se calcularon con el método de Simpson modificado en cuatro y dos cámaras.

Se realizó ultrasonido pulmonar basal y al menos cada 12 horas durante la hospitalización, se utilizó un equipo HD11 (Phillips) con transductor de fase 3S y se revisaron 3 puntos en cada hemitórax de acuerdo al protocolo BLUE, dos puntos anteriores (uno superior y uno inferior) y un punto posterolateral (PLAPS).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron en proporciones, las continuas en medias con desviación estándar o mediana con rango intercuartil de acuerdo a la distribución. Se empleó análisis Bayesiano. Se utilizó el software R versión 4.0.2, paquete estadístico bayesiano BEST y JAGS. La distribución posterior se determinó empleando el algoritmo de Markov Chain Monte Carlo con muestreo de Gibbs. Los priors se establecieron de acuerdo a lo observado en estudios previos, no se utilizaron priors no informativos. Para la obtención de la distribución posterior el muestreo consistió de 2000 iteraciones con las primeras 300 tomadas como “calentamiento”. De la distribución posterior se calculó la media o moda según correspondía, los intervalos creíbles se establecieron a 95%. La probabilidad se expresó en porcentajes. La asociación entre variables categóricas se realizó con el paquete BayesFactor.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo se sometió a evaluación y se aprobó por el departamento de investigación y el comité de ética institucional, con número de registro 2019-R-31.

PATROCINIO

No se contó con patrocinador.

El empleo de solución salina hipertónica más furosemide no elevó los costos de hospitalización.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1. Operacionalización de variables

Variable	Tipo de variable	Escala	Definición operacional	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa	Cuantitativa discreta	Edad en años al ingreso	Años
Peso	Cuantitativa	Numérica continua	Peso al ingreso	Kilogramos
Género	Cualitativa	Nominal dicotómica	Género	Femenino Masculino
Superficie Corporal	Cuantitativa	Numérica continua	Superficie corporal	m ²
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Nominal dicotómica	Diagnóstico de Diabetes Mellitus previo al ingreso	Presente Ausente
Hipertensión Arterial	Cualitativa	Nominal dicotómica	Diagnóstico de Hipertensión arterial previo al ingreso	Presente Ausente
Cardiopatía isquémica	Cualitativa	Nominal dicotómica	Cardiopatía isquémica crónica	Presente Ausente
Cardiopatía valvular	Cualitativa	Nominal dicotómica	Diagnóstico de cardiopatía valvular previo al ingreso	Presente Ausente
Enfermedad renal crónica	Cualitativa	Nominal dicotómica	Diagnóstico de enfermedad renal crónica previo al ingreso	Presente Ausente
Tasa de Filtración glomerular	Cuantitativa	Numérica continua	Tasa de filtración glomerular al ingreso determinada por CKD EPI	ml/min/1.73m ²

Tabla 1 (Continuación)				
Variable	Tipo de variable	Escala	Definición operacional	Unidad de medición
Clase Funcional	Ordinal		Clase funcional de la New York Heart Association	NYHA I-IV
Congestión Pulmonar	Ordinal		Presencia de reverberaciones indicativas de acumulación de agua pulmonar extravascular	0-6 puntos
Creatinina basal	Cuantitativa	Numérica continua	Creatinina sérica al ingreso	mg/dL
Creatinina al egreso	Cuantitativa	Numérica continua	Creatinina sérica al egreso	mg/dL
Sodio basal	Cuantitativa	Numérica continua	Sodio sérico al ingreso	mmol/L
Sodio al egreso	Cuantitativa	Numérica continua	Sodio sérico al egreso	mmol/L
Hiponatremia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Sodio sérico menor a 130 mmol/L en cualquier analítica sanguínea durante la hospitalización	Presente Ausente
Hipernatremia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Sodio sérico mayor a 145 mmol/L en cualquier analítica sanguínea durante la hospitalización	Presente Ausente
Potasio basal	Cuantitativa	Numérica continua	Potasio sérico al ingreso	mmol/L

Tabla 1 (Continuación)

Variable	Tipo de variable	Escala	Definición operacional	Unidad de medición
Potasio al egreso	Cuantitativa	Numérica continua	Potasio sérico al egreso	mmol/L
Hipokalemia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Potasio sérico menor a 3.5 mmol/L en cualquier analítica sanguínea durante la hospitalización	Presente Ausente
Hiperkalemia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Potasio sérico mayor a 5.5 mmol/L en cualquier analítica sanguínea durante la hospitalización	Presente Ausente
BNP basal	Cuantitativa	Numérica continua	BNP al ingreso	pg/ml
BNP al egreso	Cuantitativa	Numérica continua	BNP al egreso	pg/ml
Hemoglobina basal	Cuantitativa	Numérica continua	Hemoglobina al ingreso	g/dl
Hemoglobina al egreso	Cuantitativa	Numérica continua	Hemoglobina al egreso	g/dl
Albúmina basal	Cuantitativa	Numérica continua	Albúmina sérica al ingreso	d/dl
FEVI	Cuantitativa	Numérica continua	FEVI estimada por ecocardiograma transtorácico	%
Diuresis	Cuantitativa	Numérica continua	Uresis acumulada durante la hospitalización	ml

Tabla 1 (Continuación)

Variable	Tipo de variable	Escala	Definición operacional	Unidad de medición
Balance acumulado	Cuantitativa	Numérica continua	Balance hídrico acumulado durante la hospitalización	ml
Días de hospitalización	Cuantitativa	Numérica continua	Días de hospitalización	días
Días a la descongestión	Cuantitativa	Numérica continua	Días a la descongestión	días
Alteraciones hemodinámicas	Cualitativa	Nominal dicotómica	Hipotensión, tensión arterial sistólica menor a 90 mmHg	Presente Ausente
Dosis previa de diuréticos	Cuantitativa	Numérica continua	Dosis previa de diurético de asa	mg
Rehospitalización a 30 días	Cualitativa	Nominal dicotómica	Rehospitalización a 30 días	Presente Ausente
Mortalidad	Cualitativa	Nominal dicotómica	Muerte durante la hospitalización	Presente Ausente

NYHA, New York Heart Association; FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 2. Cronograma de actividades

Actividad	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019	Septiembre 2019	Octubre 2019	Noviembre 2019	Diciembre 2019	Enero 2020	Febrero 2020	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020	Junio 2020	Julio 2020	Agosto 2020	Septiembre 2020	Octubre 2020	Noviembre 2020	
Presentación del protocolo																			
Reclutamiento de pacientes																			
Análisis de los resultados																			
Publicación y difusión resultados																			

RESULTADOS

Se incluyeron 35 pacientes, 17 se asignaron al grupo de SSH y 18 a tratamiento habitual (figura 3).

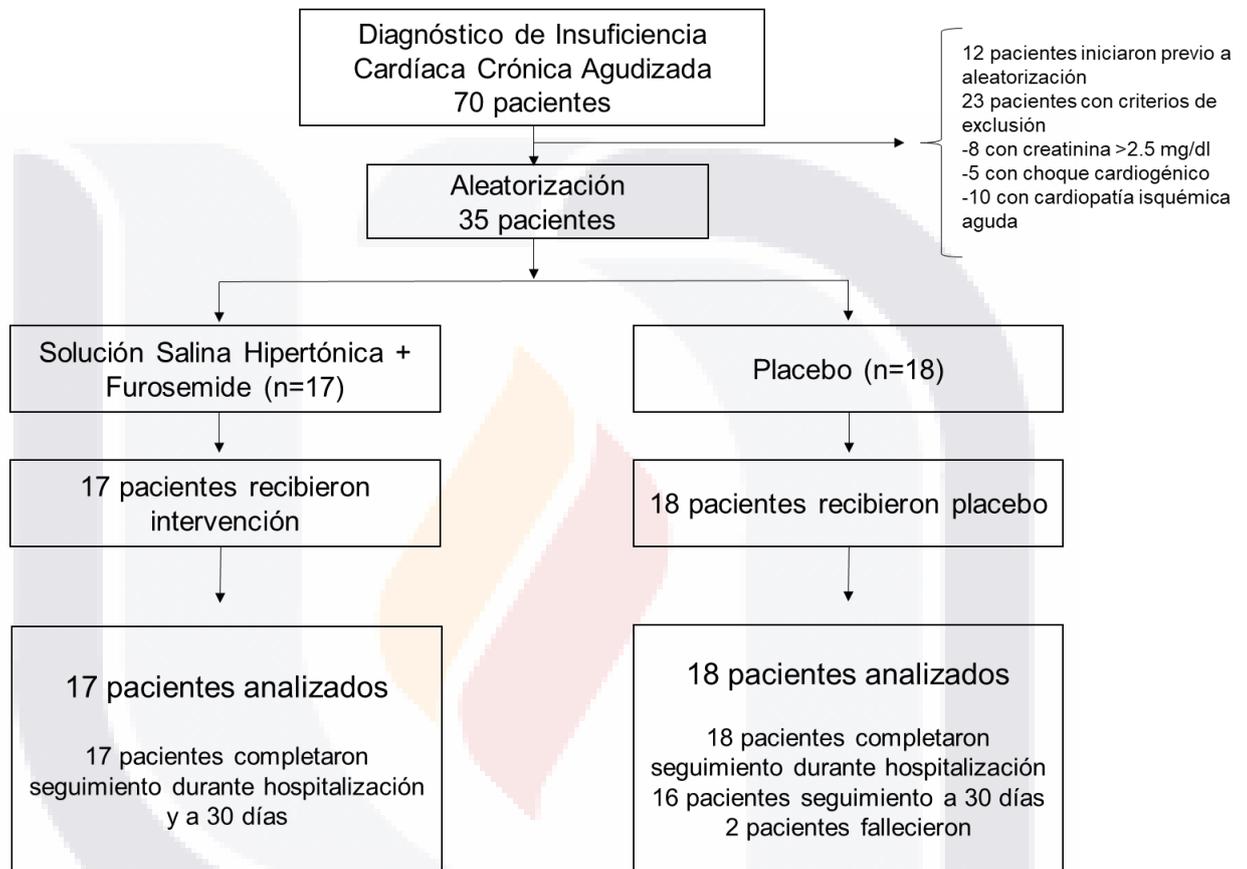


Figura 3. Flujograma de pacientes a lo largo del estudio

Las características basales fueron similares entre los grupos. La edad de 57.3 ± 12.3 años; hubo mayor proporción de hombres (62.8%). La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial sistémica la cual estuvo presente en 80% de los pacientes, seguida por diabetes mellitus en 48.6%. La etiología más común de la insuficiencia cardíaca fue miocardiopatía (45.8%), seguida de cardiopatía isquémica (31.4%) y valvulopatías (25.7%). Al ingreso 71% de los pacientes se encontraban en clase funcional IV de la NYHA, con disfunción ventricular grave, FEVI 25% [RIQ₂₅₋₇₅: 18-30]. El resto de datos demográficos se detalla en la tabla 3.

Tabla 3. Características Generales			
Variable	Global n(%), media ±DE, mediana±RIQ₂₅₋₇₅	Hipertónica (n=17) n(%), media ±DE, mediana±RIQ₂₅₋₇₅	Placebo (n=18) n(%), media ±DE, mediana±RIQ₂₅₋₇₅
Género (n/%)			
Hombre	22 (62.8)	13 (76.4)	9 (50)
Mujer	13 (37.1)	4 (23.5)	9 (50)
Edad (años)	57.28 (12.34)	54.82 (10.67)	59.61 (13.63)
Peso al ingreso (kg)	80.69 (18.45)	82.9 (18.07)	78.61 (19.08)
Peso al alta (kg)	74.67 (17.78)	77.79 (17.27)	71.72 (18.23)
Pérdida de peso (kg)	6.02 (3.76)	5.10 (3.89)	6.88 (3.52)
Talla (cm)	158.59 (28.62)	165.11 (7.04)	152.43 (38.84)
ASC (m2)	1.89 (0.24)	1.92 (0.21)	1.86 (0.26)
TFG (ml/min/1.73m2)	62 (47-94)	62 (54- 86)	64 (47.5- 102.7)
Comorbilidad (n/%)			
Hipertensión arterial	28 (80)	15 (88.2)	13 (72.2)
Diabetes Mellitus	17 (48.6)	7 (41.2)	10 (55.6)
ERC	9 (25.7)	4 (23.6)	5 (27.8)
Etiología IC (n/%)			
Cardiopatía isquémica	11 (31.4)	5 (29.4)	6 (33.3)
Miocarditis	4 (11.4)	1 (5.9)	3 (16.7)
Miocardopatía	16 (45.8)	10 (58.9)	6 (33.3)
Valvulopatía	9 (25.7)	4 (23.6)	5 (27.8)
Clase funcional (n/%)			
NYHA III	10 (28.6)	6 (35.3)	4 (22.2)
NYHA IV	25 (71.4)	11 (64.7)	14 (77.8)
Congestión pulmonar (núm. puntos)	5.33 (0.91)	5.47 (0.87)	5.33 (0.97)
Congestión pulmonar al alta (núm. puntos)	1.17 (1.09)	0.94 (1.02)	1.38 (1.14)
Dosis previa de furosemide (mg)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Dosis previa de miccil (mg)	0.17 (0.70)	0	0.33 (0.97)
FEVI al ingreso (%)	25 (18-30)	25 (20- 30)	20 (15.7- 37.5)
FEVI al alta (%)	30 (20-38)	30 (25- 35)	30 (15.7-40)

Tabla 3 (Continuación)

Variable	Global n(%), media ±DE, mediana±RIQ ₂₅₋₇₅	Hipertónica (n=17) n(%), media ±DE, mediana±RIQ ₂₅₋₇₅	Placebo (n=18) n(%), media ±DE, mediana±RIQ ₂₅₋₇₅
Diuresis (ml)	13042 (7663.5-16247.5)	9802.5 (7031.2-15606.3)	14915 (12697.7-16885)
Balance (ml)	-10238 (6549-12239)	-7428 (6191-11149)	-10620.1 (8780.7-12130.5)
Pro BNP al ingreso (pg/ml)	11400 (4240-19000)	5240 (3080- 18500)	14373 (7962.5- 23125)
Pro BNP al alta (pg/ml)	7000 (4480-14664)	4689.2 (3030-4689.2)	14664.1 (11466-14664.1)
Creatinina ingreso (mg/dl)	1.18 (0.49)	1.25 (0.44)	1.12 (0.53)
Creatinina al alta (mg/dl)	1.24 (0.71)	1.29 (0.44)	1.20 (0.84)
Sodio al ingreso (mEq/L)	137.4 (5.036)	139.70 (3.11)	135.22 (5.58)
Sodio al alta (mEq/L)	137.45 (5.42)	140.52 (4.19)	134.55 (4.88)
Potasio al ingreso (mEq/L)	4.30 (0.76)	4.16 (0.35)	4.43 (1.01)
Potasio al alta (mEq/L)	4.23 (0.55)	4.24 (0.56)	4.22 (0.55)
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	13.63 (2.21)	13.48 (2.33)	13.77 (2.16)
Hemoglobina al alta (g/dl)	13.68 (2.31)	14.11 (2.15)	13.31 (2.43)
Albúmina (g/dl)	3.38 (0.53)	3.43 (0.49)	3.35 (0.49)
Hiponatremia (n/%)	13 (37.1)	2 (11.8)	11 (61.1)
Hipernatremia (n/%)	3 (8.6)	3 (17.6)	0
Hipokalemia (n/%)	6 (17.1)	1 (5.9)	5 (27.8)
Hiperkalemia (n/%)	3 (8.6)	0	3 (16.7)
Rehospitalización (n/%)	3 (8.6)	1 (5.9)	2 (11.1)
Hospitalización (días)	5 (3-6.5)	3 (2-4)	6 (5-7.8)
Descongestión (días)	5 (3-6)	3 (2-4)	5.5 (5-6.8)
Alteraciones hemodinámicas (n/%)	6 (17.1)	0	6 (33.3)
Oxígeno al alta (n/%)	7 (20)	1 (5.9)	6 (33.3)
Mortalidad (n/%)	2 (5.7)	0	2 (11.1)

RIQ, rango intercuartilar; ASC, área de superficie corporal; ERC, enfermedad renal crónica; IC, insuficiencia cardíaca; NYHA, New York Heart Association; FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Encontramos que los pacientes que recibieron SSH tuvieron una menor estancia intrahospitalaria (3 días [RIQ₂₅₋₇₅: 2-4] vs 5.5 días [RIQ₂₅₋₇₅: 5-6.8]). Se observó una diferencia de -2.62 días para el grupo de SSH con un intervalo creíble de 95% entre -3.9 a -1.34 días, siendo la probabilidad de 100% de tener una estancia hospitalaria menor si los pacientes son asignados SSH (figura 4).

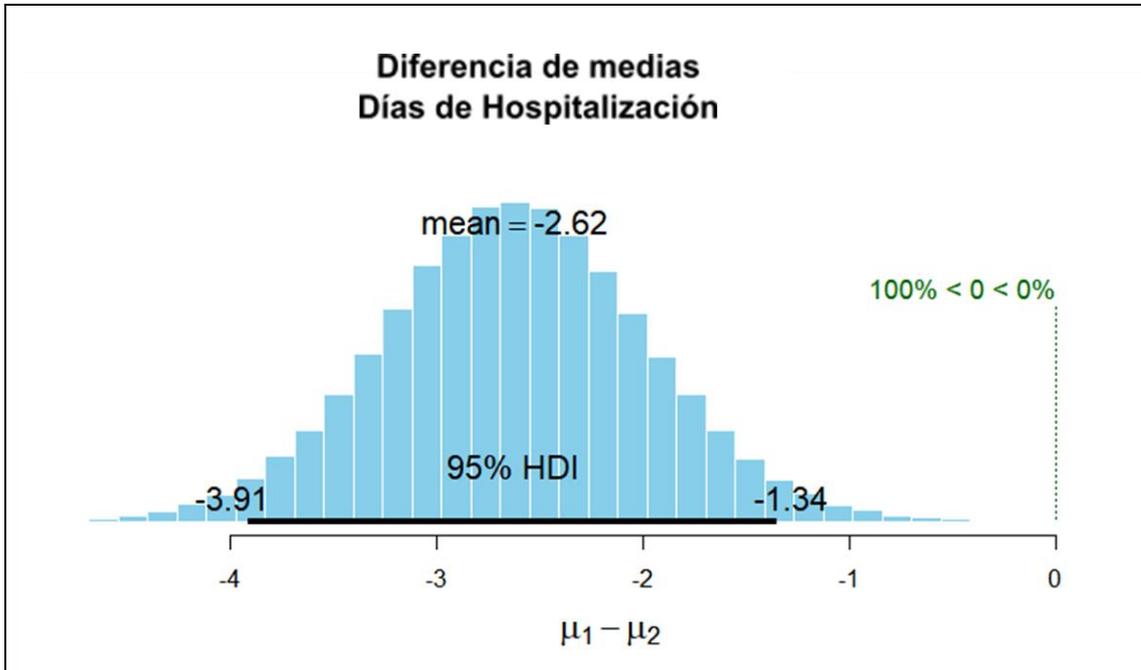


Figura 4. Histograma de la distribución posterior de la diferencia de medias de días de hospitalización.

Los pacientes aleatorizados al grupo de SSH alcanzaron la descongestión en un menor tiempo, 3 días [RIQ₂₅₋₇₅: 2-4] vs 5.5 días [RIQ₂₅₋₇₅: 5-6.8]. Se observó una diferencia de -2.56 días para el grupo de SSH con un intervalo creíble de 95% entre -3.76 a -1.33 días, siendo la probabilidad del 100% de tener un menor tiempo en alcanzar la descongestión (figura 5).

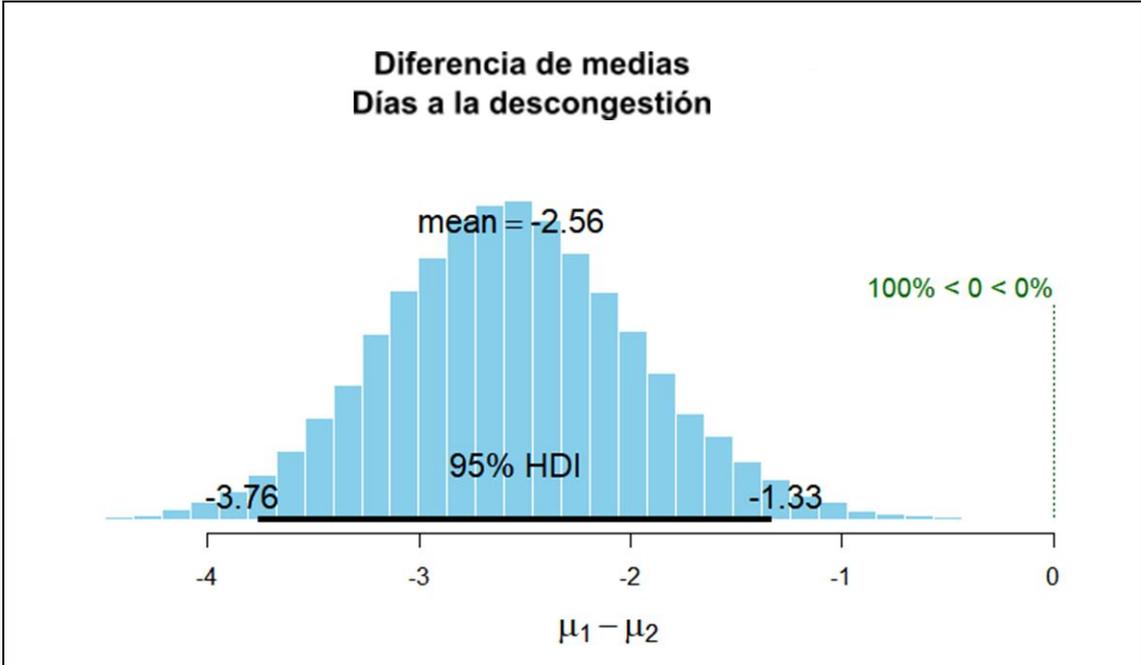


Figura 5. Histograma de la distribución posterior de la diferencia de medias de días a la descongestión.

Al egreso hospitalario 20% de los pacientes requirió oxigenoterapia domiciliaria, 5.9% en el grupo de SHH y 33.3% en el grupo placebo. Se obtuvo un factor de Bayes de 4.2:1 en favor de que la no independencia (los dos factores están asociados). La media de las proporciones está centrada en 1.4. (Figura 6).

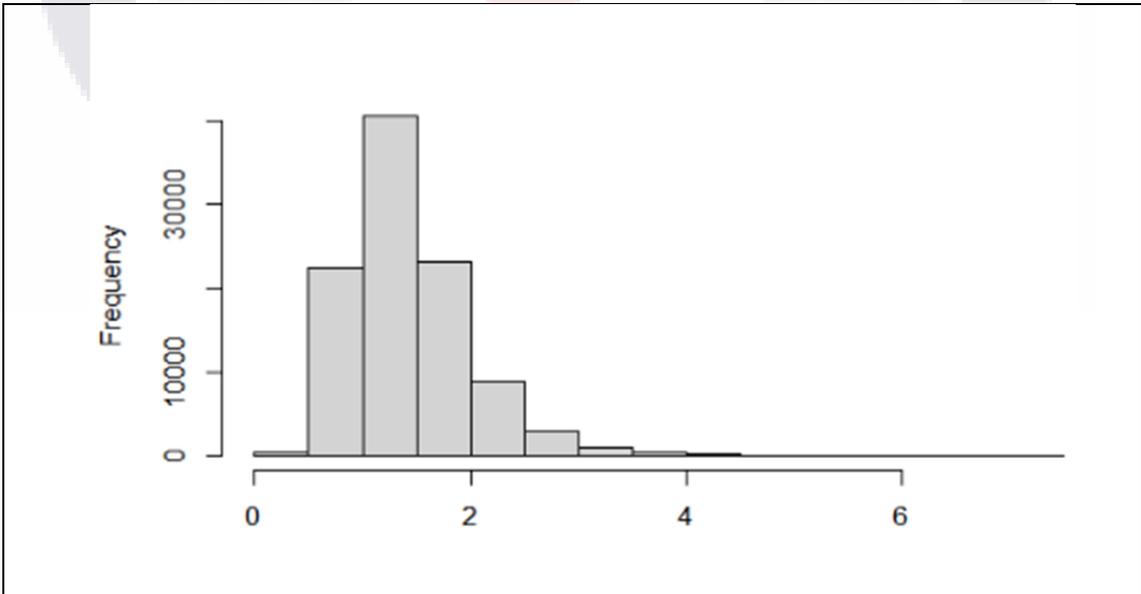


Figura 6. Histograma de la distribución posterior de la media de proporciones de oxigenoterapia domiciliaria.

No se observaron diferencias en la congestión pulmonar al egreso, 0.94 ± 1.02 puntos en el grupo asignado a SHH vs 1.38 ± 1.14 puntos en el grupo placebo. Se obtuvo un factor de Bayes de 1.04:1 en favor de que la no independencia.

La función renal se mantuvo sin cambios. Se observaron concentraciones similares de creatinina sérica en ambos grupos.

La presencia de hiponatremia fue más frecuente en el grupo placebo, 61.1% vs 11.8% en el grupo de SSH. Se obtuvo un factor de Bayes de 68:1 en favor de que la no independencia. La media de las proporciones está centrada en 2.2. (Figura 7). Ningún paciente experimento efectos adversos neurológicos asociados al nivel sérico de sodio.

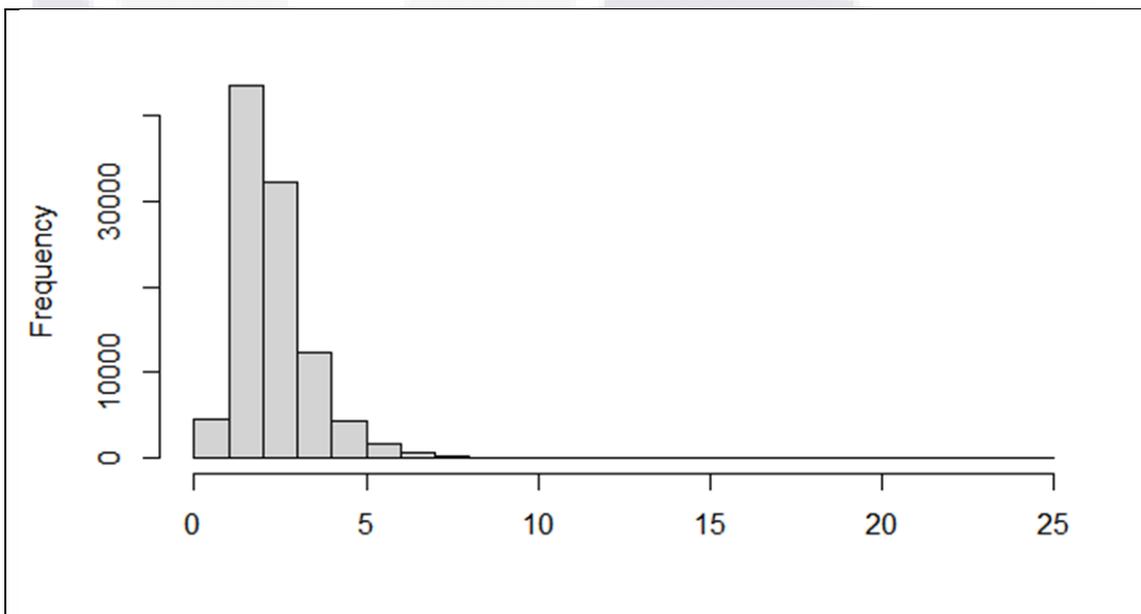


Figura 7. Histograma de la distribución posterior de la media de proporciones de hiponatremia.

Durante la hospitalización 33.3% de los pacientes asignados al grupo placebo tuvieron alteraciones hemodinámicas; sin embargo, ninguno del grupo de SSH las presentó. Se obtuvo un factor de Bayes de 17.5:1 en favor de que la no independencia. La figura 8 muestra la distribución posterior de la relación entre alteración hemodinámica/no alteración hemodinámica.

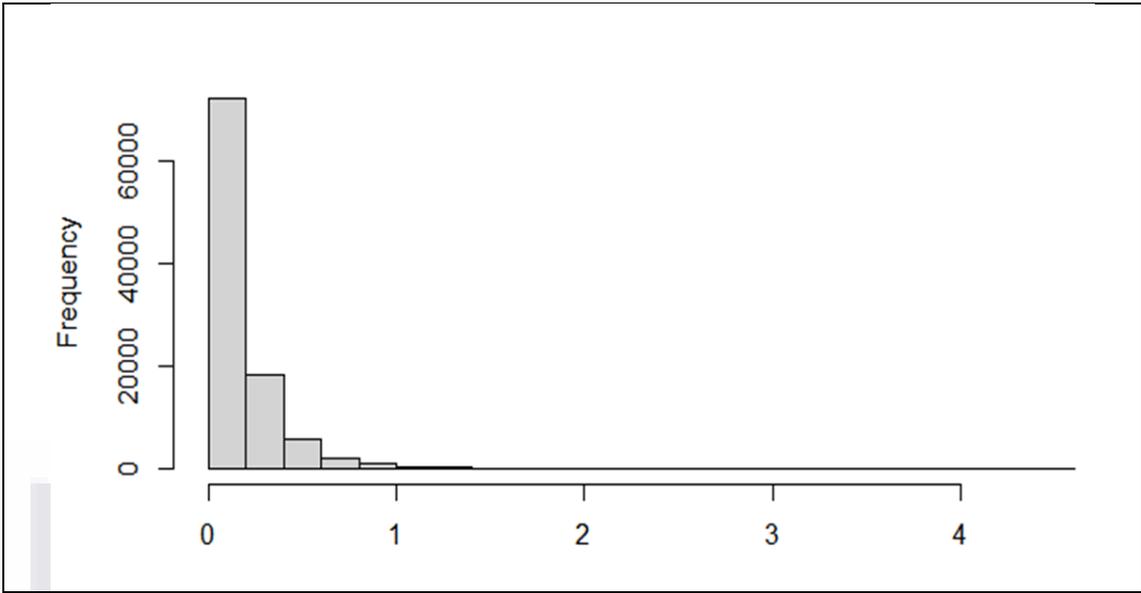


Figura 8. Histograma de la distribución posterior de la media de proporciones de alteraciones hemodinámicas.

A 30 días se observaron dos defunciones, uno durante la hospitalización y otro después del egreso hospitalario, ambos del grupo placebo. No hubo defunciones en el grupo de SSH.

DISCUSIÓN

Este análisis proporciona una descripción del uso de SSH en IC crónica agudizada, los resultados del estudio demuestran que la SSH en combinación con dosis altas de furosemide intravenoso puede disminuir el tiempo requerido para aliviar los síntomas de congestión, disminuye los días de hospitalización y tiene un mejor perfil de seguridad que el tratamiento habitual para IC pues se tiene una menor tasa de efectos adversos hemodinámicos que el tratamiento habitual para IC. Se utilizó estadística bayesiana debido al tamaño de nuestra población, ya que es menos dependiente del tamaño de muestra en comparación con los métodos estadísticos frecuentistas y los resultados son robustos, además de que incorpora la evidencia previa en el análisis y dadas las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología a favor del análisis bayesiano para realización de ensayos y guías de práctica clínica. (31)

Una limitación en el uso de la SSH a pesar de la evidencia a su favor, es el temor de que la administración de sodio a un paciente con sobrecarga de sodio y volumen conducirá a un empeoramiento de la IC (32); sin embargo, existen estudios que han demostrado que la restricción de sodio puede no tener beneficio en el tratamiento de la IC, e incluso podría tener resultados negativos al conducir a una mayor activación neurohormonal. La restricción de sodio causa disminución del flujo sanguíneo renal, reducción en la tasa de filtración glomerular, aumento de la actividad del SRAA, y por consecuencia al aumento de la reabsorción tubular de sodio y agua. (33, 34, 35, 36) Por otro lado, aunque los diuréticos de asa son un componente esencial en el tratamiento de la IC al reducir la congestión intravascular; disminuyen la osmolalidad sanguínea lo que podría resultar en menor translocación de fluidos de los tejidos a la circulación. Además, la reducción de volumen intravascular da lugar a la activación del SRAA y del SNS, alteraciones electrolíticas y empeoramiento de la función renal mientras que los pacientes continúan con signos y síntomas de congestión tisular. (37)

Desde hace 20 años los grupos de Paterna *et al.* y Licata *et al.* demostraron que la combinación de SSH con diuréticos de asa en el tratamiento de la IC aguda es más segura y eficaz que un régimen de dosis altas de diuréticos de asa, al disminuir el tiempo de estancia hospitalaria, la presencia de alteraciones hemodinámicas y la mortalidad durante la hospitalización y a largo plazo. Estudios más recientes sugieren que también podría mejorar la diuresis, la función renal, los parámetros hemodinámicos y disminuir la PCWP determinada con ecografía doppler. Debido a los prometedores resultados

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

estos estudios, decidimos investigar los efectos de la SSH en combinación con furosemide intravenoso en pacientes hospitalizados por IC crónica agudizada. Nuestros datos mostraron que la adición de SSH a un régimen de dosis altas de diuréticos de asa disminuye el tiempo necesario para aliviar los síntomas de congestión y disminuye los días de hospitalización, dados los resultados de este estudio, la probabilidad de que los pacientes tengan una menor estancia hospitalaria y que experimenten un menor tiempo en alcanzar la descongestión sin son tratados con SSH es del 100%.

Los resultados sugieren que la SSH tiene un mejor perfil de seguridad que el tratamiento habitual para IC pues fue más frecuente la presencia de alteraciones hemodinámicas en el grupo placebo. Se obtuvo un factor de Bayes de 17.5:1 en favor de la no independencia, por lo que se acepta la hipótesis de que si los pacientes son asignados a recibir tratamiento con SSH más furosemide tendrán una menor probabilidad de presentar alteraciones hemodinámicas.

No hubo diferencias en la congestión pulmonar determinada por ultrasonido pulmonar al egreso, pero se observaron menores requerimientos de oxigenoterapia en domicilio en los pacientes del grupo de SSH. Existe una mayor reducción del edema tisular en el grupo aleatorizado a SSH, esto puede explicarse por un aumento de la presión osmótica del compartimento intravascular que atrae líquido del intersticio a la circulación; sin embargo, el edema tisular lleva más tiempo en desaparecer por lo que es posible que pese a que los pacientes no tenían clínica de congestión pulmonar y sus requerimientos de oxigenoterapia eran mínimos, aún se observaban escasas líneas B en el ultrasonido pulmonar.

No se detectaron efectos adversos de la SSH sobre el equilibrio hidroelectrolítico ni en la función renal. La función renal se mantuvo sin cambios y se observaron concentraciones similares de creatinina sérica al final del estudio en ambos grupos. La presencia de hiponatremia fue más frecuente en el grupo placebo, con un factor de Bayes de 68:1 en favor de que la no independencia. No se observaron correcciones excesivas de sodio sérico ni efectos adversos neurológicos con el uso de SHH, únicamente se documentó un caso de hipernatremia leve en el grupo de SHH, y en ningún caso se estuvo fuera de la corrección recomendada para pacientes con hiponatremia. (38)

El ultrasonido pulmonar tiene un papel importante como una herramienta no invasiva para la detección y cuantificación dinámica de la congestión pulmonar en la IC descompensada. Puede detectar congestión pulmonar antes que la clínica, guiar el tratamiento diurético y la administración de SSH. En este estudio utilizamos el

ultrasonido pulmonar como guía para la duración de la administración de SSH debido que aporta información objetiva y con mayor rendimiento de la congestión y permite un esquema flexible en la administración de SSH, lo cual puede acortar adicionalmente los días de estancia hospitalaria.

Hasta ahora no se ha determinado un mecanismo definitivo que explique los beneficios de este enfoque terapéutico, el más aceptado es que la SSH en combinación con diuréticos de asa permite la redistribución de líquido extravascular hacia el compartimento intravascular por un efecto osmótico, lo que conduce a un aumento del volumen circulatorio efectivo, inhibición del SRAA y del SNS, disminución de la poscarga y aumento del gasto cardíaco. Debido a la mejora del gasto cardíaco y a la reducción de la resistencia vascular renal, puede mejorar la hemodinámica intrarrenal y reducir los mecanismos neurohormonales que conducen a la retención de agua y sodio, inhibe la secreción de renina, y aumenta la excreción renal de sodio. (2,4,26)

La suplementación de cloruro también podría explicar beneficios de la SSH en el tratamiento de la IC descompensada, pues el cloro es el principal modulador para la secreción de renina, retroalimentación tubuloglomerular, y transporte de sodio en el asa de Henle y túbulo contorneado distal. La hipocloremia aumenta la secreción de renina y aumenta la actividad del cotransportador sodio-potasio-2 cloro en el asa de Henle y del transportador sodio-cloro sensible a tiazidas en el túbulo distal, se asocia a poca respuesta a diuréticos, activación neurohormonal y es una predictor independiente de resultados adversos en IC. (39, 40)

En conjunto, la evidencia previa y las observaciones de este estudio sugieren que la administración de SSH en combinación con diuréticos de asa podría conducir a mejores resultados clínicos y podría tener un papel importante en el tratamiento de agudizaciones de IC al disminuir el tiempo requerido para aliviar los síntomas de congestión y llegar a un estado de euvolemia de manera más segura y eficaz.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las principales limitaciones del estudio está el tamaño de la población; sin embargo, dado que se optó por un análisis estadístico bayesiano, el tamaño de la muestra tiene menor importancia. Dado que el diseño del estudio no permitió la aleatorización cegada, podría dar lugar a sesgos. Se requerirá de un estudio aleatorizado cegado para mejorar el diseño metodológico.



CONCLUSIONES

Encontramos que en pacientes hospitalizados debido a IC crónica agudizada el tratamiento con SSH en conjunto con dosis altas de furosemide fue bien tolerado; además, fue más seguro y eficaz en comparación con el tratamiento habitual de IC con un régimen de dosis altas de diuréticos de asa. Se asoció con un menor tiempo para aliviar los síntomas de congestión, menor estancia hospitalaria, menores requerimientos de oxigenoterapia domiciliaria, así como con un menor riesgo de alteraciones hemodinámicas. Todo esto sin un mayor riesgo de deterioro de la función renal ni de alteraciones electrolíticas.

Los hallazgos de este estudio, además de toda la evidencia que ha surgido en los últimos años, justifican la SSH como un enfoque en el tratamiento de la IC aguda para lograr un alivio más rápido y seguro de los síntomas de congestión.

GLOSARIO

Insuficiencia cardíaca: Síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (como disnea, ortopnea, intolerancia al ejercicio y fatiga), que puede ir acompañado de signos (presión venosa yugular elevada, congestión pulmonar y edema periférico) causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional que causa una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardiacas. (29)

Insuficiencia cardíaca crónica estable: IC con signos y síntomas que se mantienen estables y no han cambiado durante un mes. (29)

Insuficiencia cardíaca crónica agudizada: Deterioro de IC crónica estable. (29)

Solución salina hipertónica: Cristaloides compuesto de cloruro de sodio disuelto en agua con una mayor concentración de sodio en comparación con el suero sanguíneo normal. (41)

Sistema neurohormonal: Sistema compuesto por moléculas como la noradrenalina y la angiotensina II, sintetizadas por el miocardio y el sistema neuroendocrino. Su sobreexpresión contribuye a la progresión de la IC a través de efectos deletéreos en el corazón y la circulación. (42)

Resistencia diurética: Respuesta diurética y natriurética reducida pese a dosis adecuadas y crecientes de diuréticos, requerimiento de altas dosis de diuréticos para lograr la pérdida del exceso de sodio y volumen. (2)

Retroalimentación tubuloglomerular: Regulación de la tasa de filtración glomerular por retroalimentación basada en información sensorial sobre el líquido en el túbulo distal. Involucra el aparato yuxttaglomerular constituido por células de la mácula densa que recubren la rama ascendente gruesa en su unión con el túbulo distal, células granulares en la pared de la arteriola aferente, y células mesangiales que se encuentran entre estas estructuras. El aumento del sodio tubular distal es absorbido por las células de la mácula densa mediante el cotransportador NKCC2, hace que se hinchen y provoca la constricción de la arteriola aferente mediada por adenosina, disminuyendo así la tasa de filtración glomerular. Esto forma un sistema de retroalimentación negativa en el que

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

el aumento de la carga tubular distal de sodio disminuye al reducir la tasa de filtración glomerular. (43)

Congestión tisular: Acumulación de líquido intersticial como resultado de un desequilibrio entre las presiones hidrostáticas y oncóticas a nivel del intersticio. Los pacientes con este fenotipo de congestión se presentan con un aumento gradual de la frecuencia cardíaca y de las presiones de llenado, congestión pulmonar, edema abdominal y periférico. (44)



REFERENCIAS

1. Jozine M, Mattia A, Damman K, Hillege H, Gerjan N, Voors A. Diuretic response in acute heart failure —pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12(3):184-92.
2. Mullens W, Damman K, Harjola V, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H, Martens P. The use of diuretics in heart failure with congestion—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(2):137–155.
3. De Vecchis R, Ciccarelli A, Ariano C. Renoprotective effect of small volumes of hypertonic saline solution in chronic heart failure patients with marked fluid retention: results of a case-control study. *Herz.* 2011; 36(1):12–17.
4. Liszkowski M, Nohria A. Rubbing Salt into Wounds: Hypertonic Saline to Assist with Volume Removal in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010; 7:134–139.
5. Cadnapaphornchai M, Gurevicha A, Weinberger H, Schriera R. Pathophysiology of Sodium and Water Retention in Heart Failure. *Cardiology.* 2001; 96:122–131.
6. William T, Hensen J, Schrier R. Elevated plasma noradrenaline concentrations in patients with low-output cardiac failure: dependence on increased noradrenaline secretion rates. *Clinical Science.* 1990; 79:429-435.
7. Lafrenière G, Béliveau P, Bégin J, Simonyan D, Côté S, Gaudreault V. Effects of hypertonic saline solution on body weight and serum creatinine in patients with acute decompensated heart failure. *World J Cardiol.* 2017; 9(8):685–92.
8. Yayla C, Ahmet A, Ugur C. Comparison of three diuretic treatment strategies for patients with acute decompensated heart failure. *Herz.* 2015; 40: 1115–20.
9. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? *Clin Sci (Lond).* 2008; 114:221–230.
10. Tuttolomondo A, Pinto A, Di Raimondo D. Changes in natriuretic peptide and cytokine plasma levels in patients with heart failure, after treatment with high dose of furosemide plus hypertonic saline solution (HSS) and after a saline loading. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 21(5):372-9.
11. Oliveira R, Velasco I, Soriano FG, Friedman G. Clinical review: hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care.* 2002;6(5):418-42312398781.

12. Bueno R, Resende A, Melo R. Effects of hypertonic saline-dextran solution in cardiac valve surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77:604–611.
13. Kreimeier U, Brueckner U, Schmidt J, Messmer K. Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: effect of small-volume resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solutions. *J Surg Res.* 1990; 49:493–503.
14. Monteiro A, Martins C, Kreimeier U, Frey L, Messmer K. Hypertonic volume therapy: feasibility in the prevention and treatment of multiple organ failure and sepsis. *Sao Paulo Med J.* 1995; 113:1053–1060.
15. Schroth M, Plank C, Meissner U. Hypertonic–hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. *Pediatrics.* 2006; 118: e76–e84.
16. Paterna S, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (class C) (SMAC-HF study). *Am. J. Med.* 2011; 342, 27–37.
17. Oliveira R, Velasco I, Soriano F, Friedman G. Clinical review: hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care.* 2002; 6(5):418-42312398781.
18. Mouren S, Delayance S, Mion G. Mechanisms of increased myocardial contractility with hypertonic saline solutions in isolated blood-perfused rabbit hearts. *Anesth Analg.* 1995; 81: 777–782.
19. Paterna S, Di Gaudio F, Rocca V, Balistreri F, Greco M, Torres D, Lupo U. Hypertonic Saline in Conjunction with High-Dose Furosemide Improves Dose-Response Curves in Worsening Refractory Congestive Heart Failure. *Adv Ther.* 2015; 32(10):971–982.
20. Okuhara Y, Hirotani S, Ando T, Nishimura K, Orihara Y, Komamura K, Naito Y, Mano T, Masuyama T. Comparison of salt with low-dose furosemide and carperitide for treating acute decompensated heart failure: a single-center retrospective cohort study. *Heart Vessels.* 2016; 32(4):419-427.
21. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2000; 2(3):305–13.
22. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G. Effects of high-dose furosemide and small volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of

- furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J.* 2003;145(3):459–66.
23. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(12):1997–2003.
 24. Parrinello G, Paterna S, Di Pasquale P. Changes in estimating echocardiography pulmonary capillary wedge pressure after hypersaline plus furosemide versus furosemide alone in decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(4):331–9.
 25. Issa S, Andrade L, Ferreira S. Hypertonic saline solution for prevention of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2013; 167(1):34–40.
 26. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C, Cantatrione S. Hypertonic saline plus I.V furosemide improve renal safety profile and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. A meta-analysis of the literature. *Herz.* 2015; 40: 423.
 27. Engelmeier R, Le T, Kamalay S. Randomized trial of high dose furosemide-hypertonic saline in acute decompensated heart failure with advanced renal disease. *JACC.* 2012; 59(13): E958.
 28. Yanfang W, Lei L, Heping N, Xiaoli M, Jing Y, Chen Y, Guichen M, Jun Z. Impact of Compound Hypertonic Saline Solution on Decompensated Heart Failure. *Int Heart J.* 2017; 58: 1-7.
 29. Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Héctor Bueno, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Volkmar Falk, José Ramón González-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, Ewa A Jankowska, Mariell Jessup, Cecilia Linde, Petros Nihoyannopoulos, John T Parissis, Burkert Pieske, Jillian P Riley, Giuseppe M C Rosano, Luis M Ruilope, Frank Ruschitzka, Frans H Rutten, Peter van der Meer. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* 2016; 37: 2129–2200.
 30. Drazner M, Palmer B. Hypertonic saline: ¿A novel therapy for advanced heart failure? *Am Heart J.* 2003; 145:377-9.

31. Bittl J, He Y. Bayesian Analysis. A Practical Approach to Interpret Clinical Trials and Create Clinical Practice Guidelines. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017; 10: e003563.
32. Mahtani K, Heneghan C, Onakpoya I, Tierney S, MA, Aronson J, Roberts N, Hobbs R, Nunan D. Reduced Salt Intake for Heart Failure a Systematic Review. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1693-1700.
33. Tatsuhiko M, Daisuke K, Chika M, Hisashi S, Sayaka K, Kento K, Kana K, Hirohisa M, Tetsuya H, Yasushi K, Yasuo M. Dietary salt restriction activates mineralocorticoid receptor signaling in volume-overloaded heart failure. *European Journal of Pharmacology*. 2009; 623: 84–88.
34. Badin G, Rabelo E, Clausell N, Rohde L, Biolo A, MD, Beck-da-Silva L. Aggressive Fluid and Sodium Restriction in Acute Decompensated Heart Failure. *JAMA Intern Med*. 2013;173(12):1058-1064.
35. Alvelos M, Ferreira A, Bettencourt P, Serrao P, Pestana M, Cerqueira-Gomes M, Soares-da-Silva P. The effect of dietary sodium restriction on neurohumoral activity and renal dopaminergic response in patients with heart failure. *The European Journal of Heart Failure*. 2004; 6:593 – 599.
36. Miller W, Borgeson D, Grantham J, Luchner A, Redfield M, Burnett C. Dietary sodium modulation of aldosterone activation and renal function during the progression of experimental heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015; 17:144–150.
37. Felker G, O'Connor C, Braunwald E. Loop Diuretics in Acute Decompensated Heart Failure: Necessary? Evil? A Necessary Evil? *Circ Heart Fail*. 2009; 2:56-62.
38. Adrogué H, Madias N. The Challenge of Hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1140–1148.
39. Náray-Fejes-Tóth A, Snyder P, Fejes-Tóth G. The kidney-specific WNK1 isoform is induced by aldosterone and stimulates epithelial sodium channel-mediated Na⁺ transport. *PNAS*. 2004; 101: 17434–17439.
40. Kazorya A, Ronco C. Emergence of Chloride as an Overlooked Cardiorenal Connector in Heart Failure. *Blood Purif*. 2020; 49:219–221.
41. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn E, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, Wim Van B, Nagler E. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170, 3: G1-G47.

42. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):30-38.
43. Feher J. *Quantitative Human Physiology.* 2nd Ed. United States: Elsevier Science Publishing; 2017.
44. Boorsma M, Ter Maaten J, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, Burkhoff D, Zannad F, Udelson JE, Voors A. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(10):641-655.



ANEXOS

Anexo A: Consentimiento informado.**CHMH**

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:
Solución salina hipertónica más furosemide intravenoso en insuficiencia
cardíaca crónica agudizada**

Investigador principal: Claudia Denisse Marín Rangel

**Dirección del investigador: Av. Gómez Morín S/N Col. La Estación- La Alameda,
Aguascalientes, Aguascalientes.**

**Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias):
4494606651**

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

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

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

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

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar

una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr(a).

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a través del grupo de investigación, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo:

Determinar la eficacia y seguridad de la combinación de solución salina hipertónica más dosis altas de furosemida intravenosa en comparación con la terapia médica convencional en pacientes hospitalizados por descompensación de insuficiencia cardíaca congestiva.

La duración del estudio es: 3 meses

El número aproximado de participantes será: 30.

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

Agudización de IC crónica.

Creatinina sérica menor a 2.5 mg/dl.

Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor a 50%.

Edad mayor de 18 años.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en: Se aleatorizará a participar en cualquiera de los dos grupos, solución salina hipertónica más furosemide o grupo control.

Solución salina más furosemide: Furosemide 120 mg intravenoso cada 12 horas durante 48 a 72 horas (en función de los datos de sobrecarga determinados por ultrasonido pulmonar). Para valores de sodio sérico menor a 125 mEq/L la concentración de SSH será de 1.4%, 150 cc cada 12 horas durante 48-72 horas; para valores séricos de sodio mayor a 125 mEq/L la concentración de SHH será del 3%, 150 cc cada 12 horas durante 48 a 72 horas.

Control: Terapia médica convencional. El grupo control recibirá furosemide intravenoso

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

y la dosis diaria se determinará en función del volumen urinario y la gravedad de los signos y síntomas de congestión

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de: Ecocardiograma transtorácico, ultrasonido pulmonar, toma de muestra sanguínea mediante veno punción periférica.

Las responsabilidades de los participantes incluyen: Acudir puntualmente a sus citas

RIESGOS E INCONVENIENTES

Ninguno

BENEFICIOS POTENCIALES

Menor tiempo de hospitalización, menor tasa de rehospitalización, menos complicaciones hemodinámicas, mejora en la función renal.

Si sufre lesiones como resultado directo de su participación en este estudio, por parte del protocolo le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de no hacerlo, recibirá el tratamiento o manejo estándar para su enfermedad. Sus consultas y atención integral en el Hospital no se verían afectadas en ningún sentido si usted decide no participar.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

Los resultados o materiales obtenidos en el estudio serán propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero por el mismo.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio:

La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta.

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

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

Personal del estudio (monitores o auditores) podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá poner en contacto con **Claudia Denisse Marín Rangel** y expresar su decisión por escrito.

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

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

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio o si tiene preguntas acerca del estudio, por favor póngase en contacto con Claudia Denisse Marín Rangel.

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

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

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (muestra de sangre) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

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

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

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ	NO
	(marque por favor)	(marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
estudio?		
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente: Yo,

_____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o

terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con Claudia Denisse Marín Rangel **Tel 4494606651**. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información u ofrecer información sobre el desarrollo del estudio, siéntase en la libertad de hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

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

Nombre del representante legal (si aplica)

Fecha

Nombre y firma del Investigador que explicó el documento

Fecha

Nombre y firma del Testigo 1

Fecha

Relación con el participante:

Dirección:

Nombre y firma del Testigo 2

Fecha

Relación con el participante:

Dirección:

Lugar y Fecha:

(El presente documento es original y consta de páginas)

