



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO 'DR. EDUARDO LICEAGA'**

**CIENCIAS MÉDICAS**

Empleo de bumetanida y clortalidona en la sobrecarga de volumen de  
pacientes con enfermedad renal crónica avanzada

**T E S I S**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

**PRESENTA:**

**FABIO SOLIS JIMÉNEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. RAFAEL VALDEZ ORTIZ  
JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**



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.

## AGRADECIMIENTOS

A ti madre, fuente de infinita devoción, por acompañar siempre mis pasos con tu amor impecable, por haberme entregado mucho más de lo que tienes, por haber sido luz donde solo había sombras, por haberme dado la vida tantas veces, porque de tus modos aprendí que la empatía es la mejor prescripción para mis pacientes y que la grandeza no se alcanza sin humildad.

A ti padre, porque nunca me pusiste fácil nada que valiera la pena, porque me enseñaste que un hombre vale por lo que sabe y no por lo que tiene, porque me instauraste como dogma esta hambre insaciable de trascendencia, por poner en mis manos de niño la responsabilidad de un adulto y demostrarme así de que soy capaz, por obligarme hacerle caso a mi madre, por ser mi ejemplo de vida.

A mi abue, por tanta y tanta paciencia que tuviste conmigo y todos tus nietos, por haber tenido siempre una respuesta a todas mis dudas, por todo el cariño inmenso que desbordabas apenas pisaba tu casa, por descubrir mi curiosidad y mostrarme como saciarla, por construir los cimientos de esta familia que tanto quiero, por enseñarme el camino hacia Dios, por ejemplificar lo que de verdad significa vivir para los demás, por la sonrisa refleja que emana del alma cuando la memoria evoca tu recuerdo, por haberte mudado permanentemente a nuestros corazones donde siempre vivirás.

A mis tutores, por haber creído en mí incluso más de lo que yo mismo lo hacía. Por sembrarme la confianza necesaria para alcanzar mis metas. Por ser un ejemplo a seguir e inspirarme cada día a ser, no solo mejor profesionalista, sino también mejor ser humano.

## CONTENIDO

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>9</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>11</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>12</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>12</b>
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>13</b>
<b>TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>13</b>
<b>POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	<b>13</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN</b>	<b>13</b>
<b>DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS</b>	<b>16</b>
<b>PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS</b>	<b>24</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD</b>	<b>30</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>31</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>43</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>52</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>60</b>

## I. INTRODUCCIÓN

En México, la enfermedad renal crónica (ERC) se considera un problema de salud pública debido a su marcado incremento en prevalencia e incidencia que actualmente supera ampliamente las estimaciones realizadas en años previos. (1)

Una de las principales características de la ERC es la sobrecarga de volumen, la cual se acentúa conforme avanza la enfermedad y confiere múltiples complicaciones que impactan directamente en la morbi-mortalidad de los pacientes que la padecen. (2)

El tratamiento de elección para el control de la sobrecarga de volumen, líquido extracelular (LEC) y la hipertensión arterial sistémica (HAS) en la ERC, es el uso de diuréticos, siendo los diuréticos de asa -particularmente la furosemida- considerados como de primera opción terapéutica. (3) Sin embargo, se ha observado que el uso prolongado de diuréticos de asa disminuye su eficacia fenómeno conocido como resistencia a diuréticos. Esto limita las opciones de tratamiento del médico. En la práctica clínica habitualmente se opta por utilizar otro diurético -con el mismo mecanismo de acción-, pero de mayor potencia farmacológica como es la bumetanida, o bien, buscar otro diurético con diferente mecanismo de acción. (4)

Las tiazidas son fármacos que durante años han probado ser seguros y eficaces como diuréticos y antihipertensivos, lo que los postula como una opción viable de tratamiento en estos pacientes. Desafortunadamente en esta población, la evidencia respecto a su eficacia y seguridad es poca y controversial, ya que la

mayoría de estudios son observacionales y no cuentan con un poder estadístico suficiente para recomendar el uso de tiazidas en enfermedad renal crónica avanzada. (5)

#### **i. TRATAMIENTO CONSERVADOR EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

A pesar de que la terapia sustitutiva de la función renal es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 de la clasificación KDIGO (ERC-5), aproximadamente el 15% de ellos prefieren no someterse a diálisis y permanecer en tratamiento conservador con el fin de disminuir los síntomas y preservar la calidad de vida. (6) (7) Recientemente se ha cuestionado la tendencia de recomendar el tratamiento sustitutivo a todos los pacientes con ERC-5 debido a que toda la evidencia se enfoca exclusivamente en la mejoría de la supervivencia, dejando de lado la calidad de vida y las decisiones basadas en las preferencias del paciente. (8) (9) Existen estudios en los cuales se demuestra que a pesar que los pacientes con ERC que eligen el tratamiento dialítico viven más, los que prefieren el tratamiento conservador tienen menor índice de visitas al hospital, admisión, días de estancia intrahospitalaria y por lo tanto, mejor calidad de vida y menor costo de tratamiento. (10) Lamentablemente, hasta un tercio de los pacientes en tratamiento conservador presenta síntomas incapacitantes, los cuales en su mayoría suelen ser secundarios a la sobrecarga de volumen. (11)

## ii. IMPACTO DE LA SOBRECARGA DE VOLUMEN EN LA ERC

Las pacientes con ERC que padecen sobrecarga de volumen tienen un riesgo incrementado de mortalidad por todas las causas en comparación con aquellos pacientes con ERC que no la padecen. (12) Esto debido a que los pacientes con sobrecarga de volumen desarrollan daño endotelial, hipertrofia ventricular, hipertensión de difícil control, lo que se traduce en un alto riesgo cardiovascular. (13) (14) (15) Se ha demostrado también que el tratamiento enfocado a disminuir la sobrecarga de volumen, impacta directamente disminuyendo las complicaciones asociadas y mejorando la calidad de vida del paciente con ERC. (16)

## iii. RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS

Uno de los mayores limitantes con el tratamiento de la sobrecarga de volumen en la ERC es la resistencia a los diuréticos (17). La resistencia a diuréticos se define como la incapacidad para conseguir la reducción de edema deseada cuando se utilizan dosis efectivas de los fármacos. (17) Existen múltiples mecanismos que explican el desarrollo de dicha resistencia, la mayoría de ellos implican alteraciones que modifican la farmacocinética de los diuréticos y que se resuelven temporalmente incrementando la dosis por encima de aquellas recomendadas en pacientes que no padecen ERC. (18) Otro mecanismo descrito asociado con la resistencia es el desarrollo de cambios adaptativos en la nefrona distal, desencadenado por el uso crónico de diuréticos de asa. (19) En condiciones normales hasta el 25% del sodio filtrado se reabsorbe en la porción gruesa ascendente del asa de Henle (sitio de acción de los diuréticos de asa) y un 5-10% en el túbulo contorneado distal (sitio de acción de los diuréticos tiazídicos). (20)

Sin embargo, en pacientes que utilizan diuréticos de asa de forma crónica, cantidades inusuales de sodio alcanzan el túbulo contorneado distal, ocasionando la hiperplasia de las células epiteliales y en consecuencia una mayor reabsorción de sodio a este nivel, lo cual disminuye el efecto terapéutico de los diuréticos de asa. (21)

#### **iv. ESTUDIOS SOBRE TIAZIDAS Y ERC**

En la década de los 90's se realizaron los primeros estudios clínicos sobre el uso de diuréticos tiazídicos, de asa y su combinación. El primero de ellos en el año de 1994, analizó a 10 pacientes con tasa de filtrado glomerular (TFG)  $<15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> y demostró que al administrar un diurético tiazídico ó uno de asa, aumenta la excreción de sodio, pero al administrarlos juntos, este efecto incrementaba. (22) Al año siguiente se realizó otro estudio en pacientes con TFG promedio de 39 mL/min/1.73m<sup>2</sup> el cual mostró resultado similares. (23) Fue hasta el año del 2005 cuando se realizó el primer ensayo clínico. En dicho estudio se aleatorizaron a 7 pacientes para recibir 60 mg al día de furosemida o 25 mg de hidroclorotiazida al día durante un periodo de 30 días. Como se resultado se encontró que el uso individual de hidroclorotiazida incrementó de forma significativa la natriuresis y disminuyó en 15 mmHg la presión arterial, sin encontrar un beneficio con el uso combinado de furosemida e hidroclorotiazida en la presión arterial y natriuresis. (24) En el 2012, el mismo equipo de trabajo encabezado por el doctor Dussol, realizó el mismo estudio pero con una muestra de 23 pacientes los cuales fueron seguidos durante 3 meses reportando



resultados que contradecían el ensayo previo, puesto que en este último sí apreciaron beneficio con el uso combinado de diuréticos. (25)

En el año 2014 se comenzaron a hacer estudios con clortalidona, una molécula que recibe el nombre de tiazida-like debido a que a pesar de que no cuenta con las características químicas de esta familia, realiza el mismo mecanismo de acción. (26) El primero fue un estudio piloto, donde se reclutaron a 14 pacientes con TFG entre 20 – 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> con hipertensión descontrolada y se les administró una dosis media de clortalidona de 50 mg y se les siguió durante 12 semanas, donde se encontró que estos pacientes, disminuyeron 10.5 mmHg en la presión arterial, además de una pérdida de volumen 1.5 litros y una pérdida de peso de 1.2 kg. (27) Un año después, se realizó otro estudio en donde se reclutaron a 60 pacientes con una TFG <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> con hipertensión descontrolada a los que se les administró una dosis de 25 mg de clortalidona al día durante 8 semanas. Al final del seguimiento, se encontró un descenso de la tensión arterial sistólica de 19 mmHg y una reducción de peso de 0.88 kg. (28) Regularmente el manejo de la sobrecarga de volumen en pacientes con ERC avanzada suele ser el inicio de la terapia sustitutiva (2). Sin embargo, existe un grupo de pacientes quienes no aceptan ingresar a terapia sustitutiva y otros quienes aún no definen su ingreso, dejando como opción el tratamiento médico conservador no dialítico (6). Para ellos el manejo de la sobrecarga de volumen con diuréticos de asa se ve limitado por la resistencia farmacológica y la falta de evidencia científica a favor del potencial doble bloqueo farmacológico con un diurético de asa y un diurético tipo tiazida.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conforme disminuye la tasa de filtrado glomerular en la ERC, se incrementa la sobrecarga de volumen y en estadios avanzados es causa frecuente de dificultad respiratoria, hipertensión arterial de difícil control, fuga de líquidos a tercer espacio y falla cardíaca, lo que disminuye considerablemente la sobrevida y deteriora la calidad de vida. En la actualidad el tratamiento de elección de la sobrecarga de volumen en pacientes con ERC avanzada es el inicio de terapia sustitutiva, sin embargo para los pacientes en quienes no aceptan ingresar a terapia sustitutiva o aun no la han iniciado, el tratamiento de la sobrecarga de volumen, se limita a la prescripción de diuréticos de asa, que, si bien son fármacos útiles en etapas iniciales, conforme avanza la enfermedad y con su uso constante, su eficacia disminuye y los pacientes presentan efectos deletéreos asociados con la sobrecarga de volumen.

### III. JUSTIFICACIÓN

Los diuréticos tiazídicos, cuyo mecanismo de acción permite bloquear la reabsorción de sodio justo en la porción de la nefrona donde se ve anulado el efecto de los diuréticos de asa, podrían ser una opción viable para el tratamiento de la sobrecarga de volumen en estos pacientes. Desafortunadamente, los estudios hasta ahora realizados tienen limitaciones metodológicas con datos que muestran un potencial beneficio, pero con limitaciones para recomendar su uso en esta población, por tal motivo consideramos necesario realizar un ensayo clínico controlado con el objetivo de conocer la eficacia y seguridad de la administración conjunta de un diurético de asa y uno tipo tiazida en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.

#### **IV. HIPOTÉISIS**

Si, la combinación de clortalidona y bumetanida como tratamiento para la sobrecarga de volumen en pacientes con ERC avanzada es más eficaz que el empleo de bumetanida aislada, entonces, los pacientes con ERC y sobrecarga de volumen que reciban tratamiento por cuatro semanas con clortalidona y bumetanida, presentarán una disminución del porcentaje de agua corporal total > 10% en comparación con aquellos que solo reciban bumetanida y placebo.

## **V. OBJETIVOS**

### **i. GENERAL**

Evaluar el efecto de bumetanida versus bumetanida mas clortalidona en la reducción de la sobrecarga de volumen en pacientes con ERC avanzada.

### **ii. ESPECIFICOS**

1. Evaluar el efecto de la intervención farmacológica en las cifras de presión arterial sistémica (sistólica, diastólica y media).
2. Describir las características clínicas y bioquímicas basales de la población, a la semana y al final del mismo.
3. Comparar las variables clínicas y bioquímicas, de seguimiento y al final del estudio, de acuerdo al tipo de tratamiento asignado.
4. Evaluar el cambio de la sobrecarga de volumen con la intervención mediante vectores de bioimpedanciometría
5. Conocer el comportamiento del péptido natriurético cerebral (BNP) con las intervenciones.
6. Evaluar la aparición de efectos adversos con el tratamiento implementado.

## **VI. METODOLOGÍA**

### **I. TIPO DE DISEÑO DE ESTUDIO**

Se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo.

### **II. POBLACIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA**

Se realizó un análisis de potencia estadística para la estimación del tamaño de la muestra, basado en datos del estudio titulado “Parallel-group 8-week study on chlorthalidone effects in hypertensives with low kidney function” publicado en la revista Hypertension en el 2014 (n=60). El tamaño del efecto del estudio fue de 0.5 considerado como mediano usando los criterios de Cohen (1988). Con un alfa = 0.05 y potencia = 0.80, el tamaño de la muestra proyectada necesaria con este tamaño del efecto fue calculada en GPower 3.1.9.2 considerando una prueba de ANOVA de muestras repetidas entre factores, resultando en n= 32 para esta simple comparación entre los grupos. Por lo tanto, nuestra propuesta de tamaño de muestra de 32 + 8 será más que suficiente para el objetivo principal de este estudio y también debe permitir una deserción esperada y cumplir con nuestros objetivos adicionales de controlar posibles factores mediadores / moderadores / análisis de subgrupos.

### **III. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **a. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- i. Pacientes mayores de 18 años de edad.
- ii. Tasa de filtrado glomerular <30 ml/min por CKD-EPI.
- iii. Uresis residual de al menos 100ml al día.

- iv. Sin tratamiento sustitutivo de la función renal previo (diálisis peritoneal o hemodiálisis).
- v. Pacientes que después de explicarles detalladamente los beneficios del tratamiento sustitutivo de la función renal, no deseen someterse al mismo.
- vi. Tratamiento actual con un diurético de asa por al menos un mes previo al contacto.
- vii. Que firmen consentimiento informado y acepten participar en el estudio.

**b. CRITERIOS DE EXCLUSION**

- i. Pacientes con infección sospechada o documentada
- ii. Alergia a las sulfas
- iii. Diagnóstico establecido de insuficiencia cardíaca de fracción de eyección reducida (menos del 40 %).
- iv. Trastornos cognitivos
- v. Otras comorbilidades que comprometan el flujo renal (neoplasia maligna, insuficiencia hepática e insuficiencia respiratoria.)
- vi. Pacientes embarazadas

**c. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- i. Pacientes que no acudan a consulta de seguimiento
- ii. Pacientes que durante el seguimiento soliciten iniciar terapia de sustitución renal

- iii. Pacientes que durante el seguimiento hayan iniciado diálisis o hemodiálisis por urgencia dialítica



#### IV. DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE.	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Se establecerá su medición en años con base en los años cumplidos al momento del inicio de selección de pacientes.	Cuantitativa discreta.	Años.	Se considerará número de años.  Media $\pm$ ds
Género.	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes.	Se establecerá en base a la exploración física.	Cualitativa, dicotómica.	Hombre, mujer.	Frecuencia absoluta y relativa de la población en 2 categorías género (hombre y mujer).
Presión Arteria	Es la presión que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias a medida que el corazón bombea sangre a su cuerpo	Se establecerá con base en la toma con esfigomanometro. Se considerara hipertenso aquel cuyos valores sean superiores a 140/90	Cuantitativa continua	mmHg	Media $\pm$ ds

Edema de miembros pélvicos	Acumulación de líquidos a nivel subcutáneo intersticial	Se establecerá según clínica de paciente  Grado I: mínimo  Grado II: 15 segundos  Grado III: 1 minuto  Grado IV: 2 a 5 minutos	Cualitativa ordinal	Clínica en base a Godette	Grado I: mínimo  Grado II: 15 segundos  Grado III: 1 minuto  Grado IV: 2 a 5 minutos
Creatinina sérica	La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, que es un nutriente útil para los músculos. La medición de la creatinina es el modo más simple de monitorizar la función de los riñones.	Se tomará en su primera consulta, luego a la semana y al finalizar el estudio.	Cuantitativa continua.	mg/dl.	Media ± ds
Urea sérica	Es el resultado final del metabolismo de las proteínas. Se forma en el hígado a partir de la	Se tomará en su primera consulta, luego a la semana y al finalizar el estudio.	Cuantitativa continua.	mg/dl.	Media ± ds

	destrucción de las proteínas.				
Sodio sérico	Es el ión positivo que se encuentra principalmente, fuera de las células, en los fluidos extracelulares del cuerpo humano. Tiene una función muy determinante en la osmolaridad.	Se tomará en su primera consulta, luego a la semana y al finalizar el estudio.	Cuantitativa continua.	meq/l	Media ± ds
Cloro sérico	Es el anión más abundante en el líquido extracelular. Tiene la capacidad de entrar y salir de las células junto con el sodio y el potasio o combinado con otros cationes mayores como el calcio. Su carga negativa le permite asociarse habitualmente al sodio y que así sea el co-responsable de mantener la osmolalidad sérica y el	Se tomará en su primera consulta, luego a la semana y al finalizar el estudio.	Cuantitativa continua.	meq/l	Media ± ds

	balance hídrico.				
Potasio sérico	Es el ion positivo que se encuentra principalmente dentro de las células del cuerpo humano. La concentración en las células es 30 veces superior al espacio extracelular y sirve para mantener la carga eléctrica de la membrana celular.	Se tomará en su primera consulta, luego a la semana y al finalizar el estudio.	Cuantitativa continua.	meq/l	Media ± ds
Ácido úrico	Es un químico que se crea cuando el cuerpo descompone las purinas. La mayor parte se disuelve en la sangre y viaja a los riñones. Desde ahí sale a través de la orina	Se tomará en su primera consulta, luego a la semana y al finalizar el estudio.	Cuantitativa continua.	mg/dl	Media ± ds
Albúmina	La albúmina es una proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo	Se realizara al momento de inicio del estudio y al finalizar el seguimiento.	Cuantitativa, continua.	g/L.	Media ± ds

	la principal proteína de la sangre, una de las más abundantes en el ser				
Tasa de filtrado glomerular.	Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman: este índice es para medir la función renal.	Se recabaran del expediente clínico las mediciones realizadas al momento del diagnóstico y al finalizar el seguimiento	Cuantitativa, continua	ml/min/1.73	Media ± ds
Fracción de excreción de sodio	Representa la relación entre las fracciones de sodio excretada y filtrada por los riñones	Se obtendrá por medio de la medición de electrolitos en suero y orina, mediante la siguiente formula  $FE_{Na} = \frac{\text{sodio}_{\text{orina}}}{\text{sodio}_{\text{plasma}}} / \frac{\text{creatinina}_{\text{orina}}}{\text{creatinina}_{\text{plasma}}} \times 100$	Cuantitativa, continua	%	Media ± ds
Peso	La masa o cantidad de peso de un individuo. Se expresa en unidades de libras o kilogramos	Peso en Kilogramos del paciente. La medición se realizará sin zapatos ni prendas pesadas, y de preferencia por lo menos dos horas después de consumir alimentos.	Cuantitativa continua	Kilogramos	Media ± ds

Talla	La distancia perpendicular entre los planos transversales del punto del Vertex y el inferior de los pies.	Se medirá con el sujeto de pie, con los talones, glúteos y la parte superior de la espalda en contacto con la escala, con la cabeza en plano de frankfort.	Cuantitativa continua	Centímetros	Media ± ds
Índice de masa corporal (IMC kg/m <sup>2</sup> )	Describe el peso relativo para la estatura y está correlacionado de modo significativo con el contenido total de grasa del individuo.	Se obtendrá a través de la medición del peso y la talla con la siguiente fórmula:  IMC (kg/m <sup>2</sup> ): peso en kilogramos/talla en m <sup>2</sup>	Cuantitativa continua	kg/m <sup>2</sup>	Media ± ds
Uresis	Se define como la cantidad de orina producida en un tiempo determinado	Se obtendrá a partir de la recolección diaria de orina por parte del paciente de forma ambulatoria.	Cuantitativa continua	Mililitros	Media ± ds
Agua corporal Total	Oposición de un fluido a una corriente alterna, en este caso a través de las soluciones intra y extracelulares. Es inversamente proporcional	Se analizarán las propiedades eléctricas del cuerpo a mono frecuencia (50 kHz) y se tomará el valor de resistencia que arroje el equipo RJL	Cuantitativa continua	Mililitros	Media ± ds

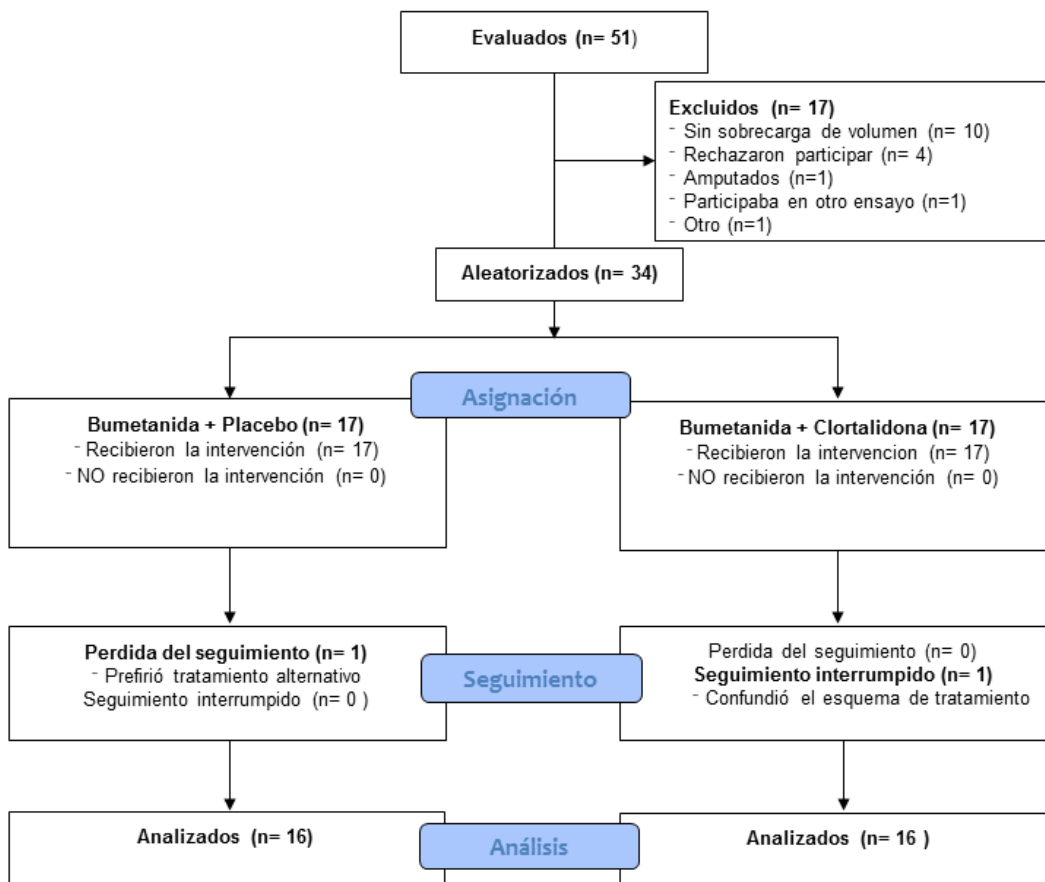
	al contenido de líquidos y electrolitos del cuerpo humano.				
Agua Extracelular	Oposición de un fluido a una corriente alterna, en este caso a través de las soluciones intra y extracelulares. Es inversamente proporcional al contenido de líquidos y electrolitos del cuerpo humano.	Se analizarán las propiedades eléctricas del cuerpo a mono frecuencia (50 kHz) y se tomará el valor de resistencia que arroje el equipo RJL	Cuantitativa continua	Mililitros	Media ± ds
Relación Agua Extracelular/ Agua corporal Total	Porcentaje que representa el agua extracelular dentro del agua corporal total	Se analizarán las propiedades eléctricas del cuerpo a mono frecuencia (50 kHz) y se tomará el valor de resistencia que arroje el equipo RJL	Cuantitativa continua	Porcentaje	Media ± ds
Reactancia	Fuerza que se opone al paso de una corriente a causa de un conductor, dado también en este vaso	Se analizarán las propiedades eléctricas del cuerpo a mono frecuencia (50 kHz) y se tomará el valor de reactancia que arroje el	Cuantitativa continua	Ohms	Media ± ds

	por la polaridad de las membranas celulares. Mide la conductividad de las membranas celulares	equipo RJL			
Ángulo de fase	Arco tangente entre la resistencia y la reactancia en un circuito en serie o paralelo	Se analizarán las propiedades eléctricas del cuerpo a mono frecuencia (50 kHz) y se tomará el valor de ángulo de fase que arroje el equipo RJL	Cuantitativa continua	Ohms	Media $\pm$ ds



## V. PROCEDIMIENTO

Durante el periodo comprendido entre junio y agosto del año 2019 se seleccionaron pacientes de la consulta externa de nefrología del Hospital General de México quienes tuvieran TFG menor a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> estimada por CKD-EPI y se les ofreció realizarse una bioimpedanciometría, donde a aquellos pacientes que se encontraban con criterios de sobrecarga de volumen, se les ofrecía participar en el estudio.



Una vez que aceptaron participar en el estudio, se firmó el consentimiento y mediante un proceso de aleatorización realizado mediante un programa en línea (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1.cfm>) se les asignó un grupo. Este grupo era conocido como A o B, sin que el investigador o el paciente supieran cual era el de la intervención y cual el grupo control. Posteriormente se les otorgó una cita con el fin de obtener las mediciones iniciales.

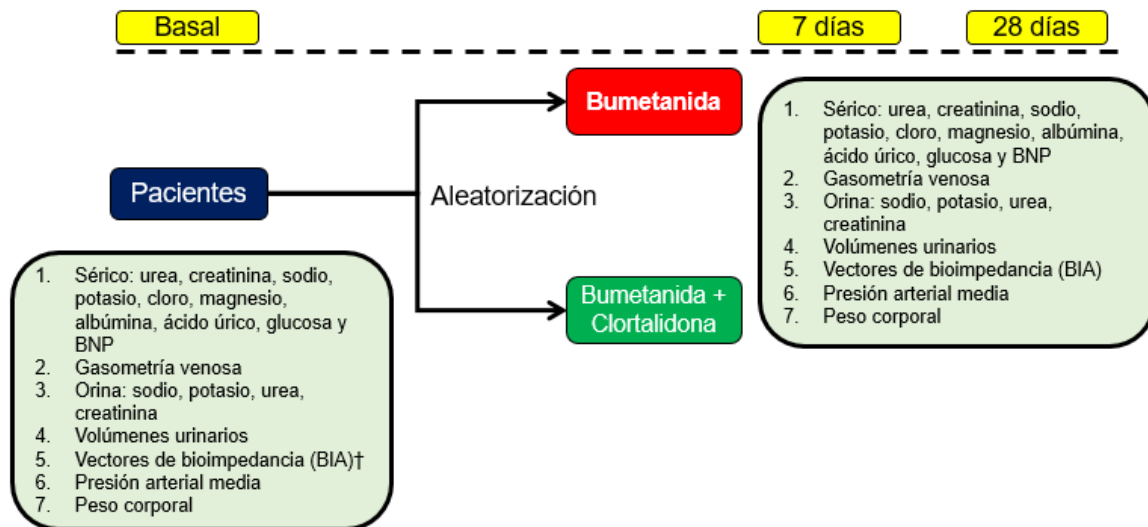
**Cita 1 (día 1):** Los pacientes que fueron citados a las 8:00 a.m. con ayuno de 8 horas y con recolección de orina de 24 horas, al servicio de nefrología donde se les realizó un breve cuestionario (**ANEXO 1**) con el fin de obtener los datos demográficos y antecedentes personales de importancia para el ensayo. Se realizaron mediciones antropométricas, (peso, talla IMC) y se realizó medición de presión arterial tras solicitarle al paciente permanecer en sedestación y en un ambiente tranquilo durante 15 minutos, y sin haber consumido alguna sustancia que modifique la toma de presión. Se tomaron mediciones de ambos brazos y se registró el promedio de ambas.

Posteriormente se les realizó nuevamente un estudio de bioimpedanciometría, para lo cual se les solicitaba a los pacientes que se despojaron de cualquier objeto de metal. Por último, se les otorgaba el medicamento correspondiente para la primera semana de seguimiento, en empaques cerrados y etiquetados para el grupo asignado. Ese mismo día, se les otorgó una consulta de nutrición donde se les extendieron recomendaciones nutricionales sobre el consume de sodio y agua. Finalmente se explicaban por probables efectos secundarios y datos de alarma

con los cuales podrían acudir con cita abierta al servicio de urgencias, se programaba una nueva cita dentro de un periodo de 7 días y se les solicitaba acudieran a laboratorio central donde personal capacitado se encargaba de realizar la toma de muestras y procesamiento de las mismas.

**Cita 2 (día 7):** Se realizó el mismo procedimiento y mediciones, se otorgó el medicamento correspondiente para el resto de seguimiento. Se otorgó una nueva cita dentro de un periodo de tiempo de 3 semanas.

**Cita 3 (día 28):** Se realizó el mismo procedimiento y se tomaron las mediciones finales.



† Agua corporal total; porcentaje de agua extracelular; resistencia; reactancia; ángulo de fase

### **a. ESQUEMA DOBLE CIEGO**

Tanto la aleatorización, como el control del consumo de las cápsulas fue controlado por un investigador, ajeno a la recaudación de datos y procesamiento de muestras. Este investigador se encargó de asignar a cada individuo al grupo correspondiente de tratamiento.

Este investigador elaboró la conformación de los medicamentos, asegurando que la presentación fuera indistinguible entre ambos grupos. Los empaques fueron etiquetados como grupo A y grupo B. Por tanto, los investigadores responsables del proyecto no conocieron durante la intervención que individuo pertenece al grupo de intervención o grupo control.

### **DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA DE RECOLECCIÓN Y DE PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS**

A los pacientes incluidos dentro del estudio se les solicitó para cada una de las mediciones (día 1, día 7 y día 28) recolección de muestra de orina en 24 horas donde se realizó análisis de proteínas en 24 horas, así como medición de urea, creatinina y electrolitos en orina. Una vez que los pacientes estaban en laboratorio se les tomaron muestras de sangre (15ml) para análisis de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, albumina, electrolitos séricos, biometría hemática y BNP.

### **b. LUGAR DE TRABAJO**

El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo en la consulta externa del servicio de nefrología. Las citas del ensayo se llevaron a cabo en la sección de investigación

en nefrología y nutrición, localizada en el interior del servicio de nefrología. La toma y procesamiento de muestras se realizaron en el laboratorio central. Todo dentro de las instalaciones del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”.

### **c. INTERVENCIONES**

Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos (control e intervención), los cuales estuvieron cegados para el paciente y el investigador durante todo el estudio y consistían en lo siguiente:

1. Control: Bumetanida más placebo

2. Intervención: Bumetanida más Clortalidona

La dosis inicial de bumetanida fue de 3 miligramos, los cuales se administraban de la siguiente manera: 2 miligramos a las 10:00 a.m. y 1 miligramo a las 4 p.m.

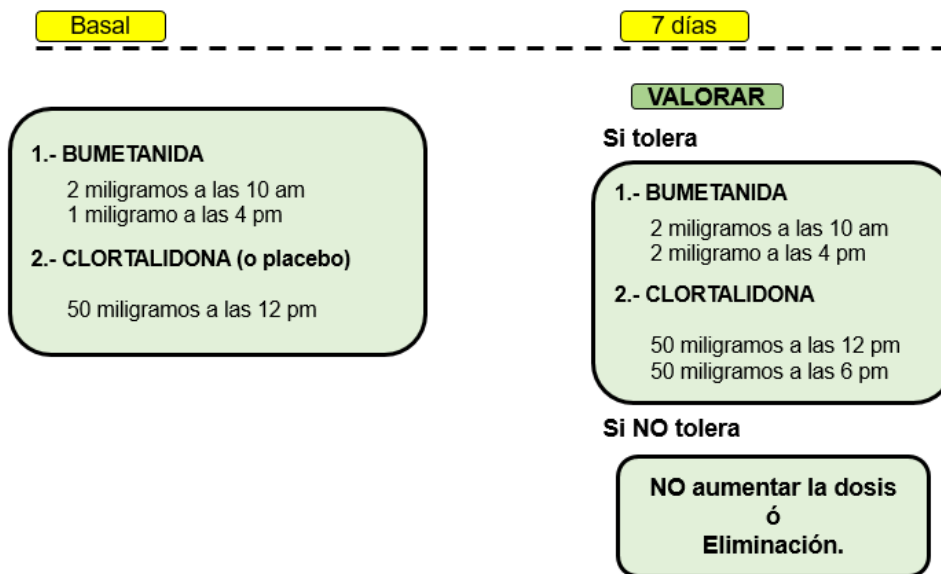
La dosis inicial de Clortalidona fue de 50 miligramos, la cual se administraba de la siguiente manera: 50 miligramos a las 12 p.m.

A la semana de seguimiento si los pacientes no presentaban ningún efecto adverso se escalaba la dosis del medicamento, quedando de la siguiente forma:

Bumetanida 4 miligramos, los cuales se administraban de la siguiente manera: 2 miligramos a las 10:00 a.m. y 2 miligramos a las 4 p.m.

Clortalidona 100 miligramos, los cuales se administraban de la siguiente manera: 50 miligramos a las 12 p.m. y 50 miligramos a las 6 p.m.

Las dosis no administradas de clortalidona al grupo control, fueron sustituidas por capsulas de placebo, idénticas (a la vista y al tacto) a las capsulas de clortalidona. El placebo consistió en almidón de maíz (polvo).



#### d. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó la captura de datos en Excel, la cual fue revisada y validada por un tercero para descartar errores en la captura. Posteriormente la información fue exportada al programa estadístico SPSS.

Se realizó estadística paramétrica y no paramétrica dependiendo de la distribución de variables. Se aplicó promedio y desviación estándar para variables continuas, con prueba de t de Student, ANOVA de medidas repetidas y prueba de X2 para variables nominales, considerando un valor de  $p < 0.05$ , con IC 95% como significancia estadística.

#### **e. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.**

El estudio se consideró de riesgo mayor al mínimo para el paciente, ya que se sometió a toma de muestras de sangre; se le explicó ampliamente a cada paciente que los efectos adversos que podría presentar de incluirse al estudio eran: hipokalemia, hiperuricemia, aumento de azoados, deterioro de la función renal, hipotensión, mareo, vomito, incluso requerimiento de diálisis de urgencia.

Todos los pacientes que ingresen deberán firmar un consentimiento informado donde se les describirá el objetivo del estudio y en que consiste su participación.

El protocolo fue aprobado por el comité de investigación y el comité de ética en investigación en el mes de marzo del 2019 y otorgaron el número de aprobación: **DI/19/105-B/03/018**. El protocolo se subió a la plataforma de clinical trials ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) donde se obtuvo el número de registro: **NCT03923933**.

## VII. RESULTADOS

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

La tabla 1 resumen las características basales de la población. Con una edad promedio de la población fue de  $57.2 \pm 9.34$  años, de los cuales 22 eran mujeres (68.8%), siendo la nefropatía diabética la principal etiología de ERC (68.8%) y la principal comorbilidad al momento de ingreso al estudio fue hipertensión en todos los pacientes. Con un tiempo conocido de diagnóstico de ERC de 24 meses (rango 3-120), los pacientes tenían una mediana de uso de diurético de 12 meses (rango 2-60); siendo la furosemida el principal diurético de asa utilizado (93.8%). Con una mediana de tasa de filtrado glomerular de  $16.7 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (rango 2.2 – 29); diecisiete pacientes (53.1%) se encontraron en estadio 4 y 15 (46.9%) en estadio 5 de la clasificación KDIGO. El análisis de vectores no reveló diferencias iniciales en el agua corporal total, agua extracelular y cociente AEC/ACT. Así mismo tampoco se observaron diferencias significativas en los parámetros bioquímicos entre grupos.

### a. Impacto de la terapia DUAL en sobrecarga de volumen e hipertensión arterial sistémica

Con respecto al agua corporal total (ACT), esta disminuyó en la primera semana  $0.5 \pm 2.38$  litros en el grupo control y  $2.56 \pm 1.96$  litros en el grupo de intervención ( $p=0.016$ ), en tanto, al final del seguimiento el grupo control registró una disminución  $0.075 \pm 1.78$  litros de ACT, mientras que, el grupo de intervención tuvo una disminución de  $4.36 \pm 3.29$  litros ( $p<0.001$ ) (**Figura 1A**). Con respecto al agua

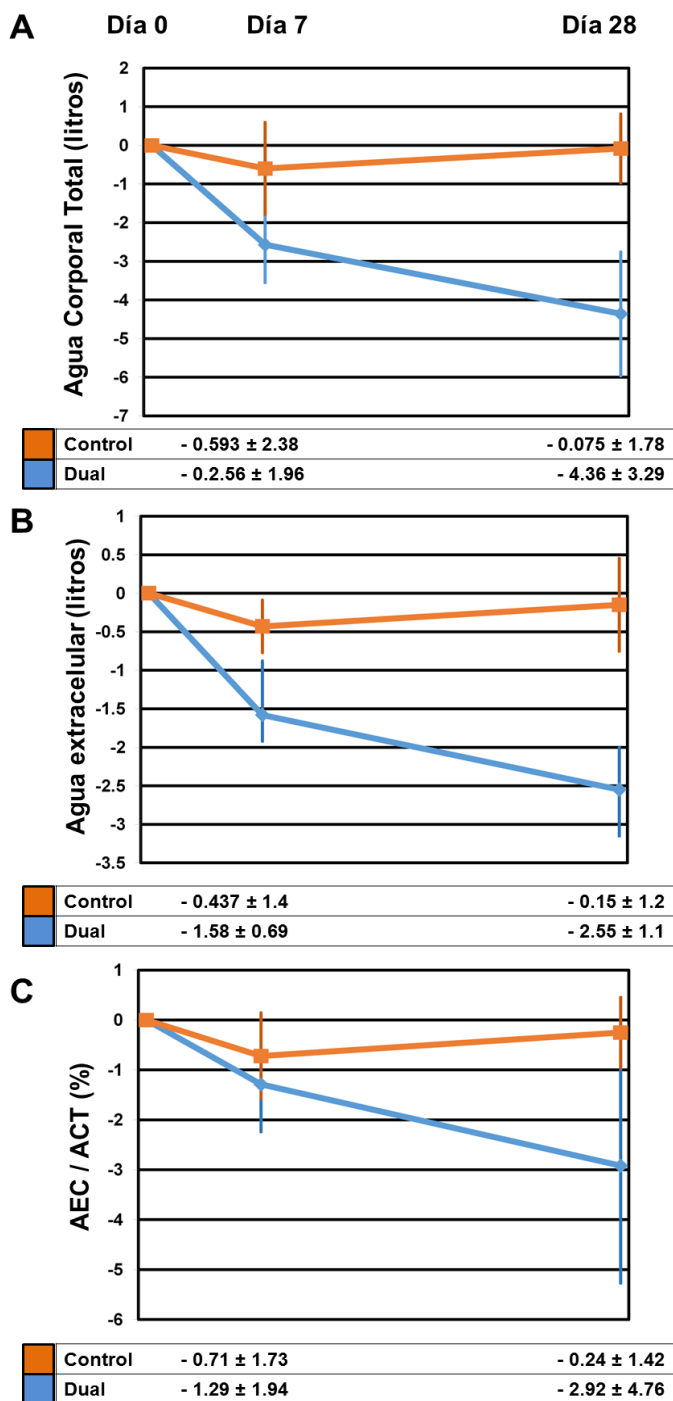


extracelular (AEC), en la primera semana el grupo control disminuyó  $0.437 \pm 1.4$  litros y el grupo de intervención  $1.58 \pm 0.69$  litros ( $p=0.007$ ), registrando al final del seguimiento una disminución en el grupo control  $0.15 \pm 1.2$  litros de AEC, mientras que, el grupo de intervención mostró una disminución de  $2.55 \pm 1.1$  litros ( $p < 0.001$ ) (**Figura 1B**). Con respecto al cociente entre agua extracelular/agua corporal total (AEC/ACT), en el grupo control se observó una disminución de 50.91% a 50.66% ( $p=0.504$ ), mientras que el grupo de intervención registró una disminución de 50.05% a 47.13% litros ( $p=0.027$ ). (**Figura 1C**). La **Figura 2** muestra una gráfica del promedio de los vectores de ambos grupos. Los cambios en los vectores del grupo DUAL presentaron un tamaño del efecto de 1.18 por d de Cohen.

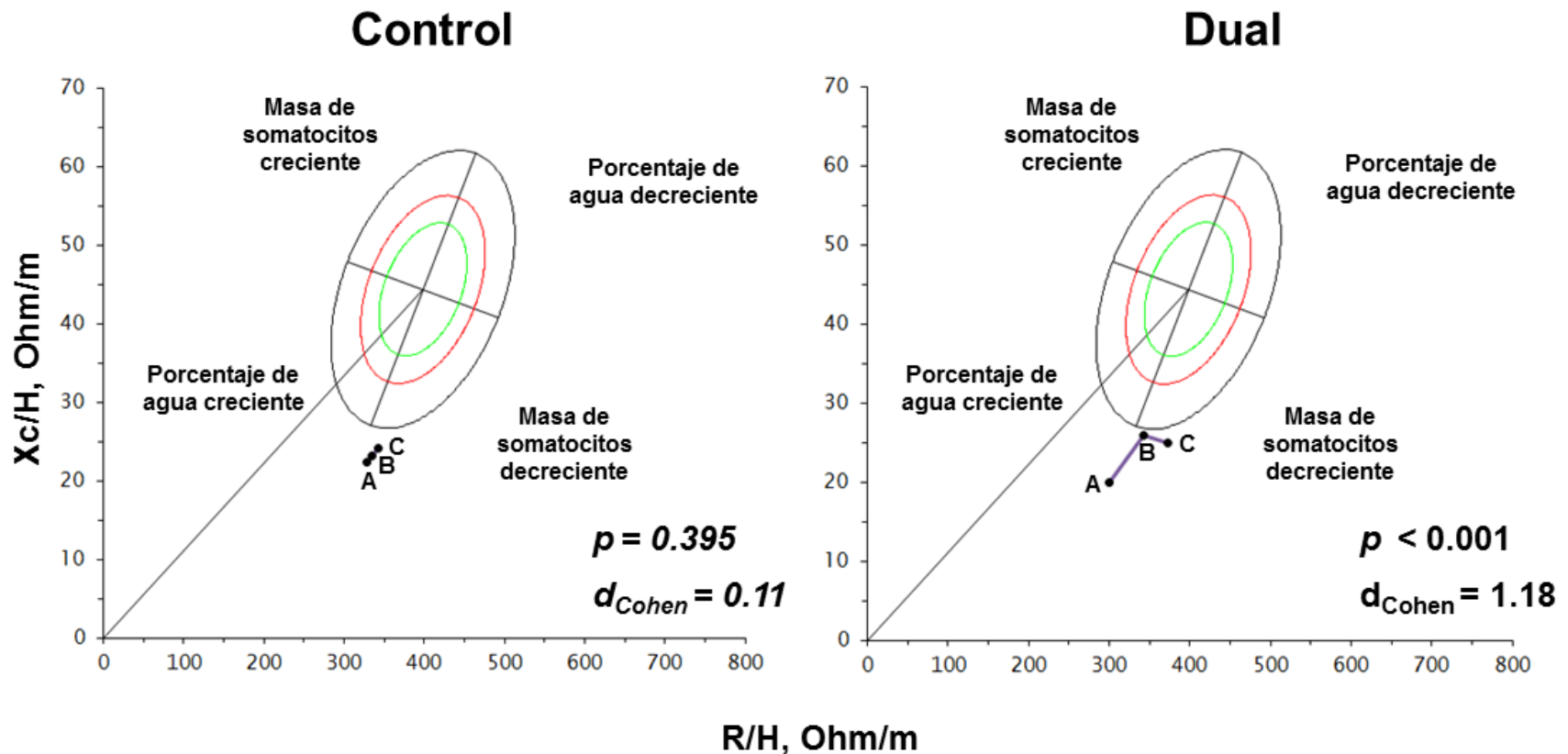
Tabla 1. Características basales de toda la población.

Variables	Total n= 32	DUAL n = 16	Control n = 16	p
Edad $X \pm DE$ (años)	57.2 $\pm$ 9.34	54.8 $\pm$ 10	59.6 $\pm$ 8.1	0.148
Género Mujeres (%)	22 (68.8)	10 (62.5)	12 (75)	0.462
Peso $X \pm DE$ (Kg)	71.3 $\pm$ 12.7	74.6 $\pm$ 14.4	67.9 $\pm$ 10.1	0.139
IMC $X \pm DE$ (Kg/m <sup>2</sup> )	29.1 $\pm$ 4.2	30.1 $\pm$ 4.9	28.1 $\pm$ 3.1	0.181
<b>Etiología de la ERC (%)</b>				
Diabetes	22 (68.8)	11 (68.8)	11 (68.8)	0.919
Desconocido	7 (21.9)	4 (25)	3 (18.8)	
Hipertensión	2 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	
Otras	1 (3.1)	0 (0)	1 (6.3)	
<b>Comorbilidades (%)</b>				
Hipertensión	32 (100)	16 (100)	16 (100)	0.753
Tabaquismo	15 (46.9)	7 (43.8)	8 (50)	
Diabetes	22 (68.8)	11 (68.8)	11 (68.8)	
Lupus eritematoso	1 (3.1)	0 (0)	1 (6.3)	
Tiempo uso diurético ( mediana $\pm$ rango (meses)	12 (2-60)	9 (2-60)	15 (2-36)	0.939
<b>Análisis de bioimpedanciometría</b>				
ACT mediana $\pm$ rango (litros)	33.1 (20-70.6)	32.7 (23.4-70.6)	33.1 (20-53.7)	0.205
AEC mediana $\pm$ rango (litros)	17.7 (10.7-35.7)	16.4 (12.8-35.7)	16.2 (10.7-25.8)	0.233
AEC/ACT $X \pm DE$ (%)	50.4 $\pm$ 3.5	50 $\pm$ 3.6	50.9 $\pm$ 3.5	0.509
PAS $X \pm DE$ (mmHg)	144.6 $\pm$ 20.3	142 $\pm$ 22.6	146.8 $\pm$ 18.2	0.546
PAD $X \pm DE$ (mmHg)	79.7 $\pm$ 11.1	81 $\pm$ 10.9	77.8 $\pm$ 11.3	0.348
PAM $X \pm DE$ (mmHg)	101 $\pm$ 12.7	102.1 $\pm$ 10.9	100.6 $\pm$ 12.8	0.756
<b>Laboratorios</b>				
Creatinina mediana $\pm$ rango (mg/dL)	3.6 (1.83-16.3)	3.6 (1.8-16.6)	3.5 (1.9-15)	0.759
Urea mediana $\pm$ rango (mg/dL)	125.4 (57.9-269.8)	125 (57.9-244.9)	124 (85.4-269)	0.916
TFG media $\pm DE$ (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	16.1 $\pm$ 8.14	16.52 $\pm$ 8.76	15.69 $\pm$ 7.64	0.778
Sodio $X \pm DE$ (mEq/l)	137.9 $\pm$ 4.6	137.4 $\pm$ 4.9	138.3 $\pm$ 4.3	0.616
Potasio $X \pm DE$ (mEq/l)	5.2 $\pm$ 0.68	5.3 $\pm$ 0.64	5.1 $\pm$ 0.74	0.614
Bicarbonato $X \pm DE$ (mEq/l)	18.5 (14.1-24.6)	18.4 (14.2-23.7)	18.5 (14.1-24.6)	0.947
BNP mediana $\pm$ rango (pg/mL)	78.5 (10-960)	67.1 (10-960)	112 (24.7-424-6)	0.694
Ácido úrico mediana $\pm$ rango (mg/dL)	7 (3.4-14.1)	6.6 (3.1-14.1)	7.3 (3.6-11.6)	0.772
Albúmina mediana $\pm$ rango (g/L)	3.8 (1.8-4.75)	3.8 (1.78-4.4)	3.8 (2.9-5)	0.265
Sodio Urinario $X \pm DE$ (mEq/l)	63.7 $\pm$ 21.6	62.7 $\pm$ 20.6	64.7 $\pm$ 23.4	0.800
Cloro Urinario $X \pm DE$ (mEq/l)	61.2 $\pm$ 23.1	62.3 $\pm$ 18.6	60.2 $\pm$ 27.4	0.798
Uresis $X \pm DE$ (ml)	1739 $\pm$ 696	1832 $\pm$ 729	1646 $\pm$ 673	0.458

**Abreviaciones:** IMC, Índice de masa corporal. ERC, Enfermedad renal crónica. ACT, Agua corporal total. AEC, Agua extracelular. PAS, Presión arterial sistólica. PAD, Presión arterial diastólica. PAM, Presión arterial media. BNP, Péptido natriurético cerebral.

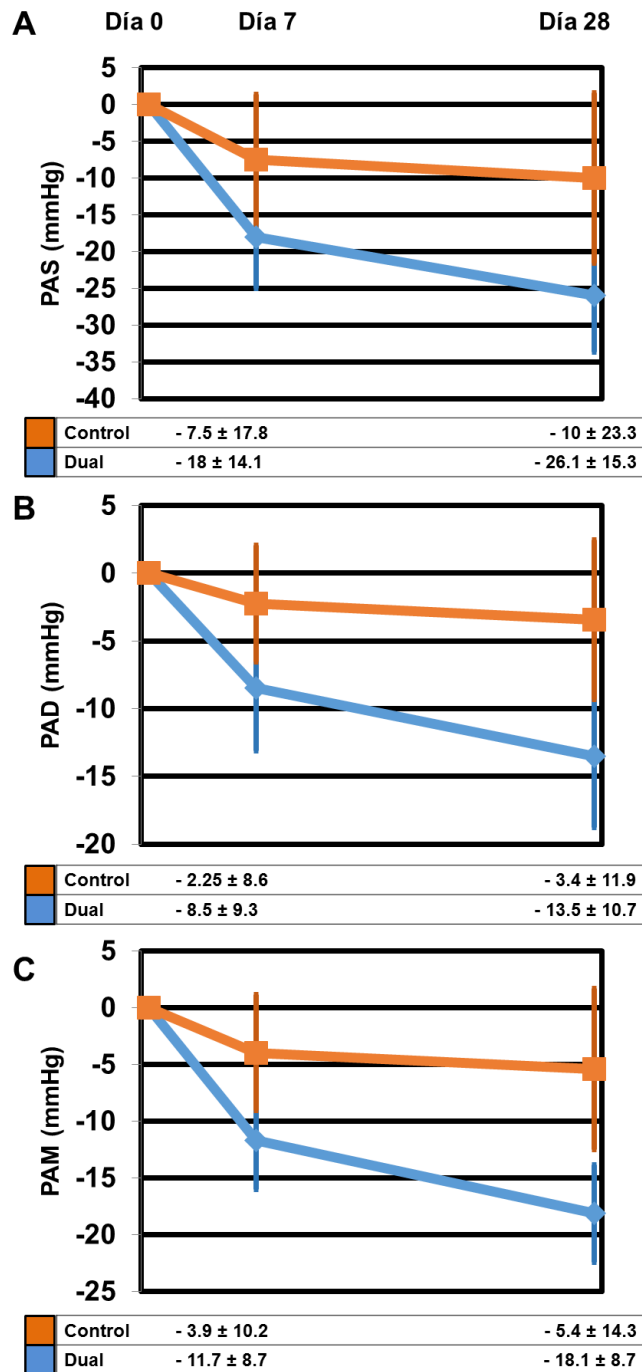


**Figura 1. Análisis de agua corporal por vectores de impedanciometría.** En naranja muestra el grupo control. En azul el grupo con terapia DUAL. **(A)** La disminución de agua corporal total del grupo DUAL fue estadísticamente significativa con respecto a su basal ( $p < 0.001$ ) y con respecto al grupo control a los 7 días ( $p = 0.015$ ) y a los 28 días ( $p < 0.001$ ). **(B)** La disminución del agua extracelular del grupo DUAL fue estadísticamente significativa con respecto a su basal ( $p = 0.001$ ) y con respecto al grupo control a los 7 días ( $p = 0.008$ ) y a los 21 días ( $p = 0.001$ ). **(C)** LA disminución del cociente entre agua extracelular y agua corporal total del grupo DUAL fue estadísticamente significativa con respecto a su basal ( $p < 0.001$ ) y con respecto al grupo control a los 28 días de seguimiento ( $p = 0.039$ )



**Figura 2. Vectores de bioimpedanciometría.** Los puntos localizados en la gráfica representan la intersección entre la media poblacional de resistencia (eje x) y reactancia (eje y) obtenidos por bioimpedanciometría, previo al inicio del tratamiento (1), a los 7 días (2) y al final del seguimiento (3). Las elipses concéntricas representan de adentro hacia afuera el percentil 50 (verde), percentil 75 (rojo) y percentil 99 (azul). Se observa que previo al inicio del tratamiento ambos grupos se encontraban en el cuadrante de porcentaje de agua corporal creciente (sobrecarga de volumen). Al fin del seguimiento, ningún tratamiento logró llevar a la población a valores de la normalidad, sin embargo, el grupo de tratamiento DUAL mostró una reducción significativa de la sobrecarga de volumen con respecto a su basal, con un tamaño del efecto por d Cohen de 1.18.

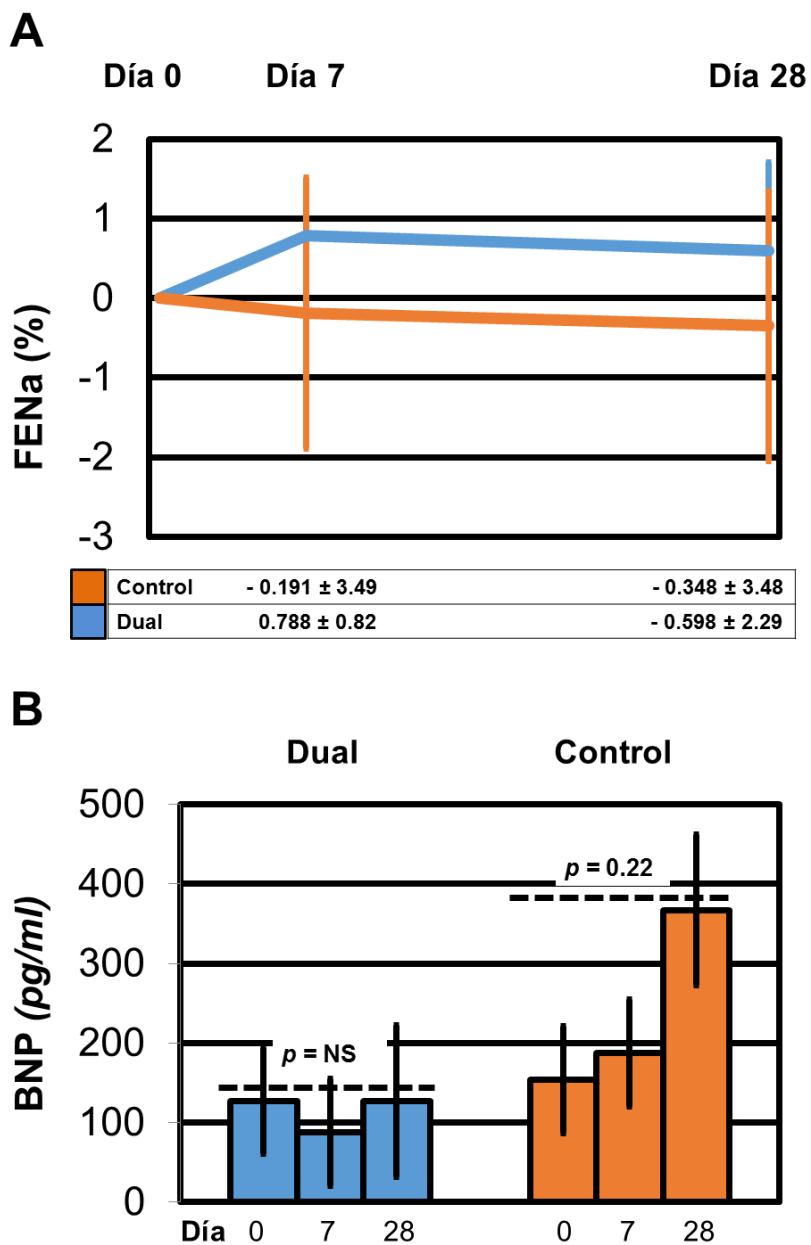
Respecto a las cifras de presión arterial, el grupo control presentó una disminución de la presión arterial sistólica de  $10 \pm 23.3$  mmHg al final del periodo de seguimiento comparado con su basal ( $p=0.108$ ). En contraste el grupo de intervención presentó una disminución de la presión arterial sistólica de  $26.18 \pm 15.3$  mmHg ( $p<0.001$ ). Con respecto a la presión arterial diastólica, el grupo control presentó una disminución de  $3.43 \pm 11.9$  mmHg con respecto a su basal ( $p=0.267$ ); en tanto el grupo de intervención disminuyó significativamente  $13.5 \pm 10.7$  mmHg con respecto a su basal ( $p<0.001$ ). Con relación a la presión arterial media, el grupo control presento una disminución con respecto a su basal de  $5.41 \pm 14.3$  mmHg ( $p=0.151$ ), mientras que el grupo de intervención mostró una reducción significativa en las cifras de presión arterial media al final del seguimiento de  $18.12 \pm 8.7$  mmHg, ( $p<0.001$ ). La comparación de los cambios de la presión arterial entre grupos se muestra en la **Figura 3**. La reducción promedio de presión arterial sistólica fue de  $26.18 \pm 15.33$  mmHg en el grupo de intervención, superior a la reducción observada en el grupo control  $10 \pm 23.3$  mmHg ( $p=0.028$ ). De forma similar hubo una reducción significativa de los valores de presión arterial diastólica en el grupo DUAL de  $13.5 \pm 10.7$  mmHg en contraste con el grupo control  $3.43 \pm 11.9$  mmHg ( $p=0.018$ ); finalmente, este fenómeno se replicó en los cambios de la presión arterial media con una disminución significativa en el grupo DUAL de  $18.12 \pm 8.7$  mmHg respecto a los cambios observados en el grupo control  $5.41 \pm 14.3$  mmHg ( $p=0.006$ ).



**Figura 3. Efecto sobre la presión arterial sistémica.** En naranja muestra el grupo control. En azul el grupo con terapia DUAL. **(A)** La disminución en la presión arterial sistólica (PAS) en el grupo del tratamiento DUAL fue estadísticamente significativa con respecto a su basal ( $p < 0.001$ ) y con respecto al grupo control a los 28 días ( $p = 0.028$ ). **(B)** La disminución en la presión arterial diastólica (PAD) en el grupo de tratamiento DUAL fue estadísticamente significativa con respecto a su basal ( $p < 0.001$ ) y con respecto al grupo control a los 28 días ( $p = 0.018$ ). **(C)** La disminución en la presión arterial media (PAM) en el grupo de tratamiento DUAL fue estadísticamente significativa con respecto a su basal ( $p = 0.027$ ) y con respecto al grupo control a los 7 días ( $p = 0.029$ ) y a los 28 días ( $p = 0.006$ ).

Un análisis de la fracción excretada de sodio (FENa) reveló que, a la primera semana del inicio de la terapia DUAL, el grupo de intervención mostró un mayor incremento en la FENa de  $0.788 \pm 0.82\%$  mientras que en el grupo control se observó una disminución del  $-0.191 \pm 3.4\%$ , sin diferencia significativa ( $p=0.284$ ). Conforme continuó el seguimiento, los pacientes del grupo de intervención presentaron una FENa de  $0.598 \pm 2.2\%$ , mientras que el grupo control mostró una FENa de  $-0.348 \pm 3.4\%$  sin diferencia significativa ( $p=0.371$ ) (**Figura 4A**).

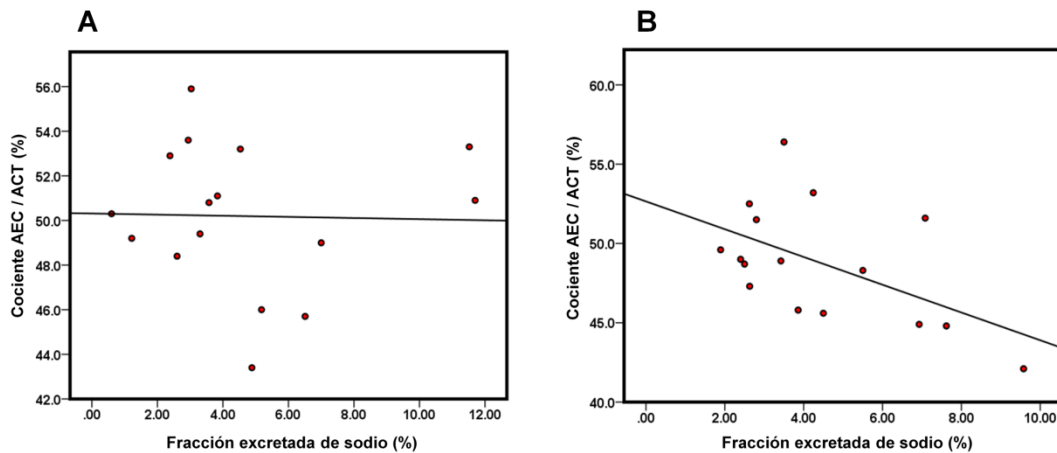
Con respecto al péptido natriurético cerebral se observó que, al inicio del estudio, el grupo control presentó una media de  $153.63 \pm 134.7$  pg/dL y el grupo de intervención de  $127.34 \pm 228$  pg/dL ( $p=0.69$ ). A semana de iniciado el tratamiento, el BNP del grupo de intervención fue de  $87.98 \pm 134.6$  pg/dL mientras que en grupo de intervención presentó un aumento a  $187.26 \pm 280.2$  pg/dL, sin diferencia significativa entre ambos grupos ( $p=0.21$ ). Al final del seguimiento, el grupo control mostró un incremento a cifras promedio de  $367.15 \pm 759.6$  pg/dL; en tanto, las cifras de BNP en el grupo de intervención fueron de  $126.7 \pm 191.3$  pg/dL sin diferencias entre grupo ( $p=0.22$ ). De igual forma el análisis intra grupal en el grupo control y grupo de intervención no reveló diferencias significativas (**Figura 4B**).



**Figura 4. Efecto sobre la fracción excretada de sodio (FENa) y sobre el péptido natriurético cerebral (BNP).** (A) La dirección opuesta de las curvas desde el inicio del tratamiento muestra como sólo el tratamiento Dual consigue aumentar la natriuresis, a diferencia del grupo control donde a pesar de contar con dosis óptimas de diurético de asa, se observó una disminución en la FENa. (B) Se observa en color azul, el comportamiento del BNP en el grupo de tratamiento DUAL y en color naranja el del grupo control. A pesar de que en el grupo control hubo un incremento de los valores de BNP basales y finales, no se observaron diferencias significativas intra o intergrupales.



Un análisis de correlación entre la fracción excretada de sodio y el cociente de AEC/ACT mostró que desde el inicio de la intervención el grupo de terapia DUAL mostraba una correlación significativa ( $r = -0.536$  y una  $p= 0.033$ ) esta correlación se conservó inversamente proporcional hasta la primera semana de la intervención ( $r = - 0.537$  y una  $p= 0.032$ ) (ver Figura 5 A y B), sin embargo, al final del seguimiento la correlación desaparece y ambos grupos no mostraron correlaciones significativas.



**Figura 5. Análisis de correlación entre cociente AEC / ACT y fracción excretada de sodio a la semana 1.** En (A) los pacientes del grupo control. En (B) los pacientes con terapias DUAL. Los grupos presentaron diferencias en las correlaciones de AEC / ACT y FENa con una  $r = -0.537$  ( $p= 0.032$ ) en el grupo de intervención. En tanto el grupo control mostró una  $r = -0.024$  ( $p= 0.928$ ).

## b. Desenlaces adversos de la terapia DUAL

Entre los eventos adversos a la intervención que fueron registrados se muestran en la **tabla 2**. Entre estas la principal fue la elevación de los niveles séricos de creatinina ( $Cr > 0.3$  mg/dl) con 11 casos (68.75%), con diferencias significativas ( $p=0.013$ ) cuando se comparan con el grupo control en los cuales solo se documentaron 4 casos (25%) de elevación de creatinina por encima de 0.3 miligramos por decilitro.

A pesar de esto, ninguno de los pacientes presentó duplicación en la cifra de creatinina sérica al final del seguimiento ni requerimiento de ingreso a terapia sustitutiva. La **Figura 5** muestra una comparación de los cambios en la tasa de filtrado glomerular (Figura 6A), creatinina sérica (Figura 6B), y urea sérica (Figura 6C) a lo largo del estudio. En ninguno de los parámetros señalados se observaron diferencias significativas durante el periodo de estudio.

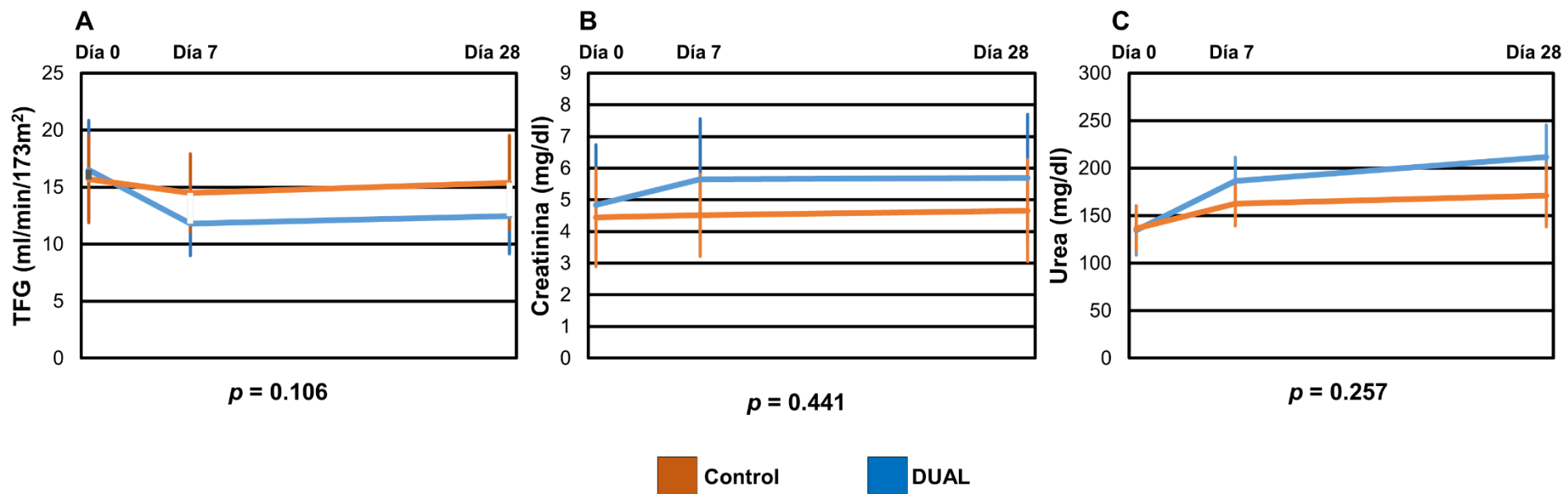
Por otro lado, se documentaron dos casos (12.5%) de hiponatremia asintomática (cifras de sodio sérico menores de 128 mEq/L) en el grupo de intervención y solo un caso de hiponatremia asintomática en el grupo control (6.25%), sin diferencia estadística significativa. Estos casos fueron documentados en las mediciones finales y se ajustaron las dosis de diuréticos. Respecto a hipokalemia (potasio sérico menor de 3.5 mEq/L) se documentaron dos casos en el grupo de intervención (12.5%) y ninguno en el grupo control, sin diferencia estadística significativa. El registro de hiperuricemia reveló cuatro casos dentro del grupo de intervención (25%), todos ellos asintomáticos y sin evidencia de ataque agudo de

gota. A nivel cardiovascular un paciente del grupo de terapia DUAL presentó infarto agudo del miocardio que ameritó de cateterismo y colocación de endoprótesis coronarias, sin complicaciones posteriores subsecuentes. Finalmente, durante el periodo de estudio no se registraron muertes o ingresos a terapia sustitutiva.

**Tabla 2.** Características basales de toda la población.

Complicaciones	Control	Dual	p
<b>Deterioro de la función renal</b> (Cr $\geq$ 0.3 mg/dl)	4	11	0.013
<b>Duplicación de creatinina</b>	0	0	-
<b>Hiponatremia</b> ( $\leq$ 128 mEq/L)	1	2	1.000
<b>Hipokalemia</b> ( $\leq$ 3.5 mEq/L)	0	2	0.484
<b>Hiperuricemia</b> ( $\geq$ 8 mg/dL)	4	4	1.000
<b>Eventos cardiovasculares</b>	0	1	1.000
<b>Mortalidad</b>	0	0	-

**Abreviaciones:** IMC, Índice de masa corporal. ERC, Enfermedad renal crónica. ACT, Agua corporal total. AEC, Agua extracelular. PAS, Presión arterial sistólica. PAD, Presión arterial diastólica. PAM, Presión arterial media. BNP, Péptido natriurético cerebral.



**Figura 6. Efecto del tratamiento sobre la función renal.** Las gráficas muestran los cambios en (A) TFG; (B) creatinina sérica; y (C) urea sérica durante el periodo de estudio. El contraste entre grupos, reveló un aparente mayor descenso en la TFG, así como una mayor elevación de las cifras de creatinina y urea sérica en el grupo de intervención, pero sin diferencias estadísticas significativa.

## VIII. DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran el efecto de la terapia combinada de bumetanida con clortalidona en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Entre los hallazgos significativos se observó un efecto directo de la terapia DUAL en el descenso del agua corporal total y la presión arterial a lo largo del ensayo clínico. Los estudios hasta ahora realizados para evaluar la eficacia y seguridad del doble bloqueo con diuréticos en pacientes con enfermedad renal crónica son limitados (31). Actualmente las guías KDIGO no recomiendan el uso de diuréticos tiazídicos en etapas avanzadas de la ERC, con la justificación de que la eficacia de los diuréticos tipo tiazida, disminuye de forma directamente proporcional con el descenso de la TFG, incluso, las mismas guías KDIGO recomiendan sustituir las tiazidas por un diurético de asa cuando la tasa de filtración glomerular disminuya por debajo de 30 ml/min. (29) Esta recomendación surgió a partir de un estudio realizado en el año de 1961, en el cual, se observó un pobre efecto natriurético con el uso de tiazidas en dos pacientes con TFG menor a 15 ml/min. (30) Lamentablemente esta idea se perpetuó hasta principios de este siglo, cuando se comenzaron a realizar estudios donde se observaron beneficios del tratamiento con diuréticos tiazídicos sobre la presión arterial en población con ERC avanzada. (24) Los resultados obtenidos a partir de nuestro estudios no solo corroboraron el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos en ERC avanzada, sino que también mostraron un beneficio de la terapia combinada en la sobrecarga de volumen. Nuestros hallazgos podrían tener un impacto clínico positivo en el manejo de la sobrecarga de volumen en población con ERC en la que se ha demostrado que la disminución de la sobrecarga de volumen mejora el pronóstico

de los pacientes. (31) *Szu-Chun Hung* y cols utilizaron un modelo para predecir mortalidad con base en el estado de volumen del paciente. Mediante el análisis del cociente entre el agua extracelular (AEC) y agua corporal total (ACT) dividieron a los pacientes entre aquellos que tienen más o menos de 48% y luego de un seguimiento de más de cuatro años observaron que aquellos pacientes que preservaban más de 48% de AEC / ACT tuvieron una mortalidad del doble con respecto a los pacientes con un AEC / ACT menor del 48%. (32) Estos resultados podrían ser particularmente interesante para nuestro ensayo puesto que previo al inicio del tratamiento, ambos grupos presentaban un cociente AEC / ACT superior al 50%. Sin embargo, al final del seguimiento únicamente el grupo de tratamiento combinado redujo este porcentaje hasta un 46%, lo que quizás podría impactar en un posible beneficio en la mortalidad de esta población.

Nuestro trabajo reveló también que el tratamiento solo con diuréticos de asa podría ser insuficiente para el control de la presión arterial y sobrecarga de volumen. Esto debido a que en nuestro estudio todos los pacientes contaban con uso crónico de diuréticos de asa (la mayor parte de ellos utilizaban furosemida), sin embargo, cuando se aleatorizaron se cambió la furosemida por bumetanida, un diurético de asa farmacológicamente más potente y a una dosis equivalente de furosemida correspondiente a 160 miligramos/día. (33) Esta maniobra, aunada a los resultados obtenidos nos permitió demostrar que dosis altas de diurético de asa no son suficientes per se para alcanzar un adecuado control en las cifras de presión arterial ni en la reducción de la sobrecarga de volumen. Al utilizar dosis altas de bumetanida, las posibilidades de que la poca eficacia del diurético de asa

se deba a procesos farmacocinéticos que se han asociado a resistencia a diuréticos como dosis insuficientes, disminución en la absorción, baja biodisponibilidad, interacción con toxinas urémicas, disminuye. (34) (35)

En contraste a los hallazgos observados en el ensayo realizado por *Dussol y cols*, nosotros observamos cambios en la fracción excretada de sodio que permiten suponer un posible ‘fenómeno de frenado’ con el uso exclusivo de diuréticos de asa. (25) Consideramos que esta diferencia podría estar explicada con el uso crónico de diuréticos de asa y los cambios adaptativos a nivel del túbulo contorneado distal descritos previamente, en los que los pacientes tienen una mayor reabsorción de sodio, disminución de la natriuresis y en consecuencia, pérdida del efecto de los diuréticos de asa. (36)

El uso particularmente de clortalidona podría brindar beneficios adicionales sobre otros diuréticos tiazídicos. Se ha demostrado que la clortalidona tiene una potencia al menos tres veces mayor que la hidroclorotiazida, además de una vida media más prolongada. (26) Recientemente un metanálisis demostró que la clortalidona tiene un mayor efecto antihipertensivo que la hidroclorotiazida con un mismo perfil de seguridad. (37) Además existen estudios donde se observa que la clortalidona podría ser superior a la hidroclorotiazida para inducir la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y eventos cardiovasculares. (38) (39) Como se ha observado en otros estudios, nuestros resultados sugieren que el efecto de la terapia dual en las cifras de presión arterial podría estar relacionado con el efecto natriurético y la subsecuente depleción de volumen que producen los diuréticos tiazídicos. (40)

Incluso, estudios realizados en pacientes anúricos, fallaron en demostrar un efecto antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos independiente a la natriuresis y depleción de volumen. (41) Entre nuestros hallazgos fue posibles observar la relación entre la sobrecarga de volumen y la natriuresis mediante un análisis de correlación entre el AEC / ACT con la fracción excretada de sodio. De forma basal y a la semana el grupo de intervención mostro correlaciones significativas en contraste con el grupo control. Sin embargo, al final del seguimiento no se conservaron estas correlaciones y ambos grupos fueron similares. Este hallazgo podría estar asociado a una hipótesis posible de que los pacientes se aproximaban a un peso seco ideal de acuerdo con los resultados de los vectores de impedanciometría. Otra posible hipótesis para explicar este aparente desarrollo de resistencia a ambos diuréticos es el incremento de la expresión de canales epiteliales de sodio en el túbulo colector. (42) Basado en esto *Fallahzadeh MA y cols*, realizaron un ensayo clínico controlado en pacientes con síndrome nefrótico utilizando una triple intervención con acetazolamida -como diurético inhibidor de la enzima anhidrasa carbónica-, hidroclorotiazida y furosemida demostrando que esta triple intervención permitió tener un efecto netriurético y una reducción del peso corporal. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados. (43)

Actualmente se estima que casi un cuarenta por ciento de los pacientes que se diagnostican con ERC avanzada no desean someterse a terapia sustitutiva de la función renal y eligen un tratamiento conservador no dialítico. (44) (45) Nuestros resultados apoyarían el uso de una terapia dual en pacientes con ERC avanzada que no desean recibir terapia sustitutiva como una estrategia terapéutica



buscando reducir la sobrecarga de volumen y los síntomas asociados a esta condición y de esta manera alcanzar una mejor calidad de vida. Sin embargo, la estrategia farmacológica con diuréticos siempre tendrá la limitación para ser utilizada de que los pacientes deberán de conservar una uresis residual.

Por otro lado, tenemos los hallazgos del BNP. Se conoce que el BNP, es secretado sobre todo en los ventrículos en respuesta a la sobrecarga de volumen y presión. (46) Posteriormente se elimina mediante la unión a receptor de endopeptidasa neutra y por excreción pasiva por la orina. Por este motivo, los niveles séricos de BNP suelen estar elevados en pacientes con enfermedad renal crónica incluso en ausencia de cardiopatías. (47) El BNP se ha correlacionado con sobrecarga de volumen en pacientes con enfermedad renal crónica medida a través de bioimpedanciometría. (48) Sin embargo en nuestro estudio, los niveles de BPN no tuvieron un comportamiento que reflejara la disminución en la sobrecarga de volumen analizada por vectores de impedanciometría. Esto podría estar explicado por los resultados obtenidos en otros estudios, que incluyen pacientes que se someten a terapia sustitutiva de la función renal, donde han demostrado que una disminución significativa en los niveles de BNP, documentando cifras de BNP menores de 100 pg/dL únicamente se alcanzan en pacientes tras varias sesiones de hemodiálisis consiguen obtener un cociente AEC / ACT menor de 40%. (49) (50) Por este motivo, consideramos que aunque nuestros pacientes redujeron el cociente AEC / ACT, al final del estudio, ninguno había alcanzado aún el peso seco y los vectores no se ubicaron en el elipse correspondiente a el agua corporal ideal y por lo tanto la disminución en la

sobrecarga de volumen observada en el grupo de intervención no fue suficiente para disminuir el estrés sobre el musculo cardiaco y alcanzar una reducción significativa de las cifras de BNP.

Con respecto a los desenlaces de seguridad, tal y como era de esperarse, el tratamiento DUAL se asoció con una elevación en las cifras de urea y creatinina, así como un descenso en la TFG. Se sabe que las depleciones de volumen y la subsecuente disminución de la presión hidrostática a nivel glomerular suelen ser la explicación de la caída de la tasa de filtrado glomerular en pacientes con uso de diuréticos. (51) Por tal motivo, la proporción de pacientes en el grupo de tratamiento DUAL que incrementaron los niveles de creatinina podrían conceptualmente definirse como lesiones renales agudas. Sin embargo, la aplicación de las clasificaciones AKIN o RIFLE - escalas habitualmente utilizadas para diagnóstico de falla renal aguda- no han sido evaluadas, ni aplicadas en población con ERC avanzada (52). Entre las razones de no aplicar estos criterios para definir falla renal aguda en pacientes ERC avanzada y uso crónico de diuréticos se encuentran que el registro de los volúmenes urinarios, considerados dentro de los criterios diagnósticos para falla renal aguda, no pueden ser aplicados ya que el volumen urinario en esta población es variable y dependiente de la función renal tubular residual (53). En tanto, considerar la elevación de creatinina como criterio diagnóstico de AKI, cuando los valores de creatinina basales en los pacientes del estudio estuvieron cercanos a 4 mg/dL, resultaría ser poco valorable, debido a que la creatinina sérica, en estos estadios de enfermedad renal, resulta ser más un marcador de estado nutricional que propiamente función renal.

Observamos el mismo fenómeno en las cifras de urea y tasa de filtrado glomerular. Ambos con un mayor deterioro en los pacientes con la terapia DUAL, aunque sin diferencias significativas al compararlas con el grupo control. Uno de los principales efectos adversos reportados en la literatura con uso de tiazidas son los desequilibrios hidroelectrolíticos. (54) Las tiazidas producen hiperuricemia de manera directa al promover la reabsorción de ácido úrico en el túbulo contorneado proximal, y de forma indirecta, con la depleción de volumen que los diuréticos producen. (55) En nuestro estudio se observaron incremento en las cifras de ácido úrico en ambos grupos sin diferencias significativas y no se registraron eventos de ataque agudo de gota. Por otro lado, el uso de tiazidas se ha asociado con una disminución de la secreción y aumento de la resistencia a insulina, hiponatremia e hipokalemia, así como un riesgo incrementado de desarrollar diabetes (56) Sin embargo, nuestros resultados tampoco demostró diferencia entre las cifras de glucosa, potasio y sodio al final del tratamiento. A nivel cardiovascular, se registró un caso de un paciente con infarto agudo al miocardio dentro del grupo de intervención y que ameritó de un cateterismo y colocación de endoprótesis. El paciente mejoro significativamente la función cardiovascular después de la intervención, sin embargo, el daño renal se mantuvo establecido con la tasa de filtrado glomerular similar a su basal.

Entre las limitaciones de nuestro estudio consideramos se encuentra la dificultad que tuvieron los pacientes para apegarse a las recomendaciones dietéticas. Aunque todos los pacientes fueron evaluados y asesorados por nutrición renal y se les enfatizó la importancia de la restricción a la ingesta de sodio, consideramos

que esto es difícil de controlar y evaluar objetivamente en los pacientes. Se sabe que la excreción de sodio es directamente proporcional a la función renal y a la ingesta de sodio en la dieta (57). Desconocemos si el apego a las recomendaciones de ingesta de sodio pudo influir en los resultados obtenidos en la evaluación de la fracción excretada de sodio. Por otro lado, la mayoría de nuestros pacientes no contaban con un ecocardiograma previo al ingreso al estudio. Conocer la función ventricular quizás nos hubiera permitido identificar la existencia de insuficiencia cardíaca o algunas posibles modificaciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o el volumen telediastólico y que pudieran explicarnos de una mejor manera el comportamiento del BNP. Finalmente reconocemos que el tiempo de seguimiento es corto, por lo que conocer la seguridad y eficacia a largo plazo requerirá de otros estudios prospectivos adicionales. En conclusión, nuestro trabajo permite conocer la eficacia de la clortalidona y bumetanida para disminuir la sobrecarga de volumen y la presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Nuestros resultados sugieren que a un mes de seguimiento la terapia DUAL es segura y eficaz en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. La reducción de la sobrecarga de volumen fue adecuadamente tolerada en la población sin embargo consideramos que deberán de realizarse estudios con un mayor número de pacientes, con seguimiento a mediano y quizás a largo plazo. Consideramos que con base en este estudio y los realizados previamente sobre el uso de tiazidas en enfermedad renal crónica avanzada, deberían revisarse las actuales directrices y quizás no limitar el uso de este tipo de diuréticos en pacientes con ERC avanzada.

## IX.REFERENCIAS.

1. Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2004;141(2):95-101.
2. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA.* 2019;322(13):1294-304.
3. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17088.
4. Ellison DH. Clinical Pharmacology in Diuretic Use. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(8):1248-57.
5. Sinha AD, Agarwal R. Thiazides in advanced chronic kidney disease: time for a randomized controlled trial. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(4):366-72.
6. van de Luijngaarden MW, Noordzij M, van Biesen W, Couchoud C, Cancarini G, Bos WJ, et al. Conservative care in Europe--nephrologists' experience with the decision not to start renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(10):2604-12.
7. Wong SP, Hebert PL, Laundry RJ, Hammond KW, Liu CF, Burrows NR, et al. Decisions about Renal Replacement Therapy in Patients with Advanced Kidney Disease in the US Department of Veterans Affairs, 2000-2011. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(10):1825-33.
8. Davison SN, Levin A, Moss AH, Jha V, Brown EA, Brennan F, et al. Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care

in Chronic Kidney Disease: developing a roadmap to improving quality care. *Kidney Int.* 2015;88(3):447-59.

9. Jha V, Martin DE, Bargman JM, Davies S, Feehally J, Finkelstein F, et al. Ethical issues in dialysis therapy. *Lancet.* 2017;389(10081):1851-6.

10. Verberne WR, Dijkers J, Kelder JC, Geers ABM, Jellema WT, Vincent HH, et al. Value-based evaluation of dialysis versus conservative care in older patients with advanced chronic kidney disease: a cohort study. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):205.

11. Murtagh FE, Addington-Hall JM, Edmonds PM, Donohoe P, Carey I, Jenkins K, et al. Symptoms in advanced renal disease: a cross-sectional survey of symptom prevalence in stage 5 chronic kidney disease managed without dialysis. *J Palliat Med.* 2007;10(6):1266-76.

12. Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care.* 2012;16(5):R197.

13. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *Cardiorenal Med.* 2015;5(4):254-66.

14. Ekinci C, Karabork M, Siriopol D, Dincer N, Covic A, Kanbay M. Effects of Volume Overload and Current Techniques for the Assessment of Fluid Status in Patients with Renal Disease. *Blood Purif.* 2018;46(1):34-47.

15. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2015;5(1):2-7.
16. Chang ST, Chen CL, Chen CC, Lin FC, Wu D. Enhancement of quality of life with adjustment of dry weight by echocardiographic measurement of inferior vena cava diameter in patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2004;97(3):c90-7.
17. Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic Resistance. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(1):136-42.
18. Bowman BN, Nawarskas JJ, Anderson JR. Treating Diuretic Resistance: An Overview. *Cardiol Rev*. 2016;24(5):256-60.
19. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1964-75.
20. Palmer LG, Schnermann J. Integrated control of Na transport along the nephron. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):676-87.
21. Knepper MA. Systems biology of diuretic resistance. *J Clin Invest*. 2015;125(5):1793-5.
22. Fliser D, Schroter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int*. 1994;46(2):482-8.
23. Knauf H, Mutschler E. Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26(3):394-400.

24. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(2):349-53.
25. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A pilot study comparing furosemide and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(1):32-7.
26. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension*. 2012;59(6):1104-9.
27. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. *Am J Nephrol*. 2014;39(2):171-82.
28. Cirillo M, Marcarelli F, Mele AA, Romano M, Lombardi C, Bilancio G. Parallel-group 8-week study on chlorthalidone effects in hypertensives with low kidney function. *Hypertension*. 2014;63(4):692-7.
29. Group. KDIGO KBPW. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:337-414.
30. Reubi FC, Cottier PT. Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation*. 1961;23:200-10.



31. Hung SC, Lai YS, Kuo KL, Tarng DC. Volume overload and adverse outcomes in chronic kidney disease: clinical observational and animal studies. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(5).
32. Hung SC, Lin YP, Huang HL, Pu HF, Tarng DC. Aldosterone and mortality in hemodialysis patients: role of volume overload. *PLoS One.* 2013;8(2):e57511.
33. Anisman SD, Erickson SB, Morden NE. How to prescribe loop diuretics in oedema. *BMJ.* 2019;364:l359.
34. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378(7):684-5.
35. Masella C, Viggiano D, Molfino I, Zacchia M, Capolongo G, Anastasio P, et al. Diuretic Resistance in Cardio-Nephrology: Role of Pharmacokinetics, Hypochloremia, and Kidney Remodeling. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(5):915-27.
36. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int.* 1989;36(4):682-9.
37. Dineva S, Uzunova K, Pavlova V, Filipova E, Kalinov K, Vekov T. Comparative efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide-meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2019;33(11):766-74.
38. Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH, Jr., Collins G, Thomas W, Soliman EZ, et al. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. *Hypertension.* 2011;58(6):1001-7.

39. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*. 2011;57(4):689-94.
40. Beretta-Piccoli C, Weidmann P, De Chatel R, Reubi F. Hypertension associated with early stage kidney disease. Complementary roles of circulating renin, the body sodium/volume state and duration of hypertension. *Am J Med*. 1976;61(5):739-47.
41. Bennett WM, McDonald WJ, Kuehnel E, Hartnett MN, Porter GA. Do diuretics have antihypertensive properties independent of natriuresis? *Clin Pharmacol Ther*. 1977;22(5 Pt 1):499-504.
42. Patel-Chamberlin M, Varasteh Kia M, Xu J, Barone S, Zahedi K, Soleimani M. The Role of Epithelial Sodium Channel ENaC and the Apical Cl-/HCO<sub>3</sub>-Exchanger Pendrin in Compensatory Salt Reabsorption in the Setting of Na-Cl Cotransporter (NCC) Inactivation. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150918.
43. Fallahzadeh MA, Dormanesh B, Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Fallahzadeh MH, Sagheb MM. Acetazolamide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide Versus Furosemide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide for the Treatment of Adults With Nephrotic Edema: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(3):420-7.
44. Teruel JL, Burguera Vion V, Gomis Couto A, Rivera Gorrin M, Fernandez-Lucas M, Rodriguez Mendiola N, et al. Choosing conservative therapy in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2015;35(3):273-9.

45. O'Connor NR, Kumar P. Conservative management of end-stage renal disease without dialysis: a systematic review. *J Palliat Med.* 2012;15(2):228-35.
46. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):742-8.
47. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3):571-9.
48. Park CS, Lee SE, Cho HJ, Kim YJ, Kang HJ, Oh BH, et al. Body fluid status assessment by bio-impedance analysis in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Korean J Intern Med.* 2018;33(5):911-21.
49. Davies SJ, Davenport A. The role of bioimpedance and biomarkers in helping to aid clinical decision-making of volume assessments in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014;86(3):489-96.
50. Ohashi Y, Saito A, Yamazaki K, Tai R, Matsukiyo T, Aikawa A, et al. Brain Natriuretic Peptide and Body Fluid Composition in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study to Evaluate the Relationship between Volume Overload and Malnutrition. *Cardiorenal Med.* 2016;6(4):337-46.
51. Burke M, Pabbidi MR, Farley J, Roman RJ. Molecular mechanisms of renal blood flow autoregulation. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(6):845-58.

52. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58-66.
53. Hsu RK, Hsu CY. The Role of Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2016;36(4):283-92.
54. Hagos Y, Stein D, Ugele B, Burckhardt G, Bahn A. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):430-9.
55. Steele TH, Oppenheimer S. Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am J Med.* 1969;47(4):564-74.
56. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 2007;369(9557):201-7.
57. Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, De Stefano T, Vita C, Chiodini P, et al. Dietary Salt Restriction in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2018;10(6).

## ANEXOS

### Anexo 1. Hoja de recolección de datos.

#### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_ ECU: \_\_\_\_\_ Caso No. \_\_\_\_\_  
 Fecha de Nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_. Género: \_\_\_\_\_ Residencia: \_\_\_\_\_  
 Ocupación: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
 Escolaridad: \_\_\_\_\_  
 Familiar responsable \_\_\_\_\_ Tel contacto: \_\_\_\_\_

#### Antecedentes Personales:

Tabaquismo Actual: \_\_\_\_\_ Tabaquismo previo: \_\_\_\_\_ No. Cigarros/día \_\_\_\_\_  
 Hipertensión: \_\_\_\_\_. Tiempo: \_\_\_\_\_. Toma antihipertensivos: \_\_\_\_\_  
 Tiempo del diagnóstico de ERC \_\_\_\_\_ Causa \_\_\_\_\_ (1: Diabetes. 2. Hipertensión. 3.-  
 Glomerulopatías 4.- Otra 5.- Desconoce). Diurético de asa que utiliza \_\_\_\_\_ Tiempo desde el inicio hasta la actualidad \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_

#### MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS SEMANA 0:

Peso: \_\_\_\_\_ kg. Talla: \_\_\_\_\_ cm. IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>.  
 Circunferencia de cintura: \_\_\_\_\_ cm Circunferencia de cadera \_\_\_\_\_ cm  
 Relación circunferencia cintura- cadera \_\_\_\_\_.

#### MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS SEMANA 1

Peso: \_\_\_\_\_ kg. Talla: \_\_\_\_\_ cm. IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>.  
 Circunferencia de cintura: \_\_\_\_\_ cm Circunferencia de cadera \_\_\_\_\_ cm  
 Relación circunferencia cintura- cadera \_\_\_\_\_.

#### MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS SEMANA 4:

Peso: \_\_\_\_\_ kg. Talla: \_\_\_\_\_ cm. IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>.  
 Circunferencia de cintura: \_\_\_\_\_ cm Circunferencia de cadera \_\_\_\_\_ cm  
 Relación circunferencia cintura- cadera \_\_\_\_\_.

#### CLINICOS:

PAS: \_\_\_\_\_ mmHg PAD: \_\_\_\_\_ mmHg. FC: \_\_\_\_\_ lpm FR: \_\_\_\_\_ rpm.

#### Diagnóstico:

CRITERIO DE SOBRECARGA DE VOLUMEN	SEMANA 0	SEMANA 1	SEMANA 4
<b>Clínico</b>			
Godete (grado)			
Hipertensión descontrolada (Anotar TA)			
<b>Imagen</b>			
Derrame pleural			
USG pulmonar			
<b>Vectores de bioimpedancia</b>			
Vector de ángulo en porcentaje de agua creciente			
Agua corporal total			
Agua extracelular			

**Bioquímicos:**

	SEMANA 0	SEMANA 1	SEMANA 4
Ácido úrico			
Creatinina			
Urea			
BUN			
Sodio sérico			
Potasio sérico			
Cloro sérico			
Calcio sérico			
Fosforo sérico			
Magnesio sérico			
Leucocitos			
Neutrofilos totales			
Hemoglobina			
Volumen corpuscular medio			
Hemoglobina corpuscular media			
Ancho de distribución eritrocitaria			
Plaquetas			
pH			
pCO2			
Bicarbonato			
Lactato			
Sodio Urinario			
Potasio urinario			
Ac Úrico urinario			
FeNa			
BNP			

**Uresis**

	Semana 0	Semana 1	Semana 4
<b>Uresis de 24 horas</b>			
<b>índice urinario</b>			

**Tratamiento Farmacológico:** Asignación aleatoria Grupo A \_\_\_\_ Grupo B \_\_\_\_

**Apego al tratamiento:** SI: \_\_\_\_ NO: \_\_\_\_

**Efectos adversos del tratamiento:** SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ hipotensión: \_\_\_\_ hiperuricemia: \_\_\_\_

**Vómito:** \_\_\_\_

**Mareo:** \_\_\_\_ **Otro:** \_\_\_\_\_