



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS

**EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO ASCÓRBICO EN LA DISMINUCIÓN  
DE LA INCIDENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES POSOPERADOS DE  
REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA: UN ENSAYO CLÍNICO, CONTROLADO,  
ALEATORIZADO, TRIPLE CIEGO.**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN CARDIOLOGÍA

**PRESENTA**

DRA. ANA LAURA SAUCE PÉREZ

**TUTORES DE TESIS**

DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2019





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

5/8/2019

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3604,  
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 108  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 011 2018073

FECHA Lunes, 05 de agosto de 2019

M.C. Eduardo Almeida Gutiérrez

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ACIDO ASCÓRBICO EN LA DISMINUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES POSOPERADOS DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA: UN ENSAYO CLÍNICO, CONTROLADO, ALEATORIZADO, TRIPLE CIEGO que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3604-020

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

~~ATENTAMENTE~~

~~Guillermo Saturno Chiu  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3604~~

~~Imprimir~~

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

## 1. IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

### INVESTIGADOR RESPONSABLE

*Dr. Eduardo Almeida Gutiérrez.*

Director de Educación e Investigación en Salud  
Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Tel. 56276900 ext. 22100

Correo: [eduardo.almeida@imss.gob.mx](mailto:eduardo.almeida@imss.gob.mx)

Matrícula: 11510838

### INVESTIGADORES ASOCIADOS

*Dr. Cecilio Cruz Gaona*

Jefe de servicio – Terapia Postquirúrgica  
Hospital de Cardiología,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Tel. 56276900 ext. 22100

Correo: [cecilio.cruz@imss.gob.mx](mailto:cecilio.cruz@imss.gob.mx)

Matrícula: 5403499

*Dra. Montserrat Carrillo Estrada*

Médico Adscrito – Unidad de Ciudadanos  
Intensivos Cardiovasculares.  
Hospital de Cardiología,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Tel. 56276900 ext. 22100

Correo: [monts85@hotmail.com](mailto:monts85@hotmail.com)

Matrícula: 99168779

*Dr. Sigifredo Macossay Santiago*

Médico residente de cardiología.  
Hospital de Cardiología,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Tel. 56276900 ext. 22007

Correo: [sigimacossay@gmail.com](mailto:sigimacossay@gmail.com)

Matrícula: 97370280

### ALUMNA

*Dra. Ana Laura Sauce Pérez.*

Médico residente de cardiología.  
Hospital de Cardiología,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Tel. 56276900 ext. 22007

Correo: [dircebsb@hotmail.com](mailto:dircebsb@hotmail.com)

Matrícula: 98227009

## ÍNDICE

Contenido	Página
Resumen	2
Antecedentes	3
Justificación	7
Pregunta de Investigación	8
Objetivos	9
Hipótesis	10
Material y métodos	11
Flujograma	18
Análisis estadístico	19
Consideraciones éticas	20
Recursos, financiamiento y factibilidad	22
Resultados	23
Discusión	25
Conclusiones	26
Referencias bibliográficas	27
Anexos	
Abreviaturas	29
Carta de consentimiento informado	30
Hoja de recolección de datos	32
Ficha técnica del ácido ascórbico	33
Complemento COFEPRIS	35

## 2. RESUMEN

**EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO ASCÓRBICO EN LA DISMINUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES POSOPERADOS DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA: ESTUDIO PILOTO DE UN ENSAYO CLÍNICO, CONTROLADO, ALEATORIZADO, TRIPLE CIEGO.** Sauce PA, Cruz GC, Carrillo EM, Macossay SS, Almeida GE.

**INTRODUCCIÓN.** La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común observada en la población posoperada de corazón, se presenta en un 25% a 40% después de cirugía de revascularización miocárdica (CRM). El daño por isquemia reperusión durante la CRM, lleva a la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO). El estrés oxidativo persistente depleta los antioxidantes endógenos resultando en daño oxidativo. La fibrilación auricular posoperatoria (FAPO) se ha asociado con una larga estancia hospitalaria, incremento en la morbilidad perioperatoria y mortalidad temprana, así como un aumento en las rehospitalizaciones tras el alta, es por ello por lo que surge la necesidad del estudio de una terapia que disminuya su incidencia. La vitamina C ha sido objeto de ensayos clínicos y metaanálisis demostrando reducción en la incidencia de FAPO en diversas poblaciones, sin embargo no ha demostrado consistencia de la eficacia entre los diferentes grupos étnicos en los que se ha estudiado.

**OBJETIVOS.** Determinar la eficacia y seguridad del ácido ascórbico suplementario en el periodo perioperatorio en la disminución de la incidencia de fibrilación auricular posoperatoria en pacientes sometidos a revascularización miocárdica.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio de eficacia, ensayo clínico, controlado, aleatorizado, longitudinal de grupos paralelos, triple ciego. La población diana fueron pacientes mayores de 18 años con enfermedad arterial coronaria con criterios clínicos para ser sometidos a cirugía de revascularización miocárdica con y sin derivación cardiopulmonar, hospitalizados en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se excluyeron los pacientes que ingresaron en contexto de urgencia, cirugía de revascularización concomitante a otra cirugía, antecedente de cirugía cardíaca o enfermedad congénita, historia previa de fibrilación auricular, uso de antiarrítmicos clase I, III, IV o Digoxina y alergia conocida al ácido ascórbico. Los pacientes que aceptaron participar fueron aleatorizados por bloques balanceados en grupos de 10 a dos grupos: uno recibió 2 gramos de ácido ascórbico intravenoso 4 hrs antes del evento quirúrgico y en el posoperatorio 1 gramo cada 12 hrs por 5 días, al grupo placebo se le administró solución salina en igual cantidad de mililitros que el del grupo del ácido ascórbico. Se dio seguimiento durante su estancia intrahospitalaria para determinar la aparición de FAPO, eventos cardiovasculares mayores y muerte.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Se probó la distribución de las variables cuantitativas, media  $\pm$  desviación estándar, mediana y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas se mostraron con frecuencias absolutas y relativas. El análisis de asociación se hizo con U de Mann-Whitney.

**RESULTADOS.** Un total de 30 pacientes fueron ingresados al estudio, en el grupo A o ácido ascórbico la n=12 pacientes, mientras que en el grupo B o placebo la n=18. No se observaron diferencias significativas en las variables demográficas excepto en una, los pacientes con antecedente de infarto con elevación del segmento ST fueron más en el grupo A con una p=0.01. Las características bioquímicas fueron similares en ambos grupos. En las características perioperatorias en el grupo B hubo 14 pacientes a los que se realizó más de 3 puentes aortocoronarios con una p=0.03, el resto de las características no tuvieron diferencias significativas. La FAPO se presentó en el 16.7% vs 11.7%, p=0.53. En cuanto a eventos cardiovasculares mayores, muerte y seguridad del fármaco no hubo diferencias estadísticamente significativas.

**CONCLUSIONES.** En este estudio piloto no se observan diferencias a favor de eficacia, mortalidad o FAPO, sin embargo el poder de la muestra calculada es 10% y se requiere continuar para cumplir el tamaño de la muestra planteada.

### 3. MARCO TEÓRICO (ANTECEDENTES)

La FA es el tipo más común de arritmia cardíaca, se define como una taquiarritmia supraventricular con activación auricular desorganizada, con consiguiente deterioro de la función mecánica. Electrocardiográficamente se observan intervalos R-R irregulares y ondas p mal definidas o indistinguibles. Dicha patología se asocia con consecuencias perjudiciales, empeoramiento de la calidad de vida del paciente, riesgo de evento de enfermedad vascular cerebral, falla cardíaca e incremento en la mortalidad <sup>(1, 2, 3)</sup>.

En el año 2010, el número estimado de varones y mujeres con FA en todo el mundo era de 20.9 millones y 12.6 millones respectivamente, con mayor incidencia en los países desarrollados <sup>(4)</sup>.

Especialmente en la población postoperada de corazón, las arritmias auriculares ocurren del 10% al 65% de los pacientes y la más común es la FA, observada en un 25% a 40% después de cirugía de revascularización miocárdica y 50% a 60% después de cirugía valvular. Se ha observado un pico al segundo y tercer día posquirúrgico <sup>(5, 6)</sup>.

Aunque esta arritmia es considerada como un evento incidental y transitorio, las investigaciones clínicas y experimentales previas han mostrado que la FA es un desorden progresivo. La FA que se presenta posterior a la cirugía de revascularización miocárdica se ha asociado con una larga estancia hospitalaria, incremento en la morbilidad perioperatoria y mortalidad temprana, así como un aumento en las rehospitalizaciones tras el alta. Se ha identificado a la edad como el principal factor de riesgo para FAPO, otros factores son: género masculino, historia previa de FA, hipertensión, enfermedad valvular, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca izquierda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, suspensión de betabloqueadores, estenosis coronaria, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y necesidad de ventilación mecánica. También se han descrito trauma quirúrgico, lesión por isquemia-reperusión durante la cirugía, cambios en la presión auricular, aturdimiento ventricular posoperatorio, estimulación química y la activación del reflejo simpático/ parasimpático. Otros de los factores asociados a FAPO es el incremento en los niveles de colesterol sérico, formando parte del síndrome metabólico y este último considerado como factor de riesgo independiente para desarrollo de FAPO <sup>(6, 7, 8, 9)</sup>.

Los pacientes caucásicos tienen un marcado incremento en el riesgo de FAPO comparado con otros sujetos no caucásicos. La causa de las diferencias que existen entre grupos étnicos para el desarrollo de FAPO es desconocida pero la predisposición genética parece plausible <sup>(10)</sup>.

Las causas de FAOP no son del todo comprendidas, se han propuesto mecanismos multifactoriales que son influenciados por factores preoperatorios, intraoperatorios y posoperatorios. El rol de la inflamación y el estrés oxidativo sobre el remodelado eléctrico se encuentra bajo investigación. El estrés oxidativo se define como una alteración metabólica, en la cual hay un incremento en la producción de sustancias oxidantes que llevan a la depleción de antioxidantes endógenos con una inadecuada compensación provocando daño celular, disfunción de proteínas y daño del DNA, lípidos y enzimas. La cuantificación del estrés oxidativo se puede abordar solo de manera indirecta, midiendo

los subproductos como los isoprostanos, los niveles de malondialdehído, procesos como lipoperoxidación, acumulación de ácido araquidónico y formación de ácido araquidónico hidroxilado como el ácido 20-hidroxi-eicosatetraenoico. El metabolismo oxidativo constituye un proceso fundamental para los organismos aeróbicos para cubrir necesidades energéticas y responder a situaciones metabólicas de emergencia. Bajo circunstancias normales, el balance entre la producción de oxidantes y antioxidantes es preservada en favor de la homeostasis. El daño por isquemia-reperfusión durante la cirugía de revascularización cardiaca (CRM) lleva a la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO). Mientras un número importante de mecanismos protectores contra el daño oxidativo se encuentra presentes en un miocardio normal, el estrés oxidativo persistente depleta los antioxidantes endógenos resultando en daño oxidativo. El daño por isquemia-reperfusión que sigue a la CRM estimula la producción de nitrógeno y radicales libres de oxígeno, incluidos superóxido, peroxidinitrito, hidróxido y peróxido de hidrógeno, y resultados en depleción de antioxidantes endógenos como el glutatión. La NADPH oxidasa auricular muestra un incremento en la actividad durante la isquemia-reperfusión, esta se ha asociado a un incremento en el riesgo de FAPO. Además los niveles séricos de peróxido han sido asociados con riesgo de FOAP. La incidencia de FOAP difiere entre cirugías cardiacas, indicando que el estado pro arritmico depende el efecto gatillado de la intervención por sí misma. Poco se sabe sobre los mecanismos celulares y moleculares responsables del inicio o perpetuación de la FOAP. Los estudios demuestran que los pacientes que desarrollan POAF tienen un grado de remodelado estructural evidente por una aurícula dilatada y una disminución de la fracción de expulsión de la aurícula izquierda. Existe evidencia que soporta la influencia de la inflamación en la FA. La interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa y el sistema renina-angiotensina-aldosterona han sido asociados a dicha arritmia. Se ha observado que un incremento en la cuenta leucocitaria como un marcador de inflamación, es un predictor independiente de desarrollo de FAPO. Se han utilizado previamente fármacos para disminuir la acción de oxidantes, entre ellos la Atorvastatina. Posteriormente se utilizaron antiinflamatorios esteroideos como hidrocortisona, dexametasona y metilprednisolona, los cuales demostraron disminuir la incidencia de FAPO sin embargo se observó un incremento en las tasas de complicaciones (7, 11, 12, 13, 14, 15, 16).

La vitamina C es un antioxidante hidrosoluble circulante en el plasma. Este es tomado del intestino por la vía del transportador sodio dependiente de vitamina C (SVCT1), es filtrado libremente por los glomérulos y reabsorbido en el túbulo proximal por la vía transportador SVCT1. En caso de deficiencia, la excreción urinaria es mínima. Subsecuentemente la recaptura en las células ocurre vía transportador SVCT2. Este transporte activo provee una mayor concentración intracelular que la del plasma, con las más altas concentraciones en leucocitos y neuronas. El ácido ascórbico intracelular protege a las células contra el daño por estrés oxidativo y participa en numerosas funciones celulares (17).

El ascorbato inhibe la formación de superóxido y peroxinitrito por inhibición de la activación de la NADPH oxidasa la cual produce superóxido e inhibe la expresión de óxido nítrico, previniendo la abundante producción de óxido nítrico lo cual genera peroxinitritos en la presencia de superóxido. El ascorbato protege de la vasoconstricción patológica y pérdida de la barrera endotelial por inhibición de la oxidación de la tetrahidrobiopterina, el cofactor de la sintetasa de óxido nítrico endotelial, de este modo se previene la depleción del óxido nítrico endotelial y el desacoplamiento a la óxido nítrico sintetasa que genera formación



de superóxido. El ascorbato protege contra la fuga vascular por inhibición de la activación de la fosfatasa 2<sup>a</sup>, el cual desfosforila a la oclusina. La oclusina fosforilada es crucial para el mantenimiento de las uniones herméticas. El ascorbato protege contra la permeabilidad transitoria la cual inicia vías apoptóticas. Inhibe el factor de necrosis tumoral que induce la expresión de moléculas de adhesión celular. El ascorbato como antioxidante previene posiblemente los efectos del estrés oxidativo, que se desencadena por un tono simpático incrementado y por lesión por isquemia-reperfusión. Se ha demostrado que los niveles de ascorbato son reducidos después de la estimulación auricular rápida, por lo tanto el tratamiento con ascorbato podría atenuar el remodelado eléctrico <sup>(17, 18)</sup>.

La administración de ácidos grasos poliinsaturados omega 3, ha mostrado efectos protectores contra eventos letales cardiovasculares, dependiente en parte de la regulación de vías de señalización proinflamatorias <sup>(19)</sup>.

La ingesta de pescado o aceite de pescado parece reducir el riesgo de muerte coronaria, tal vez a través de la reducción de las arritmias ventriculares primarias. Se han realizado ensayos clínicos que muestran resultados inconsistentes sobre el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados en la incidencia de la FAPO. En el 2014 Zhang y colaboradores publicaron un meta-análisis que incluyó 8 ensayos clínicos con un total de 2687 pacientes, se observó que el tratamiento con ácidos grasos poliinsaturados no tenía efecto en la incidencia de FAPO comparado con placebo, sin embargo en un análisis de subgrupos se observó que los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 podrían beneficiarse de la administración de ácidos grasos poliinsaturados en el periodo preoperatorio para la prevención de FAPO <sup>(20)</sup>.

En el 2015 Harling y colaboradores publicaron un meta-análisis en el que se incluyeron 5 ensayos clínicos que incorporaban un total de 567 pacientes, se clasificaron en un grupo de antioxidantes (Vitamina C y E) y un grupo control, el punto primario fue la incidencia de FAPO y todas las causas de arritmia, el punto secundario fue la duración de la estancia intrahospitalaria en la unidad de cuidados intensivos coronarios y de la estancia intrahospitalaria. El uso profiláctico de Vitamina C y E redujo significativamente la incidencia de FAPO y todas las causas de arritmia posoperatoria, sin embargo se cuestiona la calidad de los estudios analizados. Ante el bajo costo y beneficio de los antioxidantes deberán realizarse más estudios para considerar el uso profiláctico de antioxidantes para la FAPO <sup>(12)</sup>.

En el 2016 Baker y colaboradores publicaron un meta-análisis de 11 estudios que incluyeron pacientes posoperados de CRM con o sin reemplazo valvular, el ácido ascórbico fue formulado por vía intravenosa y vía oral, fue comparado con placebo y un grupo control. Los resultados mostraron que la administración perioperatoria de ácido ascórbico a los pacientes de cirugía cardíaca fueron asociados a reducción en la frecuencia de FAPO y menor estancia en la unidad de cuidados intensivos coronarios y en la estancia total del hospital <sup>(21)</sup>.

Hemila y Suonsyrja en el 2017 realizaron un meta-análisis que incluyó 15 ensayos clínicos sobre la prevención de FAPO en pacientes de alto riesgo, se incluyeron un total de 2050 pacientes. En 14 ensayos se examinó la FAPO en cirugía cardíaca y uno evaluó la recurrencia de FA en pacientes cardiovertidos. Los países involucrados en los estudios fueron Estados Unidos, Iran, Grecia, Eslovenia y Rusia. Los resultados indican que la vitamina

C previene la FAPO en algunos países fuera de EUA y también se observó una disminución en la estancia intrahospitalaria y de la unidad de cuidados intensivos coronarios, sin embargo muestran diferencias entre los estudios realizados entre diferentes países, específicamente aquellos de Estados Unidos versus los realizados en -Europa y -Asia, sugiriendo que posiblemente el efecto diverso sea por una respuesta diferente entre los grupos étnicos. (22). Figura 1.

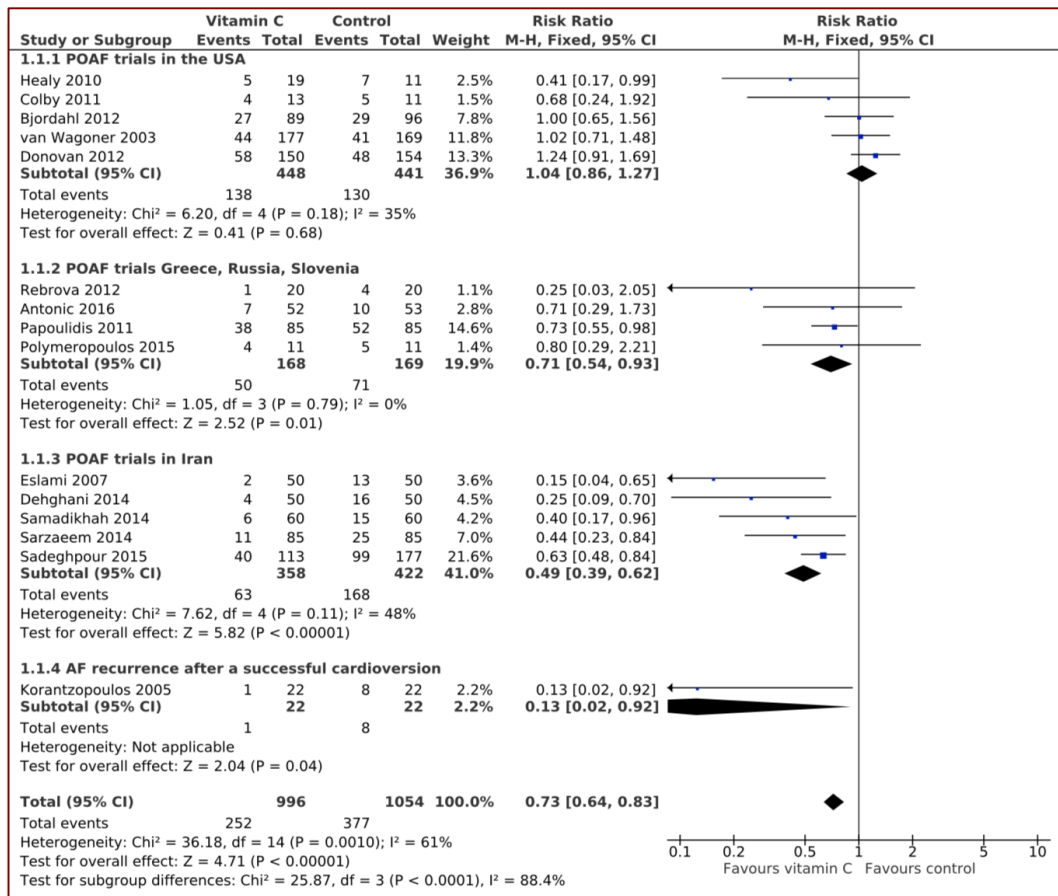


Figura 1. Resumen por países del metaanálisis de la suplementación con ácido ascórbico para disminuir la incidencia de la fibrilación auricular postoperatoria.

Por último, en el hospital de cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI se llevó a cabo un ensayo clínico por Noguez M et al, en el año 2012 donde se utilizaron dosis de estrés de metilprednisolona en la prevención de FAPO en pacientes posoperados de cirugía valvular. En este estudio la fibrilación auricular de novo se presentó en el 33.3% de los casos en el grupo control y 25% en el grupo de metilprednisolona, se observó una discreta disminución en este último (23).

#### 4. JUSTIFICACIÓN

La FAPO es un problema que conlleva al paciente mayor riesgo de complicaciones, prolongación de estancia en la terapia posquirúrgica, discapacidad, incremento en la morbimortalidad e incremento en las rehospitalizaciones posteriores al alta.

Las arritmias auriculares posteriores a cirugía cardíaca ocurren en un 10% a 65% de los pacientes. La arritmia y complicación más común es la FA, observada en un 25% a 40% después de cirugía de revascularización miocárdica y 50% a 60% después de cirugía valvular.

La incidencia de FAPO en pacientes posoperados de cirugía valvular del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional siglo XXI es del 33.3%, sin embargo, no se ha determinado la incidencia de esta arritmia en los pacientes posoperados de cirugía de revascularización miocárdica.

La edad se ha identificado como el principal factor de riesgo para fibrilación auricular posoperatoria, otros factores asociados son el género masculino, historia previa de FA, hipertensión arterial sistémica, enfermedad valvular, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca izquierda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, suspensión de betabloqueadores, estenosis coronaria, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y necesidad de ventilación mecánica.

Los principales mecanismos que podrían estar implicados en la génesis de la FAPO son el estrés oxidativo y la *depleción de antioxidantes* posterior a la cirugía de revascularización cardíaca, así como la utilización de derivación cardiopulmonar.

Uno de los fármacos mayormente estudiados por su efecto antioxidante, bajo costo y mínimos efectos adversos es el ácido ascórbico. Se ha reportado en varios ensayos clínicos y metaanálisis la posibilidad de su uso en el periodo pre y posoperatorio para disminuir la incidencia de FAPO, y derivado de ello una menor estancia en terapia y días totales de hospitalización. Es por ello por lo que se plantea la utilización de este fármaco en nuestra unidad como medida antioxidante atacando uno de los mecanismos asociados a la FAPO.

La evidencia científica mundial es contradictoria y existen poblaciones étnicas donde los resultados son consistentes en la utilidad del uso del ácido ascórbico en la disminución de la incidencia de FAPO mientras que otros autores tienen resultados que no son consistentes en otras poblaciones; por ello la estrategia planteada, *no es contundente*, y por la falta de experiencia del uso de esta estrategia en población mexicana consideramos que el probarla en nuestros pacientes podrá aportar conocimiento significativo, así como también, los alcances de los resultados de éste proyecto, en caso de probarse un beneficio con el uso del ácido ascórbico podrá traer también beneficio para la institución ya que la presencia de fibrilación auricular postoperatoria impacta directamente en uso demás medicamentos, días de cama en hospitalización, días cama en terapia intensiva y el costo atribuible directamente a otras complicaciones (que dado el caso se analizará en otro proyecto de esta línea de investigación).

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN (PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA)**

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la suplementación con ácido ascórbico en la disminución de la incidencia de fibrilación auricular en los pacientes posoperados de revascularización miocárdica?

- a) ¿Cuál es la incidencia de fibrilación auricular posoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica sometidos y no sometidos a suplementación perioperatoria con ácido ascórbico?
- b) ¿Cuál es la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica sometidos y no sometidos a suplementación perioperatoria con ácido ascórbico?
- c) ¿Cuál es la diferencia de eventos adversos en pacientes sometidos a revascularización miocárdica con y sin suplementación con ácido ascórbico?

## **6. OBJETIVOS**

Objetivo general:

Determinar si el uso del ácido ascórbico suplementario en el periodo perioperatorio es eficaz y seguro en la disminución de la incidencia de fibrilación auricular posoperatoria en pacientes sometidos a revascularización miocárdica.

Objetivos específicos:

- a) Determinar la incidencia de fibrilación auricular posoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica sometidos y no sometidos a suplementación perioperatoria con ácido ascórbico.
- b) Establecer la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica sometidos y no sometidos a suplementación perioperatoria con ácido ascórbico.
- c) Determinar la frecuencia de eventos adversos en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica sometidos y no sometidos a suplementación perioperatoria con ácido ascórbico.

## **7. HIPÓTESIS**

El uso del ácido ascórbico suplementario en el periodo perioperatorio tendrá será eficaz y seguro en la reducción de la fibrilación auricular postoperatoria en pacientes sometidos a revascularización miocárdica.

- a) El uso del ácido ascórbico suplementario en el periodo perioperatorio tendrá una disminución de un menos un 15% de la incidencia de fibrilación auricular posoperatoria en pacientes sometidos a revascularización miocárdica.
- b) La frecuencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica suplementados en el periodo perioperatorio con ácido ascórbico será menor a la de los pacientes no suplementados.
- c) La presentación de eventos adversos no será significativamente diferente en pacientes sometidos a revascularización miocárdica con o sin suplementación con ácido ascórbico.

## 8. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

### MARCO POBLACIONAL.

1. Población Diana.

Pacientes con enfermedad arterial coronaria con criterios médicos y quirúrgicos para ser sometidos a cirugía de revascularización miocárdica con o sin derivación cardiopulmonar.

2. Población accesible.

Pacientes hospitalizados en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con enfermedad arterial coronaria con criterios médicos y quirúrgicos para ser sometidos a cirugía de revascularización miocárdica con y sin derivación cardiopulmonar.

### DISEÑO MUESTRAL.

1. Tipo de muestreo

No aleatorio, de casos consecutivos.

2. Tamaño de muestra.

De acuerdo con los resultados de Sadeghpour A, et al <sup>(24)</sup>, donde demuestran la presencia de FAPO en el 35% de sujetos suplementados con ácido ascórbico versus 55% en sujetos no suplementados, y asumiendo un  $\beta$  0.80 y  $\alpha$  0.05, con hipótesis de una cola, con el cálculo de acuerdo con la diferencia de proporciones, el número es 86 sujetos por grupo, y agregamos 20% en cada grupo para calcular un total de 104 sujetos por grupo.

$$N = \frac{(Z_{2\alpha} + Z_{\beta})^2 \times (P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2))}{(P_1 - P_2)^2}$$

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, triple ciego, de grupos paralelos.

### CRITERIOS DE LOS PARTICIPANTES:

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes sometidos a cirugía de revascularización cardiaca electiva.
- Pacientes mayores de 18 años.
- De cualquier sexo.
- Pacientes en ritmo sinusal.
- Que otorguen consentimiento informado para el estudio.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que ingresen con patología de urgencia.
- Cirugía de revascularización concomitante a implante valvular u otra cirugía.
- Antecedente de cirugía cardiaca o enfermedad congénita.
- Historia previa de fibrilación auricular.
- Uso de antiarrítmicos clase I, III, IV o Digoxina.
- Portador de marcapasos definitivo.
- Enfermedad renal crónica estadio 5.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Alergia conocida al ácido ascórbico.
- Historia de litiasis renal

- Úlcera péptica.
- Anemia hemolítica.
- Anafilaxia.
- Hiperuricemia

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes que no deseen continuar en el estudio.
- Necesidad de asistencia ventricular.

**VARIABLES**

VARIABLE	PAPEL DE LA VARIABLE DENTRO DEL ESTUDIO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Administración de ácido ascórbico	Independiente (predictora)	Es la aplicación de ácido ascórbico por vía parenteral en el periodo pre y posoperatorio	Se administrarán 2 gramos de ácido ascórbico intravenoso 24 hrs y 2 hrs antes del evento quirúrgico y en el posoperatorio 1 gramo cada 12 hrs por 5 días.	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si/no
Fibrilación auricular posoperatoria	Dependiente	Aritmia supraventricular con activación auricular desorganizada, tiene intervalos R-R irregulares y ausencia de onda P.	Aparición por primera vez de arritmia caracterizada por intervalos R-R irregulares así como ausencia de ondas P en el electrocardiograma de superficie en el periodo posoperatorio.	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Si/no
Muerte	Dependiente	Es el cese de todas las actividades autónomas de un ser vivo.	Declaración médica y electrocardiográfica del cese de las constantes vitales de un paciente.	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Si/no
Evento vascular cerebral	Dependiente	Es un síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de signos neurológicos focales, que persisten por más de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular.	Síndrome clínico caracterizado por el desarrollo de signos neurológicos secundarios a cardioembolismo generado por la fibrilación auricular que se presenta en el periodo posoperatorio.	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Si/no
Infarto tipo V	Dependiente	Presencia de lesión miocárdica aguda detectada por biomarcadores cardiacos anormales en el contexto de evidencia de isquemia miocárdica aguda asociada a cirugía de revascularización miocárdica.	Presencia de lesión miocárdica aguda detectada por biomarcadores cardiacos anormales en el contexto de evidencia de isquemia miocárdica aguda asociada a cirugía de revascularización miocárdica.	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Si/no



<b>Días de Estancia Hospitalaria en Terapia Intensiva.</b>	Dependiente	Tiempo medido en días desde que el paciente llega de quirófano a terapia intensiva hasta que es llevado a hospitalización.	Tiempo medido en días desde que el paciente llega de quirófano a terapia postquirúrgica hasta que es llevado a hospitalización.	Cuantitativa, continua	Días.
<b>Lesión renal aguda</b>		Síndrome que se caracteriza por un descenso abrupto de la función renal durante un período de horas a días, se manifiesta por una disminución del gasto urinario, lo que resulta en la acumulación de creatinina, urea y otros productos de desecho.	Presencia o no de insuficiencia renal aguda en el posquirúrgico de cirugía de revascularización miocárdica, así como el requerimiento de terapia de reemplazo renal.	Cualitativa, dicotómica, nominal.	Si/no
<b>Infección</b>		Proceso en el que un microorganismo patógeno invade a otro llamado hospedador y se multiplica pudiendo provocar una enfermedad.	Proceso en el que un microorganismo patógeno invade a otro llamado hospedador y se multiplica pudiendo provocar una enfermedad con criterios clínicos y paraclínicos que sustenten el diagnóstico.	Cualitativa, dicotómica, nominal.	Si/no
<b>Tiempo de circulación extracorpórea</b>		Tiempo en el cual el cuerpo es sometido a un sistema en el cual la circulación total o parte de ella es drenada fuera del organismo siempre y cuando la sangre drenada retorna nuevamente la organismo.	Tiempo en el cual el cuerpo es sometido a un sistema en el cual la circulación total o parte de ella es drenada fuera del organismo siempre y cuando la sangre drenada retorna nuevamente la organismo.	Cuantitativa, continua.	Minutos
<b>Tamaño de aurícula izquierda</b>		Volumen de la aurícula izquierda cuantificado en mililitros.	Volumen de la aurícula izquierda medida por ecocardiografía expresado en mililitros.	Cuantitativo, continuo.	Mililitros

## **PROCEDIMIENTOS**

### **RECLUTAMIENTO**

Los pacientes del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional que sean evaluados en consulta externa y hospitalización y que cumplan criterios para cirugía de revascularización miocárdica y sean programados son aquellos que formarán parte del marco de reclutamiento.

Se tendrá disposición del listado diario de pacientes que ingresarán para cirugía de revascularización miocárdica electiva, a los pacientes que reúnan los criterios de inclusión al protocolo se explicará verbalmente el mismo, y se invitara a participar mediante consentimiento informado (carta de consentimiento anexa en el presente protocolo).

### **ASIGNACIÓN DE LA MANIOBRA**

Los pacientes que mediante el consentimiento informado hayan aceptado su participación en el estudio, serán asignados de forma aleatoria al grupo que recibirá tratamiento (grupo de estudio) o el que recibirá placebo (grupo placebo).

La asignación aleatoria se realizará mediante será por bloques balanceados de 10 en 10.

Esta asignación se hará por personal ajeno a los investigadores, con quienes coordinarán con la administración del placebo o del ácido ascórbico.

### **CEGAMIENTO**

Se trata de un estudio triple ciego: paciente, médicos e investigadores (incluyendo a quien realice el análisis estadístico). Dado que, físicamente, el ácido ascórbico que está incluido en el cuadro básico tiene una presentación incolora e inodora, podrá garantizarse el cegamiento ya que y por ello éste estudio podrá controlarse contra placebo.

## MANIOBRA DEL ESTUDIO

Los grupos se identificarán como A (grupo de estudio) y B (grupo placebo). Al grupo de estudio se administrará ácido ascórbico intravenoso 2 gramos (20 mililitros) durante las 4 horas previas a la cirugía y posterior a la cirugía 1 gramo de ácido ascórbico intravenoso cada 12 horas durante 5 días. La presentación del ácido ascórbico es de 1 g/10 ml, el líquido es incoloro y a la mezcla con la solución salina al 0.9% no cambia de color. Cada ampulpa se administra de forma directa con un lapso de tiempo de 5 minutos.

La Figura 2 muestra las características físicas del ácido ascórbico en su presentación del cuadro básico institucional. (Número de registro del medicamento: 001V2005SSA; Clave de IPPA: AVAR-04361000046/R2005).

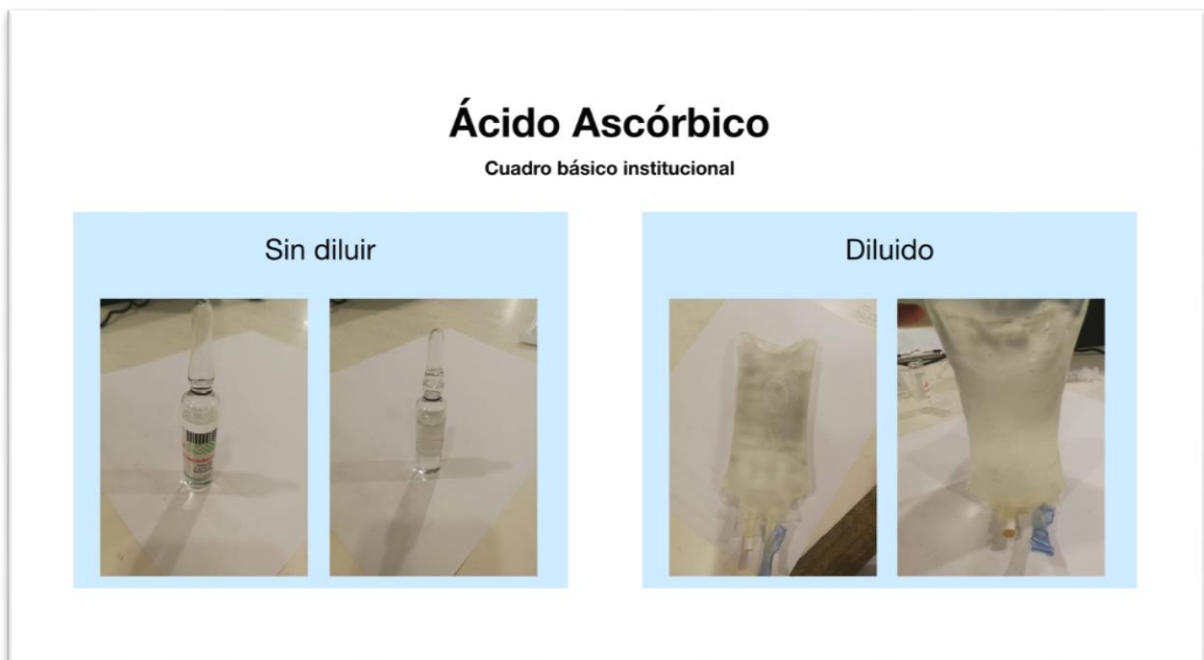


Figura 2. Presentación el ácido ascórbico del cuadro básico institucional IMSS.

AL GRUPO PLACEBO se le administrará solución salina al 0.9% en igual cantidad de mililitros que el del grupo del ácido ascórbico y en el mismo tiempo.

No existen conflictos de interés con la industria farmacéutica.

GRUPO DE INTERVENCIÓN Ácido ascórbico		GRUPO PLACEBO Solución salina	
DOSIS 1.	4 horas antes de la cirugía 2 gramos (20 mililitros)	DOSIS 1.	4 horas antes de la cirugía 20 mililitros
DOSIS 2.	Primer día postoperatorio 1 gramo (10 mililitros)	DOSIS 2.	Primer día postoperatorio 10 mililitros
DOSIS 3	Primer día postoperatorio 12 horas después de la dosis 2. 1 gramo (10 mililitros)	DOSIS 3	Primer día postoperatorio 12 horas después de la dosis 2. 10 mililitros
DOSIS 4	Segundo día postoperatorio 1 gramo (10 mililitros)	DOSIS 4	Segundo día postoperatorio 10 mililitros
DOSIS 5	Segundo día postoperatorio 12 horas después de la dosis 4. 1 gramo (10 mililitros)	DOSIS 5	Segundo día postoperatorio 12 horas después de la dosis 4. 10 mililitros
DOSIS 6.	Tercer día postoperatorio 1 gramo (10 mililitros)	DOSIS 6.	Tercer día postoperatorio 10 mililitros
DOSIS 7.	Tercer día postoperatorio 12 horas después de la dosis 6. 1 gramo (10 mililitros)	DOSIS 7.	Tercer día postoperatorio 12 horas después de la dosis 6. 10 mililitros
DOSIS 8.	Cuarto día postoperatorio 1 gramo (10 mililitros)	DOSIS 8.	Cuarto día postoperatorio 10 mililitros
DOSIS 9.	Cuarto día postoperatorio 12 horas después de la dosis 8. 1 gramo (10 mililitros)	DOSIS 9.	Cuarto día postoperatorio 12 horas después de la dosis 8. 10 mililitros
DOSIS 10.	Quinto día día postoperatorio 1 gramo (10 mililitros)	DOSIS 10.	Quinto día día postoperatorio 10 mililitros
DOSIS 11.	Quinto día día postoperatorio 12 horas después de la dosis 10. 1 gramo (10 mililitros)	DOSIS 11.	Quinto día día postoperatorio 12 horas después de la dosis 10. 10 mililitros.

#### RECOLECCIÓN DE DATOS

Del expediente clínico se obtendrán datos de características basales, exámenes de laboratorio y gabinete, condiciones del procedimiento quirúrgico, complicaciones asociadas al procedimiento o a la estancia hospitalaria, estancia en la unidad de terapia postquirúrgica, estancia intrahospitalaria general, procesos infecciosos agregados, estados clínicos que condicionen mayor estado de gravedad y eventos cardiovasculares mayores. La información obtenida se agregará a una base de datos general para poder realizar el análisis estadístico de la misma.

#### EVALUACIÓN DE LA EFICACIA: SEGUIMIENTO Y MEDICIÓN DE DESENLACES

De acuerdo con la definición de las variables, la fibrilación auricular postoperatoria será cuantificada cuando está presente de acuerdo con los criterios diagnósticos internacionales y se corrobore en registro electrocardiográfico de superficie de 12 derivaciones. El seguimiento será durante 10 días que cuentan comenzando el día de la cirugía.

El caso de presentarse la variable de resultado el abordaje del paciente con FAPO será el que habitualmente se otorga a todos los pacientes, y será decidido e indicado por el médico tratante del área clínica.

En caso de que se llegara a detectar un evento de FAPO por los investigadores y no ha sido notado por el grupo médico, se les dará aviso para que procedan con el quehacer clínico indicado.

#### EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD: EVENTOS ADVERSOS Y VÁLVULAS DE SEGURIDAD.

De acuerdo con la *Norma Oficial Mexicana 012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos*, y el documento emitido por la COFEPRIS: GUÍA DE FÁRMACOVIGILANCIA PARA LA NOTIFICACIÓN DE EA, SRAM, RAM O CUALQUIER PROBLEMA DE SEGURIDAD RELACIONADO CON EL USO DE MEDICAMENTOS, se considerará efecto adverso al conjunto de signos y síntomas no calculados e inesperados que se presentan en un sujeto de investigación, y que potencialmente representen un riesgo para su salud. En caso de presentarse un efecto adverso, se notificará a más tardar al día hábil siguiente al Comité de Investigación correspondiente. En caso de ocurrir un efecto adverso severo (aquel que ponga en peligro la vida del paciente) se notificará de inmediato al Comité de Investigación correspondiente.

De acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, todo evento adverso será registrado, y se someterá a análisis por el Comité de Ética para determinar si es o no una reacción adversa de la maniobra empleada.

## Diagrama de Flujo propuesto por CONSORT 2010

EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO ASCÓRBICO EN LA DISMINUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES POSOPERADOS DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA: UN ENSAYO CLÍNICO, CONTROLADO, ALEATORIZADO, TRIPLE CIEGO.

### RECLUTAMIENTO

Población elegible (n= )

Sujetos excluidos (n= )

- ◆ No cumplieron criterios de inclusión (n= )
- ◆ Se negaron a participar (n= )
- ◆ Otras causas (n= )

Aleatorizados (n= )

### GRUPO

Asignados a intervención (n= )

- ◆ Recibieron la intervención asignada (n= )
- ◆ No recibieron la intervención asignada (con causas) (n= )

Asignados a placebo (n= )

- ◆ Recibieron el placebo (n= )
- ◆ No recibieron el placebo (con causas) (n= )

### SEGUIMIENTO

Pérdidas del seguimiento (causas) (n= )

Suspendieron la intervención (causas) (n= )

Pérdidas del seguimiento (causas) (n= )

Suspendieron la intervención (causas) (n= )

### ANÁLISIS

Analizados (n= )

- ◆ Excluidos del análisis (causas) (n= )

Analizados (n= )

- ◆ Excluidos del análisis (causas) (n= )

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Análisis descriptivo: Se probó la distribución de las variables cuantitativas, con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, aquellas que mostraron distribución no paramétrica se resumieron con mediana y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas se mostraron con frecuencias absolutas y relativas.

Análisis bivariado: Se contrastaron las diferencias de variables cualitativas entre grupos con  $\chi^2$  o en caso necesario (frecuencia esperada  $\geq 5$ ) con prueba exacta de Fisher; y para las variables cuantitativas con distribución normal t de Student para grupos independientes, y aquellas con distribución no paramétrica se usó U de Mann-Whitney.

Todas las pruebas estadísticas se probaron bajo un nivel crítico de 95 (alfa 0.05).

## 9. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con la Ley General de Salud en el capítulo 1 artículo 17 se considerada este protocolo de estudio como *investigación con riesgo mayor que el mínimo* para el paciente.

Conforme a los establecido en la declaración de Helsinki se solicitará autorización previa firma de consentimiento informado para la participación en el estudio y se otorgará información al paciente en todo momento de la realización del proyecto de investigación. Se cuenta con una carta de consentimiento informado y además se explicará con lenguaje claro y sencillo el estudio a realizar, el papel del paciente en el estudio y los riesgos que pueden producirse, incluyendo que posiblemente, tendrá un beneficio directo en la disminución de la posibilidad de tener fibrilación auricular postoperatoria siempre y cuando el azar lo haya colocado en el grupo de intervención.

Pueden existir molestias derivadas de la necesidad de administrar el medicamento por vía intravenosa, como reacciones en el sitio de infusión e inyección así como enrojecimiento, sine embargo por protocolo clínico todos estos pacientes tienen un catéter central y la posibilidad de estas reacciones locales se minimiza. Existe una baja posibilidad de reacción alérgica, dolor de cabeza, insomnio, en pacientes predispuestos podría producir artritis gotosa y formación de litos renales, principalmente en aquellos con insuficiencia renal establecida y en los que se administren dosis altas y prolongadas del fármaco. Se estableció en los criterios de exclusión que los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 no participarán en el evento, así como aquellos con antecedente de litiasis renal, anemia hemolítica e hiperuricemia.

En caso de presentarse un evento adverso probable o confirmado será comunicado inmediatamente al comité de ética, de no presentarse estos eventos se realizará un informe semestral donde se corrobore la ausencia de estos.

El caso de presentarse la variable de resultado el abordaje del paciente con FAPO será el que habitualmente se otorga a todos los pacientes, y será decidido e indicado por el médico tratante del área clínica.

En caso de que se llegara a detectar un evento de FAPO por los investigadores y no ha sido notado por el grupo médico, se les dará aviso para que procedan con el quehacer clínico indicado.

De acuerdo con la *Norma Oficial Mexicana 012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos*, y el documento emitido por la COFEPRIS: GUÍA DE FÁRMACOVIGILANCIA PARA LA NOTIFICACIÓN DE EA, SRAM, RAM O CUALQUIER PROBLEMA DE SEGURIDAD RELACIONADO CON EL USO DE MEDICAMENTOS, se considerará efecto adverso al conjunto de signos y síntomas no calculados e inesperados que se presentan en un sujeto de investigación, y que potencialmente representen un riesgo para su salud. En caso de presentarse un efecto adverso, se notificará a mas tardar al día hábil siguiente al Comité de Investigación correspondiente. En caso de ocurrir un efecto adverso severo (aquel que ponga en peligro la vida del paciente) se notificará de inmediato al Comité de Investigación correspondiente.



De acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, todo evento adverso será registrado, y se someterá a análisis por el Comité de Ética para determinar si es o no un efecto adverso de la maniobra empleada.

Contribuciones y beneficios al paciente y a la ciencia: de acuerdo a los hallazgos de un ensayo clínico con adecuado control de la maniobra se espera que se pueda probar en nuestra población el efecto potencialmente benéfico de la administración de ácido ascórbico para la disminución en la incidencia de FAPO, y no habría entonces solo beneficio clínico, sino también al disminuir ésta comorbilidad, también se disminuyen días de estancia y por ende gastos al sistema de salud.

Confidencialidad: la identidad de los participantes y sus resultados serán reservados, y no se revelará bajo ninguna circunstancia. Esta información fue señalada en el consentimiento informado.

Los investigadores declaran que NO existe conflicto de interés con la industria farmacéutica.

## **10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **RECURSOS HUMANOS**

Tutor de tesis, médicos cardiólogos de los servicios de Terapia Posquirúrgica y Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, médicos residentes de cardiología, personal de enfermería de piso y enfermeras del servicio de terapia postquirúrgica.

### **RECURSOS MATERIALES**

El estudio no requerirá financiamiento extraordinario ya que la maniobra consta de fármacos que están en cuadro básico, y el resto es el tratamiento habitual que reciben los pacientes. Dentro de los recursos físicos propios del estudio serán computadoras, impresora, hojas de papel, lápices y plumas, software estadístico.

### **FACTIBILIDAD**

El proyecto puede llevarse a cabo en el Hospital de cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, ya que es un centro de referencia donde a diario se realizan cirugías de revascularización miocárdica de forma electiva, esperando el tamaño de la muestra se alcance prontamente. El ácido ascórbico en presentación parenteral forma parte del cuadro básico de medicamentos de la unidad, por lo tanto su administración no se verá limitada.

## 11. RESULTADOS.

En este estudio piloto se incluyeron un total de 30 pacientes, se aleatorizaron en dos grupos, el grupo A o grupo de administración de ácido ascórbico (n=12) y grupo B o grupo de administración de placebo (n=18). Las características demográficas, clínicas, bioquímicas y preoperatorias fueron similares en ambos grupos. En el grupo A los 12 pacientes fueron hombres y no hubo mujeres, en el grupo B hubo 16 hombres y 2 mujeres,  $p=0.35$ . La mediana de edad en el grupo A fue de 64 años y en el grupo B de 61 años,  $p=0.5$ . En el grupo A hubo un total de 8 diabéticos y en el grupo B fueron 12,  $p=0.66$ . El total de hipertensos en el grupo A fueron de 12 y en el grupo B de 18,  $p=0.9$ . La dislipidemia se presentó en 8 pacientes del grupo A y en 8 pacientes del grupo B,  $p=0.20$ . En el grupo A un total de 4 pacientes tuvieron antecedentes de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IAM CEST) y en el grupo B no hubo ningún paciente con dicho antecedente,  $p=0.01$ , sin embargo el infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (IAM SEST) o la angina inestable (AI) se presentó en 4 pacientes del grupo A y en 6 pacientes del grupo B,  $p=0.65$ . En el grupo A la FEVI tuvo una mediana de 52.2 y en el grupo B de 56,  $p=0.95$ . En la tabla 1 se muestran las características demográficas.

Tabla 1. Características demográficas.

Variable	Grupo A (n=12)	Grupo B (n=18)	p
<b>Sexo</b>			0.35
Masculino	12 (100%)	16 (89%)	
Femenino	0 (0%)	2 (11.1%)	
<b>Edad</b>	64 (62-67)	61 (55.7-70)	0.5
<b>DM2</b>	8 (66.7%)	12 (66.7%)	0.65
<b>HAS</b>	12 (100%)	18 (100%)	0.9
<b>Dislipidemia</b>	8 (66.7%)	8 (44.4%)	0.20
<b>IAM</b>			
CEST	4 (33.3%)	0 (0%)	0.01
SEST/AI	4 (33.3%)	6 (33.3%)	0.65
<b>FEVI</b>	52.5 (41-60)	56 (41-60)	0.95

Bioquímicamente en el grupo A la glucosa al ingreso a la terapia posquirúrgica tuvo una mediana de 177.5 en el grupo A y de 165 en el grupo B,  $p=0.4$ . La glucosa a las 24 hrs tuvo una mediana de 174 en el grupo A y de 161 en el grupo B,  $p=0.06$ . En el grupo A la creatinina al ingreso fue de 1 y en el grupo B de 0.9,  $p=0.41$ . La creatinina a las 24 hrs tuvo una mediana de 0.97 en el grupo A y en el grupo B de 0.9,  $p=0.11$ . En la tabla 2 se muestran las características bioquímicas.

Tabla 2. Características bioquímicas.

Variable	Grupo A	Grupo B	p
<b>Glucosa ingreso</b>	177.5 (158-187)	165 (144-191)	0.4
<b>Glucosa 24 hrs</b>	174 (162-205)	161 (151-172)	0.06
<b>Creatinina ingreso</b>	1 (0.9-1.0)	0.9 (0.81-1.12)	0.41
<b>Creatinina 24 hrs</b>	0.97 (0.9-1.0)	0.9 (0.77-0.93)	0.11

En cuanto a las características perioperatorias se observó que en el grupo A la mediana de derivación cardiopulmonar (DCP) fue 78 minutos y en el grupo B de 93 minutos,  $p=0.32$ . El pinzamiento aórtico (PAO) tuvo una mediana de 57.5 minutos en el grupo A y en el grupo B fue de 63 minutos,  $p=0.36$ . Los pacientes con más de 3 puentes aortocoronarios fueron un total de 8 en el grupo A y de 14 en el grupo B,  $p=0.03$ . Las transfusiones tuvieron una mediana de 1 en el grupo A y de 1 en el grupo B,  $p=0.06$ .

Tabla 3. Características perioperatorias.

Variable	Grupo A	Grupo B	p
DCP	78 (73-85)	93 (47-157)	0.32
PAO	57.5	63 (29-90)	0.36
VASOS (>3)	8 (66.7%)	14 (77.7%)	0.03
TRANSFUSIONES	1 (0-1)	1 (0-1.5)	0.06

En el grupo A no se observaron procesos infecciosos, el grupo B tuvo 2 pacientes que desarrollaron infección a lo largo de su estancia en terapia,  $p=0.35$ . El infarto tipo 5 no se presentó en los pacientes del grupo A, sin embargo en el grupo B hubo 2 pacientes con infarto tipo 5,  $p=0.53$ . La FAPO se presentó en 2 pacientes del grupo A y en 2 pacientes del grupo B,  $p=0.53$ . Se observaron 2 pacientes que presentaron sangrado posoperatorio en el grupo A y en el grupo B no se observó dicho evento,  $p=0.15$ . No se documentaron arritmias ventriculares en ambos grupos. Ningún paciente ameritó reoperación en los dos grupos. No se presentaron alergias ni eventos adversos en el grupo A o B. En el grupo A no hubo defunciones y en el grupo B fallecieron 2 pacientes debido a procesos infecciosos. Los días de estancia en la terapia posquirúrgica tuvieron una mediana de 4.5 en el grupo A y de 4.2 en el grupo B,  $p=0.28$ .

Tabla 4. FAPO, eventos cardiovasculares mayores, muerte y eventos adversos.

Variable	Grupo A	Grupo B	p
Infección	0 (0%)	2 (11.1%)	0.35
Infarto tipo 5	0 (0%)	2 (11.1%)	0.53
FAPO	2 (16.7%)	2 (11.1%)	0.53
Sangrado posquirúrgico	2 (16.7%)	0 (0%)	0.15
Arritmias ventriculares	0 (0%)	0 (0%)	
Reoperación	0 (0%)	0 (0%)	
Alergias	0 (0%)	0 (0%)	
Eventos adversos	0 (0%)	0 (0%)	
Muerte	0 (0%)	2 (11.1%)	0.3
Días de estancia en terapia	4.5 (4-6)	4 (2.7-8.2)	0.28

## 12. DISCUSIÓN

En nuestro estudio observamos que en las características basales la única diferencia significativa fue la presencia de IAM CEST en el grupo de ácido ascórbico, atribuido a la *n* y la aleatorización.

En cuanto a las características bioquímicas se observó que no hubo diferencias significativas en la glucosa y la creatinina, esto coincide con lo observado por *M. Antonic et al* en el 2017.

El tiempo de DCP y el PAO fueron similares en ambos grupos, sin embargo se observan diferencias significativas en cuanto al número de pacientes a los que se realizaron más de tres puentes aortocoronarios ya que en el grupo A fueron 8 pacientes y en el B 14 pacientes con una  $p=0.03$ , esto contrasta con lo observado por *Papoulidis et al* en el 2011, donde no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en la variables perioperatorias. Hasta el momento, en este estudio piloto esto no representa un factor que marque alguna diferencia en los desenlaces entre el grupo de experimentación y el grupo control.

El desarrollo de FAPO fue del 16.7% en el grupo A vs 11.1% en el grupo B, aunque se observa una mayor presentación en el grupo A no es estadísticamente significativo,  $p=0.53$ , esto coincide con *M. Antonic et al* en el 2017, sin embargo debemos completar el tamaño muestral proyectado.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los eventos cardiovasculares mayores ni en la muerte, estas últimas estuvieron asociadas a infecciones. Los días de estancia en terapia posquirúrgica fueron similares en ambos grupos, así como tampoco en evento adversos relacionados a la maniobra.

No se observó un beneficio en el uso del ácido ascórbico relacionado a la disminución de la FAPO, sin embargo esto se atribuye a la aleatorización y al tamaño de la muestra, por lo que se requiere continuar el estudio para alcanzar la muestra calculada.

### **13. CONCLUSIONES**

En este estudio piloto no se observan diferencias a favor de eficacia, mortalidad o FAPO; así como tampoco en presentación de eventos adversos relacionados a la maniobra, sin embargo el poder de la muestra calculada es 10% y se requiere completar el tamaño de la muestra planteada a priori.

#### 14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Xu J,2, Luc J, Phan k. Atrial fibrillation: review of current treatment strategies. *J Thorac Dis* 2016;8(9):E886-E900.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(1):50.e1-e84.
3. Zakkari M, Ascione R, James A. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacology & Therapeutics* 2015;154:13–20.
4. Hu Y, Chen Y, Lin Y, Chen S. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:230–243.
5. Shirzad M, Karimi A, Tazik M, et al. Determinants of Postoperative Atrial Fibrillation and Associated Resource Utilization in Cardiac Surgery. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(9):1054-60.
6. Gomes R, Glotz G, Guerra N, et al. Risk index proposal to predict atrial fibrillation after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2010; 25(2): 183-189.
7. Melduni R, Schaff H, Bailey K, et al. Implications of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery on long-term prognosis: A community-based study. *Am Heart J* 2015;170:659-68.
8. El-Chami M, Kilgo P, Thourani V, et al. New-Onset Atrial Fibrillation Predicts Long-Term Mortality After Coronary Artery Bypass Graft. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1370–6.
9. Mathew J, Fontes M, Tudor I, et al. A Multicenter Risk Index for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *JAMA*. 2004;291:1720-1729.
10. Rader F, Van Wagoner D, Ellinor P, et al. Influence of Race on Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(5): 644–652.
11. Elahia M, Flatman S, Bashir M, Matata. Tracing the origins of postoperative atrial fibrillation: the concept of oxidative stress-mediated myocardial injury phenomenon. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:735–741.
12. Harling L, Rasoli S, Vecht J, et al. Do antioxidant vitamins have an anti-arrhythmic effect following cardiac surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2011;97:1636e1642.
13. Pavlaku P, Liakopoulos V, Eleftheriadis T, et al. Oxidative Stress and Acute Kidney Injury in Critical Illness: Pathophysiologic Mechanisms—Biomarkers—Interventions, and Future Perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017;0:1-11.
14. Hicks J, Montes D, Cruz M, et al. Antioxidants decrease reperfusion induced arrhythmias in myocardial infarction with ST-elevation. *Frontiers in Bioscience* 2007;12:2029-2037.
15. Pavlaku P, Liakopoulos V, Eleftheriadis T, et al. Oxidative Stress and Acute Kidney Injury in Critical Illness: Pathophysiologic Mechanisms—Biomarkers—Interventions, and Future Perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017;0:1-11.
16. Hicks J, Montes D, Cruz M, et al. Antioxidants decrease reperfusion induced arrhythmias in myocardial infarction with ST-elevation. *Frontiers in Bioscience* 2007;12:2029-2037.

17. Berger M, Oudemans-van Straaten H. Vitamin C supplementation in the critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:193–201.
18. Eslami M, Badkoubeh R, Mousavi M, et al. Oral Ascorbic Acid in Combination with Beta-Blockers Is More Effective than Beta-Blockers Alone in the Prevention of Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting. *Tex Heart Inst J* 2007;34:268-74.
19. Castillo R, Rodrigo R, Perez F, et al. Antioxidant Therapy Reduces Oxidative and Inflammatory Tissue Damage in Patients Subjected to Cardiac Surgery with Extracorporeal Circulation. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2010;8:256–262.
20. Zhang B, Zhen Y, Tao A, et al. Polyunsaturated fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cardiology* 2014;63:53–59.
21. Baker W, Coleman C. Meta-analysis of ascorbic acid for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Health-Syst Pharm.* 2016;73:2056-66.
22. Hemila H, Suonsyrja T. Vitamin C for preventing atrial fibrillation in high risk patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017;17(49):1-10.
23. Noguez M. Ensayo clínico controlado aleatorizado triple ciego del efecto de una dosis de estrés de metilprednisolona sobre las manifestaciones clínicas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica post-derivación cardiopulmonar en pacientes sometidos a cirugía cardiaca de implante protésico valvular: estudio piloto [Tesis]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina; 2012.
24. Sadeghpour A, Alizadehasl A, Kyavar M, et al. Impact of Vitamin C Supplementation on Post-Cardiac Surgery ICU and Hospital Length of Stay. *Anesth Pain Med.* 2015;5(1):e25337.
25. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/310836/02\\_NOM-220\\_Gu\\_aRPSVerFin\\_2018-03-21.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/310836/02_NOM-220_Gu_aRPSVerFin_2018-03-21.pdf)




## 15. ANEXOS

### **Anexo 1. Abreviaturas.**

Fibrilación auricular (FA)  
Fibrilación auricular posoperatoria (FAPO)  
Especies reactivas de oxígeno (ERO)  
Cirugía de revascularización miocárdica (CRM)  
Transportador sodio dependiente de vitamina C (SVCT1)  
Terapia posquirúrgica (TPQ)  
Derivación cardiopulmonar (DCP)  
Pinzamiento aórtico (PAO)  
Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IAM CEST)  
Infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (IAM SEST)  
Angina inestable (AI)  
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)  
Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)  
Evento adverso (EA)  
Reacción adversa a un medicamento (RAM)  
Sospecha de reacción adversa a medicamento (SRAM)

**Anexo 2. Consentimiento informado.**

<p><b>Instituto Mexicano del Seguro Social</b>  <b>Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud</b>  <b>Coordinación de Investigación en Salud</b></p>		
<p>Carta de consentimiento informado para participar en protocolos de investigación (adultos)</p>		
<b>Nombre del estudio</b>	<p>EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO ASCÓRBICO EN LA DISMINUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES POSOPERADOS DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA: UN ENSAYO CLÍNICO, CONTROLADO, ALEATORIZADO, TRIPLE CIEGO.</p>	
<b>Lugar y fecha</b>	<p>Ciudad de México a _____ de _____ del _____</p>	
<b>Número de registro institucional</b>	<p> </p>	
<b>Justificación y objetivo del estudio</b>	<p>La fibrilación auricular es una situación en la que el corazón pierde el ritmo normal y predispone a que los pacientes tengan palpitaciones, falta de aire (disnea) y a veces formación de coágulos dentro del corazón. Se puede presentar hasta en el 30% después de una cirugía de colocación de puentes en las arterias coronarias. No existen datos que sea iguales en todos los pacientes que nos puedan indicar quien si y quien no presente ésta complicación. No hay al momento un tratamiento que se deba dar a todos los pacientes con la finalidad de prevenir que se presente esta arritmia. Se han realizado estudios en muchos países de mundo donde se han usado sustancias antioxidantes para disminuir la presentación de ella, una de las más usadas es el ácido ascórbico (vitamina C) que tiene un bajo costo y efectos adversos mínimos, por lo que el presente estudio evaluará la eficacia del ácido ascórbico en la disminución de la presentación de fibrilación auricular en pacientes posoperados de revascularización miocárdica.</p>	
<b>Procedimientos</b>	<p>Si usted decide participar en el estudio al azar le será asignado a un grupo donde se administrará ácido ascórbico en el suero que tendrá puesto como parte de su tratamiento, serán: 2 gramos de ácido ascórbico en las 4 horas previas a la cirugía y posteriormente 1 gramo de ácido ascórbico cada 12 horas durante 5 días; o bien al grupo Placebo donde se le administrará solución salina (suero normal) 10 mililitros. En mismas cantidades y que no tiene efecto algún ya que es lo que habitualmente se administra por el suero.</p>	
<b>Posibles riesgos y molestias</b>	<p>De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación, se considera el protocolo de estudio como investigación con riesgo mayor que el mínimo para el paciente. Podrían existir molestias derivadas de la necesidad de administrar el medicamento por vía intravenosa, como reacciones en el sitio de infusión e inyección, así como enrojecimiento, y a veces algunos pacientes pueden tener reacción alérgica, dolor de cabeza e insomnio. Si tuviera cualquier molestia, aunque usted no considere que podría ser por la vitamina C, es necesario que usted informe a los médicos de guardia cualquier molestia, aunque usted crea que esta molestia sea o no sea por estos tratamientos.</p>	
<b>Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio</b>	<p>Directamente no existe algún beneficio demostrado, se trata de una estrategia con vitamina C que ha funcionado en otros pacientes con la finalidad de reducir la posibilidad de la presentación de fibrilación auricular. Posteriormente, si se demuestra un efecto benéfico esta estrategia podría ser implementada en todos los pacientes de manera rutinaria y beneficiar a todos los pacientes.</p>	

<b>Información sobre resultados y alternativas de tratamiento</b>	Se le informará al final del tratamiento cual fue su desenlace.
<b>Participación o retiro</b>	Usted puede abandonar el estudio en el momento en que lo desee sin que esto repercuta en su atención dentro de nuestro hospital o instituto.
<b>Privacidad y confidencialidad</b>	Se mantendrá bajo resguardo la información relacionada con identificación o datos personales suyos como una medida para asegurar su confidencialidad.
<b>Declaración de consentimiento.</b>	
Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas acerca de este estudio:	
	No acepto participar en el estudio.
	Si acepto participar y que se realice la administración del fármaco para este estudio.
	Si acepto participar y que se realice la administración del fármaco para este estudio y estudios futuros.
<b>En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:</b>	
<b>Investigador responsable y asociados</b>	Dr. Eduardo Almeida Gutiérrez, director de Educación e Investigación en Salud del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, correo electrónico <a href="mailto:eduardo.almeida@imss.gob.mx">eduardo.almeida@imss.gob.mx</a> , teléfono 56276900 extensión 22100. Dra. Ana Laura Sauce Pérez, médico residente de la especialidad de cardiología en el Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, correo electrónico <a href="mailto:dircebsb@hotmail.com">dircebsb@hotmail.com</a> , teléfono 55 19 20 67 34
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de ética en Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI: Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, C.P 06720 Ciudad de México. Teléfono: (55) 56 27 69 00 extensión 22007 0 20932.	
<p>_____</p> <p>Nombre y Firma del Sujeto encuestado</p> <p>_____</p> <p>Nombre y firma del responsable de realizar la encuesta</p> <p>_____</p> <p>Nombre y Firma del Testigo 1</p> <p>_____</p> <p>Nombre y firma del Testigo 2</p>	

**Anexo 3. Hoja de recolección de datos.**

DATOS GENERALES			
NOMBRE:	NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL:	EDAD:	SEXO:
PESO:           KG	TALLA:           CM	IMC:	SC:
GRUPO DE ESTUDIO:	A (FÁRMACO)		B (CONTROL)
CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN			
NÚMERO DE PUENTES:	DGP:           MIN	PAO:           MIN	SANGRADO:       ML
TRANSFUSIONES INTRAOPERATORIAS:	SI	NO	TOTAL PG:
TRANSFUSIONES POSOPERATORIAS:	SI	NO	TOTAL PG:
EUROSCORE:		STS:	
FACTORES DE RIESGO/ FARMACOS			
TABAQUISMO:	SEDENTARISMO:	HAS:	DM2:
DISLIPIDEMIA:	HISTORIA SCA:	ESTATINAS:	BB:
LABORATORIOS (INGRESO/24 HRS)			
GLUCOSA:       /	CREATININA:   /	TFG (CKD EPI):	LEUCOCITOS:   /
POTASIO:       /	LACTATO:       /	HB:           /	HTO:           /
ECOCARDIOGRAMA			
SEPTUM	PARED POSTERIOR	FEV1%	TAPSE
ONDA S	VOL. INDEXADO AI:       ML	PSAP:       MMHG	PATRON DE LLENADO:
FIBRILACIÓN AURICULAR			
FIBRILACIÓN AURICULAR:	SI	NO	
DÍA DE EIH EN QUE SE PRESENTÓ:			
COMPLICACIONES			
EVC	ISQUEMICO	HEMORRAGICO	NO
INFARTO TIPO V	SI	NO	
INFECCIÓN	SI	NO	SITIO:
LRA	SI	NO	TLC:   SI   NO
DISPOSITIVO ASISTENCIA VENTRICULAR	SI	NO	CUAL:
DESENLACE			
MUERTE	SI	NO	CAUSA:
DÍAS DE ESTANCIA	TPQ:	PISO:	
SEGURIDAD DEL FARMACO			
EVENTOS ADVERSOS	SI	NO	CUAL:

#### **Anexo 4. Ficha técnica del ácido ascórbico.**

Ácido ascórbico AMSA

La presentación de ácido ascórbico con la que cuenta el hospital es de la marca AMSA y se trata de una solución inyectable, cada ampolla contiene ácido ascórbico 1 gramo y vehículo cbp 10 ml.

**Denominación genérica:** Ácido ascórbico.

**Forma farmacéutica y formulación:** Solución inyectable: cada ampolla contiene: ácido ascórbico 1 g. Vehículo cbp 10 ml.

**Indicaciones terapéuticas:** El ácido ascórbico está indicado en estados susceptibles de deficiencia de vitamina C, en caso de dieta restringida, crecimiento, senectud, estados infecciosos, convalecencia, fragilidad capilar aumentada, prevención del resfrío común; el ácido ascórbico también está indicado para prevenir el escorbuto. La deficiencia leve de ácido ascórbico puede presentar anomalías en los huesos, dientes, gingivitis, causar sangrado de las encías y dientes flojos. En caso de fiebre, enfermedades crónicas e infecciones como tuberculosis, tosferina, neumonía, difteria, sinusitis, fiebre reumática, etc., en donde los requerimientos de ácido ascórbico se ven aumentados. Asimismo, los niños prematuros o inmaduros necesitan cantidades más grandes de esta vitamina. También está indicado aumentar la dosis en el caso de trastornos vasculares, sanguíneos, quemaduras y retardo en la curación de fracturas y heridas.

**Farmacocinética y farmacodinamia:** El ácido ascórbico posee actividad antioxidante y se oxida de forma reversible a ácido dehidroascórbico. Esta propiedad de óxido-reducción proporciona el ambiente adecuado para que las reacciones biológicas *in vivo* se lleven a cabo en donde además participan otros reactivos.

**Contraindicaciones:** El ácido ascórbico está contraindicado en caso de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y en el caso de presentarse úlcera péptica.

**Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** Se desconoce si el ácido ascórbico puede causar daño fetal en caso de embarazo o si éste puede afectar la capacidad reproductora. En caso de embarazo, el ácido ascórbico sólo debe administrarse cuando sea indispensable. Se debe tener precaución al indicar ácido ascórbico a mujeres en etapa de lactancia.

**Reacciones secundarias y adversas:** Se pueden presentar náuseas, acidez, vómito, cólicos abdominales, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, insomnio y somnolencia. En contadas ocasiones, la vitamina C puede favorecer la litiasis renal y provocar gastritis. Se puede presentar dolor leve y transitorio en el sitio de la inyección intramuscular o subcutánea. La administración intravenosa demasiado rápida puede causar mareo o desmayo transitorio.

**Interacciones medicamentosas y de otro género:** Existen datos limitados, los que indican que el ácido ascórbico puede influir sobre la intensidad y duración de acción de la bihidroximarina. *Sulfonamidas:* la acidificación urinaria producida por la vitamina C puede facilitar la precipitación de cristales con la administración simultánea de sulfonamidas y sus metabolitos (cristaluria).

**Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:** La administración de más de 500 mg diarios de vitamina C en pacientes diabéticos puede ocasionar resultados erróneos en las pruebas de glucosa. No se debe ingerir vitamina C exógena en un período entre las 48-72 horas previas a

realizar pruebas basadas en aminas para la detección de sangre oculta en heces porque puede dar resultados falsos-negativos.

**Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** No se han reportado efectos sobre la carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad en relación con el ácido ascórbico.

**Dosis y vía de administración:** Adultos de 1 a 2 g diarios. Dosis máxima 6 g al día. Administrar por infusión intravenosa. En el tratamiento de quemaduras, las dosis se determinan según la extensión del tejido dañado; en caso de que las quemaduras sean graves, se recomiendan dosis diarias de 1 a 2 g. La dosis promedio de vitamina C para prevención en adultos es de 70 a 150 mg diarios por una semana o 10 días antes y después de una intervención quirúrgica en donde se utiliza para acelerar la cicatrización de las heridas aunque se han recomendado cantidades más grandes. Los niños prematuros requieren de 75 a 100 mg/día, el requerimiento diario de ácido ascórbico para prevención en lactantes es de 30 mg. La dosis curativa usualmente recomendada para lactantes es de 100 a 300 mg diarios. Los pacientes con diabetes, o con propensión a cálculos renales recurrentes, los que van a ser sometidos a exámenes de sangre oculta en heces, los que tienen dietas restringidas de sodio o en tratamiento con anticoagulantes, no deberán tomar dosis excesivas de vitamina C durante períodos largos. La ingestión de dosis altas de vitamina C por un período prolongado puede tener como consecuencia aumento en el metabolismo de la vitamina. La suspensión de la administración puede precipitar escorbuto. Un efecto similar puede ocurrir en recién nacidos de madres bajo tratamiento con dosis elevadas.

**Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:** Se han presentado algunas reacciones asociadas al aparato digestivo acompañadas de diarrea, la cual cede rápidamente al suspender o disminuir la dosis.

**Presentación(es):** Caja con 6 ampolletas de 10 ml.

**Recomendaciones sobre almacenamiento:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C, protéjase de la luz dentro de su empaque.

**Leyendas de protección:** No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.  
\*Aprobó biodisponibilidad y bioequivalencia.

**Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: **Antibióticos de México S.A. de C.V.**

**Número de registro del medicamento:** 001V2005SSA.

**Clave de IPPA:** AVAR-04361000046/R2005.

**Anexo 5. Complemento de acuerdo con la guía de farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos . (COFEPRIS)**

**IDENTIFICACIÓN, TRATAMIENTO Y REPORTE DE POSIBLES REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS AL MEDICAMENTO**

De acuerdo a la guía de farmacovigilancia para la elaboración del reporte periódico de seguridad de la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) se incluyen en este apartado las siguientes definiciones:

Estudio clínico: a cualquier investigación que se lleva a cabo en seres humanos y que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento en investigación. Para los propósitos de esta Norma, se dividen en dos tipos: a) estudios de intervención (también conocidos como ensayos clínicos) y b) estudios de no intervención (estudios observacionales). Incluye los estudios fase I, II, III y IV, a que se refiere el artículo 66, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Farmacovigilancia: a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.

Estudio de Farmacovigilancia (cuyo objetivo es la seguridad): a cualquier estudio clínico relacionado con un medicamento o vacuna autorizada que busca identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo de seguridad, el cual posibilita confirmar el perfil de seguridad del medicamento o vacuna, proponer medidas efectivas y medir su efectividad para la minimización de riesgos. Estos estudios podrán tener un diseño de estudio de tipo intervencional o no intervencional.

Responsable de Farmacovigilancia: al profesional de la salud capacitado en Farmacovigilancia, encargado de coordinar e implementar las actividades en materia de Farmacovigilancia, quien será el único interlocutor válido en esta materia ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).

Unidad de Farmacovigilancia (UFV): a la entidad dedicada a la implementación y desarrollo de actividades de Farmacovigilancia.

Medicamento: a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrientes, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera

individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios. Como se establece en el artículo 221, fracción I, de la Ley General de Salud.

Perfil de seguridad: al resultado de la evaluación del balance beneficio/riesgo del medicamento o vacuna, que se plasma en un documento.

Evento adverso (EA): a cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

Reacción adversa a un medicamento (RAM): a la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.

Sospecha de reacción adversa a medicamento (SRAM): a cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos.

Reacción adversa inesperada: a una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la información para prescribir del producto, ni en la documentación presentada para su registro sanitario.

Riesgo identificado: al suceso médico no deseado, para el cual existen pruebas suficientes de una asociación con el medicamento o vacuna de interés.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente y al anexo 4 donde se explican ampliamente las características del medicamento, se realizará una correcta identificación, tratamiento y reporte a las instancias correspondientes de las posibles reacciones adversas asociadas al ácido ascórbico. Este reporte se realizará en caso de presentarse el evento adverso y se informará semestralmente que estas no se han presentado.