



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**FACULTAD DE MEDICINA – DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Efecto de diferentes dosis en la ingesta de sodio sobre la función renal, péptido natriurético y tolerancia al ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión disminuida**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
Doctor en Ciencias Médicas**

**PRESENTA:**

**Juan Betuel Ivey Miranda**

**TUTOR:**

**Dra. Gabriela Borrayo Sánchez  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS**

**MIEMBROS DEL JURADO:**

**Dr. Adolfo Chávez Negrete  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS**

**Dr. Jorge Rojas Serrano  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

**Dr. Horacio Márquez González  
Hospital Infantil de México Federico Gómez**

**Dr. Mario Humberto Vargas Becerra  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

**Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2 de Mayo de 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

HOJA DE FIRMAS



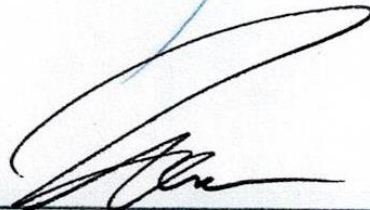
---

Alumno: Juan Betuel Ivey Miranda



---

Tutora: Gabriela Borraro Sánchez



---

Responsable de la Entidad Académica: Mauro Eduardo Berta Ramasko

## Contenido

ABREVIATURAS .....	4
I. RESUMEN .....	5
II. MARCO TEÓRICO .....	7
III. JUSTIFICACIÓN.....	21
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	22
V. OBJETIVO PRINCIPAL.....	23
VI. HIPÓTESIS: .....	24
VII. PACIENTES Y MÉTODOS:.....	25
VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	32
IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO: .....	38
X. ASPECTOS ÉTICOS.....	39
XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	41
XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	42
XIII. RESULTADOS .....	44
XIV. DISCUSIÓN .....	1
XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	4
XVI. ANEXOS.....	8

## ABREVIATURAS

ANCOVA: análisis de covarianza.

ARA: antagonista de receptores de angiotensina II.

CLIES: comité local de investigación en salud.

CKD-EPI: (chronic kidney disease epidemiologic collaboration) colaboración epidemiológica para la enfermedad renal crónica.

CrCl: (creatinine clearance) depuración de creatinina

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

IC: Insuficiencia cardiaca.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

NT-proBNP: péptido natriurético cerebral amino-terminal.

NYHA: New York Heart Association.

SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

TFG: tasa de filtración glomerular.

## I. RESUMEN

**Título:** EFECTO DE DIFERENTES DOSIS EN LA INGESTA DE SODIO SOBRE LA FUNCIÓN RENAL, PÉPTIDO NATRIURÉTICO Y TOLERANCIA AL EJERCICIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y FRACCIÓN DE EXPULSIÓN DISMINUIDA.

**Marco teórico:** La insuficiencia cardiaca (IC) es un problema de salud pública mundial. Los costos generados en la atención de estos pacientes representan un importante desgaste para los sistemas de salud. Los pacientes con IC con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida tienen alto riesgo de hospitalizaciones y mortalidad. Las hospitalizaciones se deben principalmente a síntomas secundarios a retención de agua y sal, por lo que se cree que la dieta hiposódica puede disminuir la probabilidad de reingresos hospitalarios. Las guías internacionales recomiendan en general una ingesta  $\leq 3000$  mg de sodio al día. Sin embargo, se desconoce hasta qué punto debe reducirse la ingesta de sodio, ya que dietas con severa restricción de sodio ( $< 1500$  mg al día) han tenido efectos deletéreos en la evolución de los pacientes. Se desconoce si una restricción moderada de sodio (2000 mg al día) puede ser superior respecto a la recomendación tradicional de  $\leq 3000$  mg al día respecto a beneficios en los niveles de péptidos natriuréticos y tolerancia al esfuerzo.

**Objetivos:** Determinar el efecto de una dieta con 2000 mg/día de sodio vs una dieta con 3000 mg/día de sodio, sobre el valor de péptido natriurético, función renal, y tolerancia al ejercicio en este grupo de pacientes.

**Material y métodos:** Se estudiaron pacientes con IC y FEVI disminuida del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Ensayo clínico controlado de brazos paralelos. Los pacientes fueron aleatorizados a 1) dieta de 2000 mg de sodio, o 2) dieta de 3000 mg de sodio al día durante 20 semanas. Previo a la aleatorización se midieron péptidos natriuréticos (NT-proBNP), tasa de filtración glomerular, y tolerancia al esfuerzo (medido de acuerdo a calidad de vida de acuerdo a la prueba de Minnesota). Al terminar las 20 semanas se les midió nuevamente estas variables. El objetivo primario fue el cambio en los niveles de péptidos natriuréticos, y los objetivos secundarios fueron los cambios en la función renal (seguridad) y la tolerancia al ejercicio.

**Resultados:** Se incluyeron 70 pacientes. El consumo basal de sodio fue de 2368 (rango intercuartílico 2245, 4537) mg en 24 horas. La adherencia a la intervención basado en la cuantificación de sodio urinario fue de 32%. No se observaron diferencias estadísticamente

significativas en los niveles de péptidos natriuréticos (NT-proBNP), tolerancia al esfuerzo, ni la función renal en pacientes aleatorizados a la dieta 3000 mg vs 2000 mg de sodio al día ( $P>0.05$  para todas las comparaciones). El porcentaje de eventos adversos tampoco fue estadísticamente diferente entre grupos ( $P>0.6$  para todos). En el análisis por protocolo, los pacientes que lograron un consumo de sodio menor a 2500 mg/día mostraron mejoría en los niveles de péptidos natriuréticos (diferencia entre grupos -55% [intervalo de confianza al 95% de -27 a -73%,  $p=0.002$ ]), y tolerancia al esfuerzo evaluado por calidad de vida (diferencia entre grupos  $-11\pm 5$  puntos,  $p=0.002$ ), sin cambios significativos en la función renal, eventos de hipotensión sintomática, u otros eventos adversos ( $P>0.3$  para todas).

**Conclusiones:** En este ensayo clínico la adherencia a la intervención fue baja evaluado por sodio urinario de 24 horas. El grupo asignado a menor consumo de sodio no mostró mejorías en los niveles de péptido natriurético. Sin embargo, los pacientes que lograron un consumo de sodio menor a 2500 mg/día parecieron mostrar mejoría en los niveles de péptido natriurético y tolerancia al esfuerzo sin mayores eventos adversos.

**Identificador de ClinicalTrials.gov:** NCT03351283.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, dieta hiposódica, péptido natriurético.

# **EFFECTO DE DIFERENTES DOSIS EN LA INGESTA DE SODIO SOBRE LA FUNCIÓN RENAL, PÉPTIDO NATRIURÉTICO Y TOLERANCIA AL EJERCICIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y FRACCIÓN DE EXPULSIÓN DISMINUIDA.**

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **II. A. Definición y clasificación de insuficiencia cardiaca.**

La insuficiencia cardiaca (IC) se define como una anormalidad en la estructura o función cardiaca, que ocasiona falla del corazón para entregar oxígeno a una tasa adecuada para satisfacer las necesidades de los tejidos con presiones de llenado normales, o que lo hace a expensas de incremento en las presiones de llenado; clínicamente se define como un síndrome donde el paciente presenta disnea, edema, fatiga, elevación de la presión venosa yugular, estertores y desplazamiento del ápex cardiaco como resultado de una anormalidad cardiaca estructural y/o funcional. Muchas de estas manifestaciones resultan de la retención de agua y sal. La insuficiencia cardiaca, de acuerdo a la fracción de expulsión se ha clasificado en: IC con fracción de expulsión izquierda preservada ( $\geq 50\%$ ), de rango intermedio (FEVI de 40-49%), o disminuida si es menor a 40%. Se le llama insuficiencia cardiaca crónica estable a aquel paciente con antecedente de insuficiencia cardiaca pero que se encuentra con sintomatología estable.(1)

Existe una clasificación funcional de la IC que se refiere a la severidad de los síntomas y la tolerancia al ejercicio. Tal clasificación es la de la New York Heart Association (NYHA) y tiene cuatro clases:

- Clase I: Sin limitación a la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga o palpitaciones.
- Clase II: Ligera limitación a la actividad física. El paciente está confortable en reposo, pero la actividad física ordinaria resulta en disnea, fatiga o palpitaciones.
- Clase III: Marcada limitación a la actividad física. El paciente está confortable en reposo, pero actividad física menor a lo ordinario resulta en disnea, fatiga o palpitaciones.
- Clase IV: Paciente incapaz de llevar a cabo ninguna actividad sin molestias. Puede haber síntomas incluso en reposo. Al realizar cualquier actividad aumentan las molestias.(2)



## **II. B. Epidemiología y pronóstico de la insuficiencia cardiaca.**

Aproximadamente 1 a 2% de la población adulta del mundo tiene IC. La incidencia general se acerca a 5 a 10 personas por 1000 personas por año. Las personas menores de 50 años difícilmente desarrollan IC, pero en aquellas mayores de esta edad, la incidencia y prevalencia se incrementarán progresivamente.(3)

En el estudio de Rotterdam, la prevalencia de falla cardíaca fue de 1% en el grupo de 55-64 años, 3% en el de 65-74 años, 7% en el de 75-84 años y más, y más de 10% en aquellos mayores de 85 años.(4)

Uno de los estudios más ilustrativos de IC viene de la población de Olmstead, Minnesota. En tal estudio se usó ecocardiografía para demostrar disfunción sistólica o diastólica. Se encontró que un 2% de la población tenía disfunción sistólica definida como una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) menor a 40%.(5)

Con respecto a la incidencia de IC, el estudio de Rotterdam anteriormente citado demostró que ésta se incrementa de 2.5 por 1000 personas por año en el grupo de 55-64 años de edad, hasta 44 por 1000 personas por año en las que tienen más de 85 años de edad.(4) Así, la IC es más frecuente en hombres que en mujeres (15 y 12 por 1000 personas por año, respectivamente).(3)

Las hospitalizaciones por IC representan un gran costo para los sistemas de salud. En algunos países como Nueva Zelanda, EU y Suecia, el número de hospitalizaciones tuvo un máximo en la década de 1990, después de lo cual parece que el pronóstico de los pacientes ha mejorado. Sin embargo el número aún es muy alto, por ejemplo en Holanda en 1999, las hospitalizaciones por IC fueron de 24 868.(4)

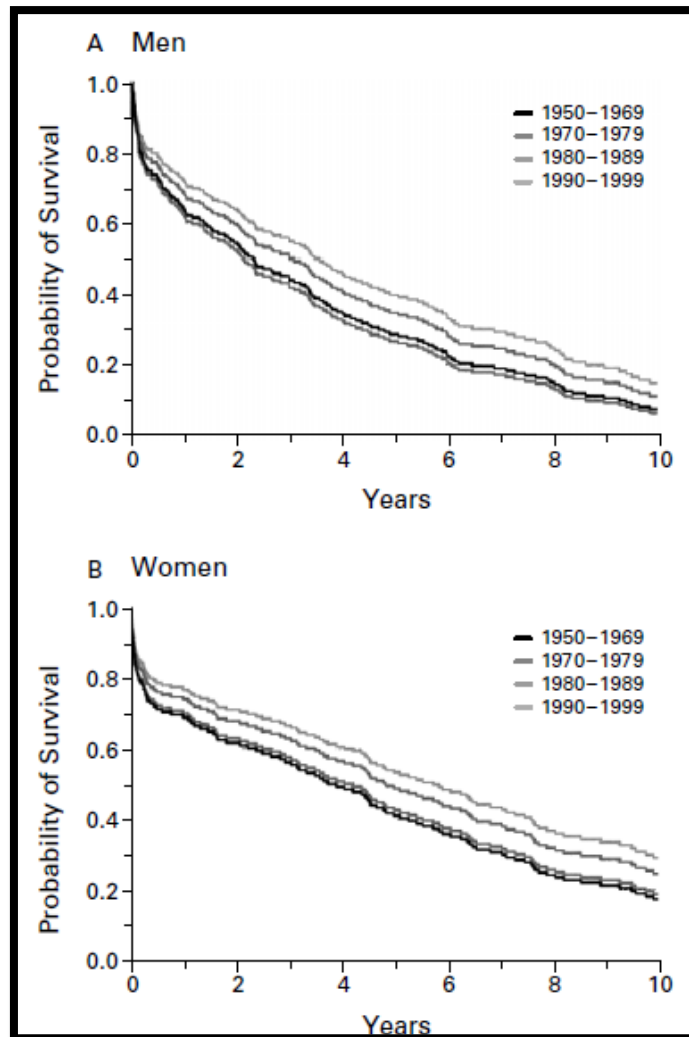
Los costos de la IC incluyen además de las hospitalizaciones, la pérdida de años de vida útil y mayor uso de medicamentos; en Estados Unidos por ejemplo, el costo anual total de la insuficiencia cardíaca en el 2010 fue de 39.2 billones de dólares, que es aproximadamente el 2% del total del gasto en salud de ese país.(6)

### **Pronóstico.**

Además de que la IC es una enfermedad con alta prevalencia, e incidencia creciente. Debemos mencionar que el pronóstico es general muy sombrío. En el estudio de Levy(7) y colaboradores, se demuestra que a pesar de que la sobrevida de los pacientes con IC ha mejorado en los últimos 50 años, aún es una enfermedad con mal pronóstico a largo plazo.

La figura 1 demuestra la sobrevida en mujeres y hombres. Tal como se observa, la sobrevida a 5 años no llega al 50%.

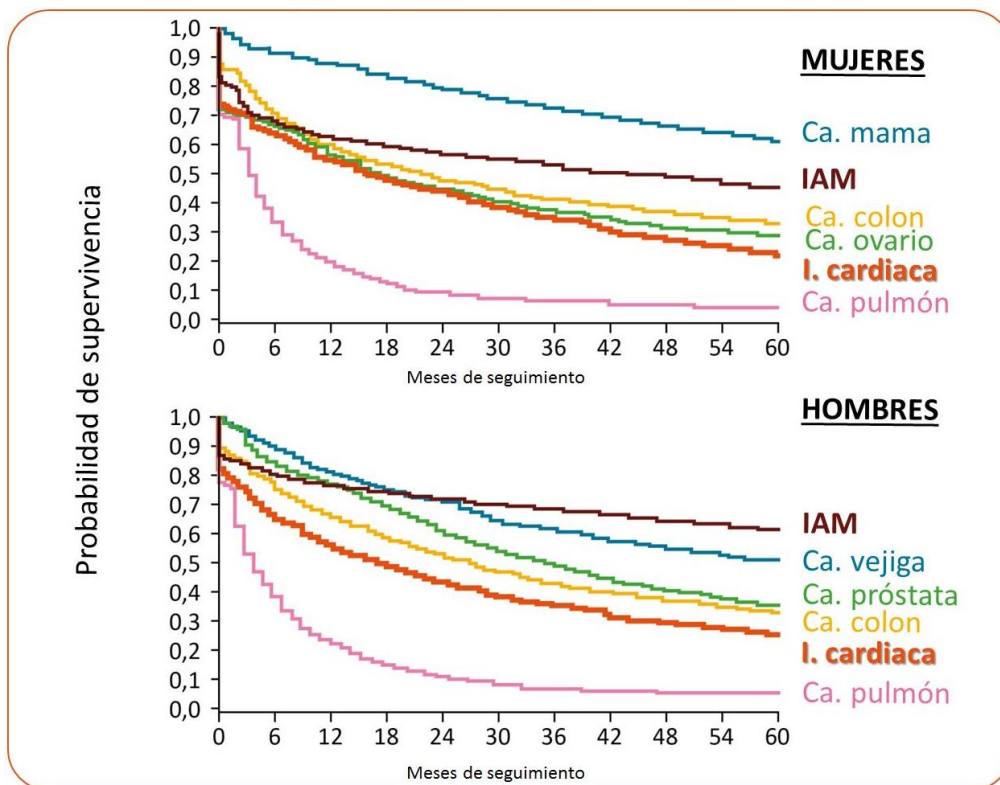
Figura 1. Sobrevida de mujeres y hombres con IC de acuerdo a la década en que fueron diagnosticados.



Tomado de Levy et al. N Engl J Med. 2002;374:1397-1402.

De hecho, al comparar el pronóstico de la IC con otras enfermedades, la IC tiene un pronóstico tanto o más malo como muchas neoplasias malignas. La figura 2 compara la sobrevida a 60 meses de seguimiento en diferentes cohortes según la enfermedad de base. Tal como se muestra, tanto en hombres como en mujeres, la mortalidad por IC es mayor que el cáncer de ovario o el cáncer de colon, solo por detrás del cáncer de pulmón.(8)

Figura 2. Sobrevivida en mujeres y hombres de acuerdo a enfermedad de base.



Modificado de Stewart S, et al. Eur J Heart Fail. 2001;3:315:322.

Por tal motivo, los esfuerzos encaminados a disminuir la mortalidad y/o morbilidad de estos pacientes son apremiantes.

## **II. C. Etiología de insuficiencia cardiaca.**

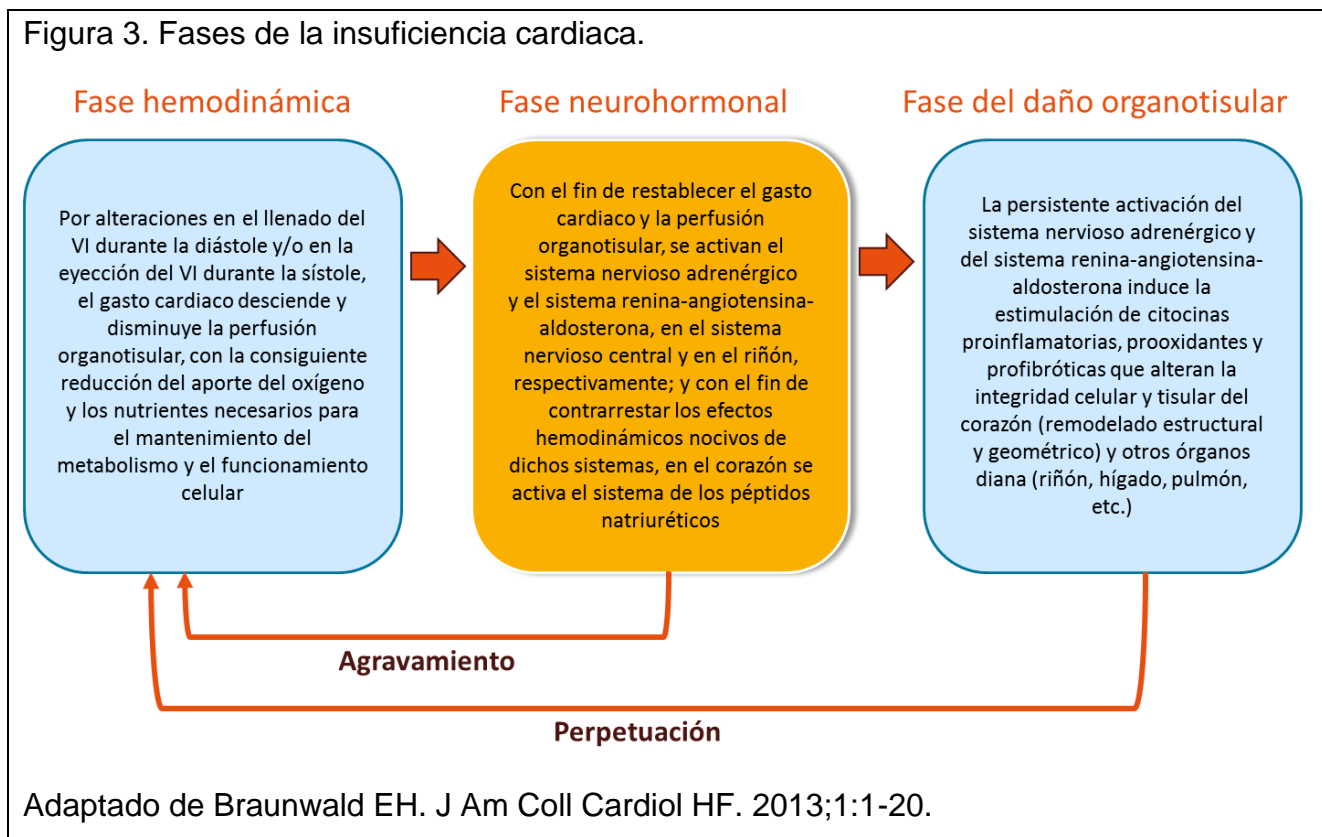
Existen múltiples causas de IC. No existe una clasificación universalmente aceptada de la etiología IC; además múltiples pacientes se superponen en varias categorías. La Sociedad Europea de Cardiología divide las causas en trece grupos:(2)

1. Enfermedad isquémica coronaria.
2. Daño tóxico.
3. Daño miocárdico mediado por inflamación o mecanismos inmunes.
4. Enfermedades infiltrativas.
5. Alteraciones metabólicas.
6. Anormalidades genéticas.
7. Hipertensión arterial sistémica.
8. Alteraciones de las válvulas cardíacas y el miocardio.
9. Patologías pericárdicas y endomiocárdicas.
10. Estados de alto gasto cardíaco.
11. Sobrecarga de volumen.
12. Taquiarritmias.
13. Bradiarritmias.

En la práctica diaria, las causas más frecuentes de IC que vemos son la enfermedad isquémica coronaria y las valvulopatías. Existen también otros pacientes en quienes no podemos determinar la causa de la IC y se les considera como miocardiopatías idiopáticas.

## II. D. Fisiopatología y tratamiento de la insuficiencia cardiaca y la retención de agua y sal.

La explicación de cómo es que la IC se asocia a cambios a nivel sistémico se explica por tres diferentes fases: fase hemodinámica, fase neurohormonal y fase del daño órgano-tisular.(9) La figura 3 resume tales fases.



La IC se asocia a cambios en el gasto cardiaco, presiones venosas sistémicas y la baja perfusión renal, la cual dispara la actividad simpática y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo cual crea un ciclo vicioso, ya que este sistema genera retención de agua y sal.(10) Existe evidencia de que el sistema natriurético está alterado en los pacientes con IC, lo cual a su vez promueve mayor retención de agua y sal, que a su vez forma la base fisiopatológica de las recomendaciones de la dieta baja en sal en pacientes con IC, sin importar la etapa en la que se encuentre el paciente.

Dada la explicación anterior, puede considerarse una dieta hiposódica podría disminuir la retención de sal, y por lo tanto de agua, y así mejorar los síntomas de retención hidrosalina. Sin embargo, si la baja ingesta de sodio es suficientemente baja, ésta puede generar hipoperfusión renal. Esta hipoperfusión renal activa receptores específicos que desencadenan mayor activación del sistema simpático y síntesis de renina; todo esto



pieza angular en el tratamiento de estos pacientes al bloquear este sistema.(12) La retención de agua y sal provocada por el SRAA provoca aumento en la precarga del corazón, lo cual se entiende como aumento del volumen sanguíneo que el corazón recibe por minuto. Este aumento del volumen genera aumento de la presión de los ventrículos.(10) Como respuesta ante este aumento de presión de los ventrículos, el corazón libera hormonas como el péptido natriurético. Los péptidos natriuréticos como su nombre lo dicen, tienen la función de natriuresis, como un mecanismo compensador.(9) Existe evidencia vasta que ha asociado la elevación de péptidos natriuréticos con un peor pronóstico en pacientes con IC. Independientemente de su valor, muchos estudios han demostrado convincentemente que el BNP y el NT-proBNP proveen información pronóstica relevante con respecto a resultados desfavorables (muerte, muerte de origen cardiovascular, hospitalización de causa cardiovascular) en pacientes con IC. En modelos multivariados, BNP y NT-proBNP fueron superiores a otros parámetros pronósticos y en algunos estudios han sido los únicos predictores independientes del pronóstico.(13)

Los complejos mecanismos que interactúan en los pacientes con IC, pueden resumirse de la siguiente manera: el SRAA es un mecanismo compensador que a largo plazo agrava y perpetúa la IC al retener agua y sal, además de producir efectos proliferativos y fibróticos en el miocardio. El sistema de los péptidos natriuréticos es un mecanismo de defensa que intenta aliviar la retención hidrosalina al favorecer la eliminación de sal a través de los riñones.(9) El exceso en el consumo de sal favorecerá el efecto del SRAA y los síntomas de retención hidrosalina. Sin embargo, una severa restricción en el consumo de sal puede igualmente desencadenar la activación del SRAA al haber hipoperfusión renal y ser igualmente deletérea para los pacientes con IC.

## **II. E. Evidencia de los distintos grados de restricción de sal como parte del tratamiento de pacientes con IC y FEVI disminuida**

La Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda que todos los adultos deben consumir menos de 2 gramos de sodio o su equivalencia que es menos de 5 gramos de sal al día.(14) Esta recomendación de consumir menos de 5 gramos de sal al día aplica para pacientes con o sin hipertensión arterial sistémica. Sin embargo, excluye a pacientes con insuficiencia cardiaca ya que pueden requerir dietas específicas.(14)

Sin embargo, el consumo de sal promedio es mucho mayor en la población general. Por ejemplo, en un estudio de pacientes sin IC, el consumo de sodio promedio fue de 3.4 gramos al día, que equivale a 8.5 gramos de sal al día.(15)

Con lo que respecta a las recomendaciones de la ingesta de sal en pacientes con IC, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología del 2016 recomiendan que los pacientes eviten consumir más de 6 gramos de sal al día (que equivaldría a 2.4 gramos de sodio al día), si bien, reconocen que no hay evidencia, y que se desconoce si ésta y otras recomendaciones impacten en la morbilidad de los pacientes con IC.(2) Las guías de esta misma sociedad recomendaban en el 2012 disminuir el consumo de sodio a menos de 2 gramos al día, lo que corresponde a 5 gramos de sal al día que es la misma recomendación de la OMS a la población general.(1) Igualmente sin evidencia suficiente.

En cambio, las guías de la American Heart Association, dan una recomendación IIa, con nivel de evidencia C para la restricción de sodio a menos de 3 gramos al día (que equivale a menos de 7.5 gramos de sal).(16)

En el estudio Dunbar y colaboradores,(17) el consumo promedio de sodio en pacientes con IC durante el seguimiento habitual es de  $4238 \pm 2044$  mg al día. Esto indica que en general los pacientes con IC consumen más sodio de lo recomendado, pero menos que la población general, cuyo consumo promedio es de 8.5 gramos al día.(15) Sin embargo, debemos enfatizar que estas cifras pertenecen a población norteamericana, y dado que la alimentación es diferente en comparación con la población mexicana, es difícil extrapolar tales resultados a nuestro medio.

Con respecto al apego a la dieta hiposódica, en el trabajo antes citado de Dunbar y colaboradores, solo el 32% de los pacientes en seguimiento convencional tuvo un adecuado apego a la dieta hiposódica, considerado como un consumo de sodio  $\leq 2500$  mg al día.(17) Sin embargo, el apego aumentó al 61.5% cuando se realizó una intervención donde se educaba a toda la familia.(17)



Con respecto a la forma en que se realiza el monitoreo de la ingesta de sodio al día, debemos mencionar que casi el 100% del sodio consumido en la dieta se absorbe durante la digestión, y la excreción urinaria es el principal mecanismo para mantener el balance de sodio.(15) De hecho, la mayoría de los estudios que evalúan la ingesta de sodio, miden sodio en orina de 24 horas considerándolo un equivalente de la excreción total y por lo tanto de su consumo.(14,15,17,18)

Muy pocos estudios han evaluado el impacto de diferentes ingestas de sodio en resultados en pacientes con IC,(16) siendo la mayoría de ellos observacionales, y solo tres experimentales.(19–21) En tales estudios las dietas asignadas fueron de 1840 mg vs 2760 mg de sodio en 24 horas. Los desenlaces fueron muerte y readmisión hospitalaria. En todos los estudios se concluyó que una dieta de 1840 mg se asociaba a mayor incidencia de hospitalizaciones por IC. Sin embargo, vale la pena mencionar que todos los estudios fueron realizados en un solo centro por el mismo grupo de investigadores, apenas el 50% de los pacientes tomaban inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECAs), y menos del 40% tomaban betabloqueadores; además se publicó una editorial donde se cuestionan dos de estos artículos, dado que la información está repetida y aparentemente no se pudo recuperar la información original que validara los resultados.(22)

De la misma manera, estos estudios estaban integrados por pacientes recién egresados del hospital, que usaban dosis altas de furosemide (125 -250 mg), lo cual limita la generalizabilidad de los resultados.

Debemos recalcar que los pacientes con IC tienen una importante activación del SRAA de acuerdo a lo explicado en el apartado II.D. Por lo tanto, es probable que la dieta hiposódica ejerza efectos diferentes si el paciente toma o no inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En el estudio de Doukky y colaboradores, se analizó un subgrupo de pacientes de la cohorte “HF Adherence and Retention Trial”; se dividió a los pacientes de acuerdo a si consumían <2500 mg de sodio vs  $\geq$ 2500 mg de sodio al día. En un análisis de propensión, se encontró que la restricción de sodio se asociaba a mayor riesgo de muerte u hospitalización cardiovascular (HR 1.85, IC 95% 1.21-2.84); sin embargo, en el análisis de subgrupos se encontró que la restricción de sodio se asociaba a mayor riesgo de muerte u hospitalización cardiovascular en pacientes que no recibían IECA (HR 5.78, IC 95% 1.93-17.27).(23)

En nuestra opinión, los hallazgos de Doukky y colaboradores tienen plausibilidad biológica, ya que la dieta hiposódica estricta puede exacerbar la activación del SRAA, lo cual es

deletéreo a los pacientes si no toman IECA. Pero si todos tomaran IECA, desconocemos cuáles serían los resultados. Por tal motivo, consideramos que los hallazgos de Paterna y colaboradores(19–21) antes mencionados, deben ser interpretados con cautela, pues solo la mitad de los pacientes tomaba IECA.

Nosotros pensamos que si se desea evaluar el efecto de diferentes grados de restricción de sodio en la dieta en pacientes con IC y FEVI disminuida, debe ser en pacientes que estén tomando obligatoriamente un IECA o un ARA, y que se debería investigar en primer lugar si estos cambios en la ingesta de sodio producen cambios en el funcionamiento renal, en el SRAA y por supuesto en el péptido natriurético.

Actualmente se lleva a cabo un estudio de fase II que asignará pacientes a 1500 vs 3000 mg de sodio al día, su objetivo principal es la tolerancia de la dieta.(24)

## **II. F. Evaluación de la función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca.**

La insuficiencia renal es una comorbilidad muy frecuente en pacientes con insuficiencia cardiaca; aproximadamente 50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan algún grado de disfunción renal.(25) La presencia de insuficiencia renal se asocia con un peor pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca, y los mecanismos específicos por los que esto ocurre son múltiples y no todos han sido aclarados.(26) De hecho el deterioro de la función renal secundario a insuficiencia cardiaca se asocia a mayor número de hospitalizaciones, empeoramiento progresivo de la insuficiencia renal pudiendo llegar a ser necesario tratamiento sustitutivo, y finalmente la muerte.(27)

Aunque se sabe que la dieta hiposódica no afecta el funcionamiento renal en pacientes sin IC(14), se desconoce si en pacientes con IC y por lo tanto mayor actividad del SRAA puede afectar el funcionamiento renal, específicamente la TFG. Dado que la TFG es el mayor determinante de la función renal, puede ser considerado como un desenlace importante que medir en pacientes con IC.(28)

Diferentes estudios han buscado la mejor manera de medir la TFG. Las guías Kidney Disease Global Outcome(28) mencionan como estándar de oro para medir la TFG la administración de una sustancia exógena vía intravenosa, y medir su aclaramiento a través de una sonda vesical. Existen distintos marcadores para realizar que se pueden administrar para este fin. La inulina se considera como el estándar de referencia, sin embargo es caro y el procedimiento es complejo.

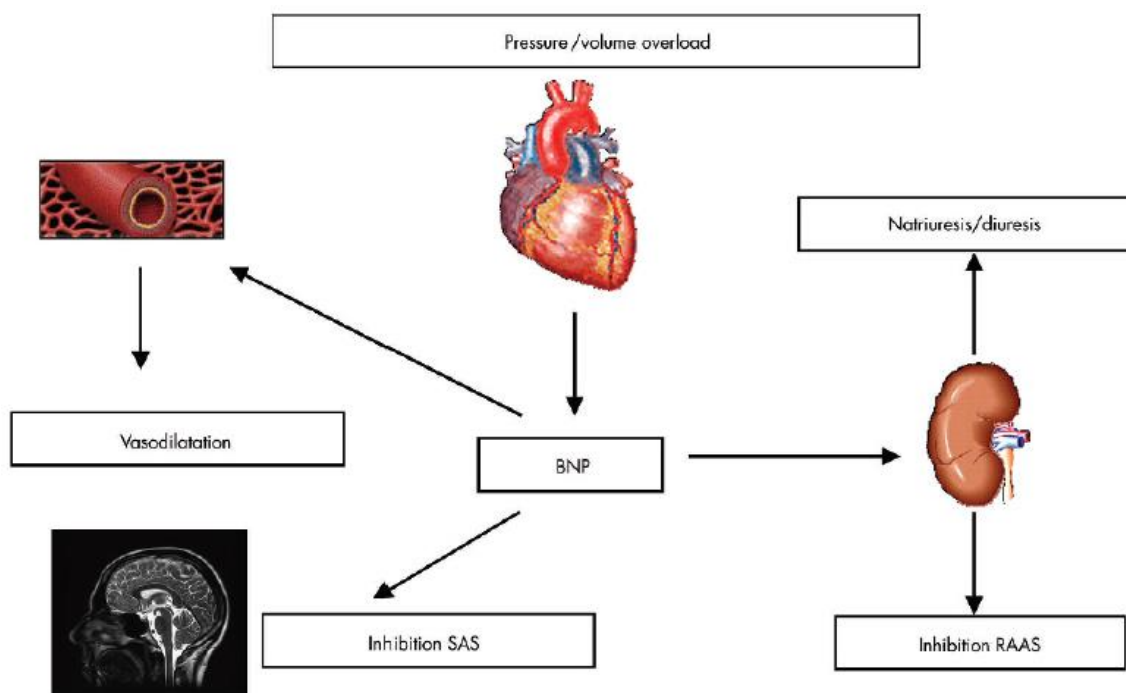
Una forma práctica de medir la TFG es mediante la depuración de creatinina endógena. Aunque se conoce que no es el método más exacto para estimar la TFG exacta del paciente, sí permite estimar cambios en ésta a través del tiempo en el mismo paciente.

## II. G. Importancia del péptido natriurético en el pronóstico de pacientes insuficiencia cardiaca.

Los péptidos natriuréticos tienen la función de eliminar la sal del organismo a través del riñón, como un mecanismo compensador de la insuficiencia cardiaca.(9) Existen varios tipos de péptidos natriuréticos como el péptido natriurético atrial o ANP, el péptido natriurético tipo C o CNP y el ya comentado péptido natriurético cerebral o BNP (brain natriuretic peptide). Se debe mencionar que el BNP se sintetiza principalmente en el miocardio ventricular; el nombre de “cerebral” es porque se aisló por primera vez en el cerebro de un cerdo.(13)

El mecanismo que provoca que el miocardio ventricular sintetice y libere BNP es el estrés de la pared ventricular, es decir, el aumento en las presiones de llenado del corazón. Una vez liberado el BNP, provoca natriuresis en el riñón, inhibe el sistema renina-angiotensina, inhibe el sistema nervioso simpático y provoca vasodilatación. La figura 5 describe las funciones del BNP.

Figura 5. Liberación y función del BNP.

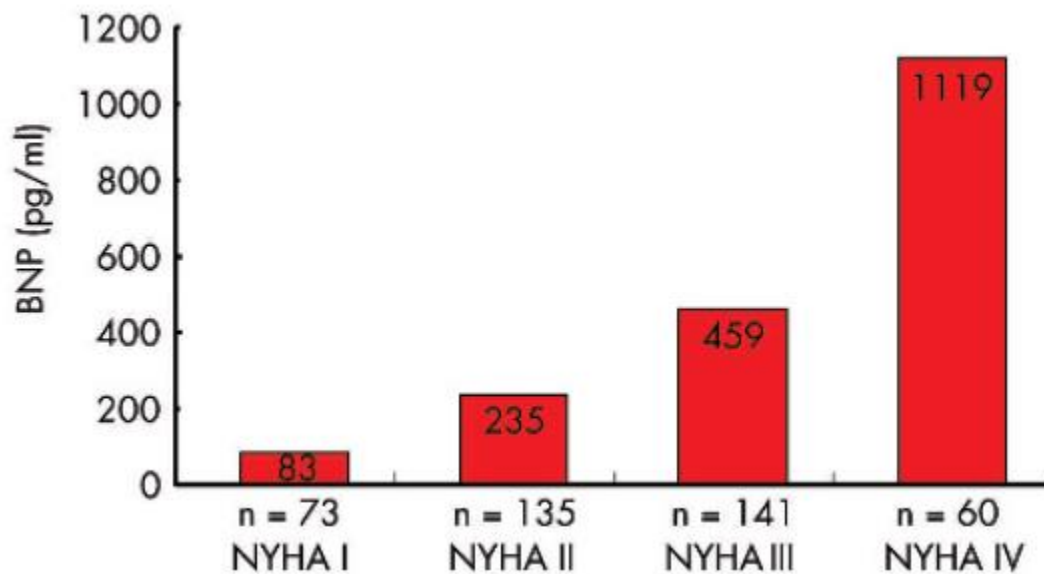


BNP: péptido natriurético cerebral; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona; SAS: sistema nervioso simpático. Tomado de Weber M, Hamm C. Heart 2006;92:843-849.

Muchos estudios han demostrado que la elevación de BNP o NT-proBNP son predictores independientes de desenlaces desfavorables como muerte u hospitalizaciones.(13)

De la misma manera, la elevación de BNP se asocia con la severidad de la insuficiencia cardiaca. En la figura 6 se muestra como en pacientes con insuficiencia cardiaca, a mayor deterioro de la clase funciona, hay mayor elevación de BNP.

Figura 6.



NYHA: New York Heart Association.

Tomado de Weber M, Hamm C. Heart 2006;92:843-849.

Por tal motivo, en la actualidad se considera que el valor de los péptidos natriuréticos, ya sea BNP o NT-proBNP son excelentes marcadores del pronóstico de los pacientes. De hecho en múltiples estudios de fase II se ha usado el valor de BNP como un desenlace subrogado. Por ejemplo, el medicamento Sacubitril/Valsartan que ha demostrado disminuir la mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI reducida en el estudio PARADIGM,(29) fue evaluado inicialmente en el estudio PARAMOUNT, un ensayo clínico controlado de fase II donde el desenlace principal fue el valor de NT-proBNP.(30) Efectivamente, el medicamento Sacubitril/Valsartan redujo los valores de NT-proBNP.

Por lo tanto, una maniobra que modifique los valores de BNP o NT-proBNP puede ser considerada como potencialmente útil para mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes.

### III. JUSTIFICACIÓN

Conocer el consumo promedio de sodio de los pacientes con IC y FEVI disminuida de nuestro medio puede ayudarnos a saber que tan bien siguen el tratamiento no farmacológico estos pacientes, y cuántos pacientes necesitan apoyo de Nutriología para mejorar su apego.

Conocer si una dieta con mayor restricción de sodio se asocia a mayor valor de péptido natriurético, puede aportar información acerca del grado de restricción que puede ser más adecuado para los pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI disminuida. La determinación de la TFG, actividad plasmática de la renina y aldosterona puede ayudar a entender si el grado de restricción de sodio se asocia a menor filtrado glomerular y mayor activación del SRAA.

La información obtenida de este trabajo, puede servir a mediano plazo para realizar un ensayo clínico controlado de fase III que tenga como objetivo determinar si determinada restricción de sodio disminuye la incidencia de eventos clínicos.

Este trabajo es relevante, pues representa una oportunidad para entender cómo mejorar la prescripción del tratamiento no farmacológico de los pacientes IC y FEVI disminuida, sin que esto implique aumentar los costos de la atención.

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La insuficiencia cardiaca es un problema de salud mundial. Las hospitalizaciones son una de las principales causas de gastos sanitarios y se deben principalmente a síntomas por retención hidrosalina. El tratamiento no farmacológico de la IC con FEVI disminuida carece de evidencia suficiente para recomendar una ingesta específica de sal. Desconocemos cuál es el consumo promedio de sal en pacientes con IC y FEVI disminuida en nuestro medio, y cuál es el grado de apego a una dieta hiposódica.

Aunque empíricamente se pensaría que una mayor restricción de sal puede ser benéfica, ésta puede ocasionar mayor actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona con la subsecuente retención de agua y sal y aumento en las presiones de llenado (elevación de péptido natriurético), lo cual puede ser deletéreo en la evolución de los pacientes y empeorar su pronóstico.

Por lo anterior, nos planteamos las siguientes preguntas:

En pacientes con IC y FEVI disminuida,

- ¿Cuál es el promedio de consumo de sodio por día evaluado por sodio en orina de 24 horas?
- ¿Cuál es el efecto de una dieta hiposódica estricta (2000 mg de sodio al día) en comparación con una dieta hiposódica moderada (3000 mg de sodio al día) durante 20 semanas sobre el péptido natriurético?

## V. OBJETIVO PRINCIPAL.

En pacientes con IC y FEVI disminuida:

Para la fase 1: Determinar el promedio del consumo de sodio.

Para la fase 2: Determinar el efecto de una dieta hiposódica estricta (2000 mg de sodio al día) en comparación con una dieta hiposódica moderada (3000 mg de sodio al día) durante 20 semanas sobre el péptido natriurético.

### **Objetivos secundarios (de la fase 2).**

En pacientes con IC estable y FEVI disminuida:

1. Determinar el efecto de una dieta hiposódica estricta (2000 mg de sodio al día) en comparación con una dieta hiposódica moderada (3000 mg de sodio al día) durante 20 semanas sobre la TFG estimada mediante depuración de creatinina en orina de 24 horas.
2. Determinar el efecto de una dieta hiposódica estricta (2000 mg de sodio al día) en comparación con una dieta hiposódica moderada (3000 mg de sodio al día) durante 20 semanas sobre la tolerancia al ejercicio evaluada mediante la clase funcional de la NYHA.
3. Determinar el efecto de una dieta hiposódica estricta (2000 mg de sodio al día) en comparación con una dieta hiposódica moderada (3000 mg de sodio al día) durante 20 semanas sobre la calidad de vida evaluada mediante la prueba de Minnesota.
4. Determinar el porcentaje de pacientes que requieren hospitalización por cualquier causa en el grupo de una dieta hiposódica estricta (2000 mg de sodio al día) en comparación con una dieta hiposódica moderada (3000 mg de sodio al día) durante 20 semanas.
5. Determinar el efecto de una dieta hiposódica estricta (2000 mg de sodio al día) en comparación con una dieta hiposódica moderada (3000 mg de sodio al día) durante 20 semanas sobre la actividad plasmática de la renina.
6. Determinar el efecto de una dieta hiposódica estricta (2000 mg de sodio al día) en comparación con una dieta hiposódica moderada (3000 mg de sodio al día) durante 20 semanas sobre la aldosterona.
7. Describir las variables asociadas con el consumo de sodio.



8. Describir las variables asociadas con mala calidad vida.

## VI. HIPÓTESIS:

### Fase 1:

- En pacientes con IC y FEVI disminuida, el promedio de consumo de sodio al día evaluado por sodio en orina de 24 hora será de  $4238 \pm 2044$  mg.

### Fase 2:

- En pacientes con IC y FEVI disminuida, una dieta hiposódica estricta (2000 mg de sodio al día) durante 20 semanas aumentará 190 pg/ml los valores de péptido natriurético en comparación con una dieta hiposódica moderada (3000 mg de sodio al día).

## VII. PACIENTES Y MÉTODOS:

### VII. I. Marco poblacional.

A. Población diana: Pacientes con IC estable y FEVI disminuida.

B. Población accesible: Pacientes con IC estable y FEVI disminuida en seguimiento por consulta del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El estudio se llevará a cabo de agosto de 2016 a agosto de 2020.

### VII. II. Diseño muestral.

A. Tipo de muestreo: No aleatorio de casos consecutivos.

B. Tamaño de la muestra:

a) La fórmula para la fase 1 del estudio para el cálculo de una media es:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * S^2}{d^2}$$

Se utilizó un valor de alfa de 0.05 y se acepta una precisión (d) de hasta 400mg. De acuerdo al estudio de Dunbar(17) y colaboradores, la desviación estándar del consumo de sodio es de 2044 mg. Se obtuvo un tamaño muestral de 100 pacientes.

b) La fórmula para la fase 2 para una diferencia de medias es:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Se utilizó un valor de alfa de 0.05 a 2 colas y poder de 0.80. De acuerdo al estudio de Paterna y colaboradores,(20) la media de BNP en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI disminuida asignados a una dieta hiposódica moderada es de  $555 \pm 175$  pg/ml, y la media de pacientes con una dieta hiposódica estricta es de  $745 \pm 305$  pg/ml. Con el tamaño de la fórmula antes mencionado se obtuvo un tamaño de muestra de 29 pacientes por grupo, más 20% de probables pérdidas equivale a 34 pacientes por grupo. Dado que es un estudio de brazos paralelos el total será de 68 pacientes.

Para los objetivos secundarios, se realizó el ejercicio del cálculo del tamaño de la muestra si bien el objetivo principal del estudio es el cambio en el valor de péptido natriurético.

Variable	Media	Desviación estándar	Diferencia a encontrar	N por grupo	N total (incluyendo 20% de pérdidas)
Act. Renina(20)	3.42	2.8	2.31	24	52
Aldosterona(20)	183	156	112	31	68
TFG(31)	74	28	22.2	25	60
Hospitalización por cualquier causa	Proporción 1: 52%	Proporción 2: 18%		30	72

### **VII. III. Características del diseño**

Característica	Maniobra	Direccionalidad	Recolección de información	Número de grupos	Tipo de estudio
<b>Fase 1</b>	Observacional	Sin dirección	Prolectivo	Descriptivo	Transversal descriptivo
<b>Fase 2</b>	Experimental	Prospectivo	Prolectivo	Analítico	Ensayo clínico controlado, aleatorizado de brazos paralelos.

El estudio se realizará en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca estable.

### **VII. IV. Criterios de selección:**

1. Criterios de inclusión:

- a. Pacientes del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de IC estable y FEVI disminuida. Tal definición contemplará lo siguiente:

1. Los pacientes deberán tener ecocardiograma de máximo 6 meses de antigüedad con FEVI <40% realizado en el Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI.
2. Clase funcional I-III de la NYHA
3. Tratamiento médico óptimo el cual debe incluir ambos medicamentos:
  - a. Un IECA o un ARA: serán considerados enalapril, ramipril, lisinopril, perindopril o trandolapril. Si el paciente no toma IECA, serán también considerados aquellos que tomen un ARA como losartan, valsartan o candesartan. No importa la dosis que tomen.
  - b. Un Betabloqueador: serán considerados metoprolol, carvedilol o bisoprolol.
4. Sin cambios en el tratamiento farmacológico en las últimas 4 semanas (sin cambios en las dosis del IECA, betabloqueador o diuréticos usados).
- b. Mayores de 18 años de edad.
- c. Cualquier género.
- d. Presión arterial sistólica mayor o igual a 90 mmHg.
- e. Con consentimiento informado para participar en el estudio.

2. Criterios de No Inclusión:

- a. Antecede de internamiento por insuficiencia cardíaca hace menos de un mes.
- b. Enfermedad renal crónica: tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula de CKD-EPI <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- c. Hiponatremia: Sodio menor a 130 mmol/lit.
- d. Anemia: Hemoglobina menor a 10 g/dl.

- e. Pacientes que serán llevados a cualquier tipo de intervención en los próximos 12 meses con objeto de mejorar la función ventricular, como intervención coronaria percutánea o revascularización quirúrgica
- f. Cualquier valvulopatía de grado severo.
- g. Demencia
- h. Cáncer
- i. Pacientes que tengan planeado cambio de domicilio en los próximos 12 meses.

3. Criterios de Eliminación:

- a. Sujetos que deseen salir del estudio.
- b. Pacientes que se pierdan durante el seguimiento.

## **VII. V. Estudios paraclínicos.**

Se realizarán los siguientes estudios de laboratorio:

- Biometría hemática completa.
- Glucosa.
- Creatinina.
- Urea.
- Sodio.
- Potasio.
- Cloro.
- Actividad plasmática de la renina.
- Aldosterona
- Péptido natriurético (NT-proBNP).
- Sodio en orina de 24 horas.
- Depuración de creatinina en orina de 24 horas.

Para consultar la metodología de medición de estos estudios favor de revisar el Manual de Procedimientos.

## VII. VI. Variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Función dentro del Protocolo	Tipo de Variable	Unidades de Medición
<b>Dieta con diferentes grados de restricción de sodio</b>	Conjunto de indicaciones por un Nutriólogo de la cantidad de nutrimentos a consumir en 24 hora.	Un Nutriólogo elaborará dietas específicas para cada paciente. Las dietas serán idénticas en: calorías de acuerdo al peso del paciente. La única diferencia en las dietas será el contenido de sodio, que será: <ul style="list-style-type: none"> <li>● 3000 mg de sodio.</li> <li>● 2000 mg de sodio.</li> </ul> Los pacientes tendrán permitido una ingesta máxima de 1.5 litros de agua al día	Maniobra (independiente)	Cualitativa	Dieta de 3000 mg, dieta de 2000 mg.
<b>Péptido natriurético cerebral tipo NT-proBNP</b>	Péptido producido principalmente por el miocardio ventricular en respuesta al estrés de la pared.	Se realizará su determinación en suero mediante inmunoanálisis. Ver manual de procedimientos.	Dependiente (objetivo principal)	Cuantitativa continua	Pg/ml
<b>Tasa de filtración glomerular por depuración de creatinina</b>	Son los mililitros de sangre que son filtrados por los riñones durante un minuto.	Los pacientes recolectarán la orina de 24 horas de manera convencional (desecharán la primera orina de la mañana, posteriormente almacenarán la orina en un recipiente de plástico durante 24 horas, la recolección termina al día siguiente con la primera orina de la mañana). Se determinará creatinina sérica y urinaria y se calculará la depuración de creatinina de manera convencional con la fórmula: $CICr = [Cr \text{ en orina (mg/dl)} \times \text{volumen (ml)}] / [Cr \text{ en suero (mg/dl)} \times \text{tiempo (min)}]$ .	Dependiente (objetivo secundario)	Cuantitativa	ml/min/1.73m <sup>2</sup>
<b>Calidad de vida</b>	Instrumento de autoevaluación validado internacionalmente que mide la así llamada calidad de vida.	El paciente contestará solo el cuestionario de calidad de vida Minnesota, el cual es autoaplicable. Tal medición se realizará el día que se incluya al paciente y al final del estudio.	Dependiente (objetivo secundario)	Cuantitativa	puntos
<b>Actividad plasmática de la renina</b>	Grado de funcionamiento de la hormona renina expresado por hora en relación a la cantidad de generación de Angiotensina I	Se realizará en suero mediante ensayo inmunométrico de dos sitios en fase sólida con el kit comercial ACTIVE™ RENINA IRMA DLS-25100 (Diagnostic Systems Laboratories, Inc). Ver manual de procedimientos.	Dependiente (objetivo secundario)	Cuantitativa	ng/ml/hr
<b>Aldosterona</b>	Hormona producida por las glándulas suprarrenales cuya función es la retención de agua y sal por el riñón	Se realizará en suero mediante radio-inmuno-ensayo de fase sólida con el kit Coat A Count Aldosterone (Diagnostic Product Corporation, LA. California). Ver manual de procedimientos.	Dependiente (objetivo secundario)	Cuantitativa	ng/dl
<b>Hospitalización no planeada por cualquier causa</b>	Proceso mediante el cual un paciente es ingresado a hospitalización por ser atendido por una complicación.	Los pacientes serán seguidos de manera estrecha durante el estudio. Si presentan cualquier molestia serán invitados a atenderse en el Hospital de Cardiología donde se determinará la necesidad de hospitalización o no. El equipo de Urgencias definirá si el paciente requiere o no hospitalización.	Dependiente (objetivo secundario)	Cualitativa dicotómica	(0=no, 1=si)
<b>Sodio en orina de 24 horas</b>	Es un electrolito presente en el cuerpo humano con múltiples funciones, principalmente las relacionadas a la homeostasis del agua.	Se hará recolección de orina de 24 horas que terminará con la primera orina de la mañana. Se hará determinación convencional de sodio calculando el total de mg por día. Ver manual de procedimientos.	Descriptor	Cuantitativa continua	mEq/día
<b>Edad</b>	Tiempo que una persona ha vivido, contada desde el nacimiento.	Tiempo que ha vivido una persona, medido en años, y obtenido por manifestación del paciente, y/o tomada del expediente clínico.	Descriptor	Cuantitativa discreta	Número de años vividos
<b>Sexo</b>	Conjunto de caracteres anatómico-fisiológicos que distinguen masculino de femenino entre los individuos de una misma especie.	Se anotará de acuerdo a lo reportado en el expediente y características fenotípicas observadas.	Descriptor	Cualitativa nominal dicotómica	0 = mujer 1 = hombre
<b>Presión arterial sistólica</b>	Es la fuerza generada por el paso de la sangre sobre las arterias durante la sístole ventricular.	Se medirá la presión arterial con un baumanómetro en la primera consulta. Se utilizará técnica auscultatoria asegurando que el paciente permanezca al menos 10 minutos sentado de acuerdo a lo estipulado en la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999.	Descriptor	Cuantitativa continua	mmHg
<b>Presión arterial diastólica</b>	Es la fuerza generada por el paso de la sangre sobre las arterias durante la diástole ventricular.	Se medirá la presión arterial con un baumanómetro en la primera consulta. Se utilizará técnica auscultatoria asegurando que el paciente permanezca al menos 10 minutos	Descriptor	Cuantitativa continua	mmHg

sentado de acuerdo a lo estipulado en la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999.					
<b>Superficie corporal total</b>	Son los metros cuadrados de superficie corporal calculado a través de la talla y el peso.	Se calculará con la fórmula de Mosteller en la primera consulta a través del peso y la talla.	Descriptoria	Cuantitativa continua	Metros cuadrados
<b>Frecuencia cardiaca</b>	Número de veces que el corazón se contrae en un minuto	Se tomará mediante auscultación directa del área precordial contando el número de latidos en un minuto	Dependiente	Cuantitativa continua	Latidos por minuto
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Enfermedad crónica caracterizada por elevación persistente de la presión arterial sanguínea	Documentación en el expediente de que el paciente tenga el antecedente o lo refiera en el interrogatorio	Descriptoria	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
<b>Diabetes mellitus</b>	Enfermedad caracterizada por el fenotipo de elevación de la glucosa en sangre	Documentación en el expediente e interrogatorio de que el paciente tenga el antecedente	Descriptoria	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
<b>Dosis de diurético usada</b>	Es la cantidad de diurético de asa usada por día como parte del tratamiento del paciente	Se registrará el número total de mg de furosemide que toma el paciente.	Descriptoria	Cuantitativa continua	Mg/día
<b>Cardiopatía isquémica</b>	Enfermedad cardiaca producida por acumulación de placas de colesterol en las arterias coronarias que afecta la función miocárdica	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico	Descriptoria	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
<b>Dosis de IECA</b>	Prescripción indicada por el médico tratante de un IECA que el paciente debe tomar al día.	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico	Descriptoria	Cuantitativa continua	Mg/día
<b>Dosis de ARA</b>	Prescripción indicada por el médico tratante de un ARA que el paciente debe tomar al día.	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico	Descriptoria	Cuantitativa continua	Mg/día
<b>Dosis de beta bloqueador</b>	Prescripción indicada por el médico tratante de un beta bloqueador que el paciente debe tomar al día.	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico	Descriptoria	Cuantitativa continua	Mg/día
<b>Dosis de ARM</b>	Prescripción indicada por el médico tratante de un ARM que el paciente debe tomar al día.	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico	Descriptoria	Cuantitativa continua	Mg/día



## VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

### **Reclutamiento.**

1. El investigador JBIM revisará los expedientes de los pacientes que se presenten a consulta del servicio de Insuficiencia o Rehabilitación Cardíaca. Se buscarán aquellos que tengan ecocardiograma con menos de 6 meses de antigüedad con FEVI <40%. Aquellos que cumplan tal criterio serán entrevistados para evaluar que cumplan con el resto de criterios de inclusión.
2. En la entrevista se revisarán los estudios de laboratorio basales del paciente para evaluar los criterios de inclusión.
3. Aquellos pacientes que cumplan con todos los criterios de selección serán invitados a participar en el estudio por el investigador principal Juan Betuel Ivey Miranda (JBIM) quien no es médico tratante del paciente. Si el paciente cumple con todos los criterios salvo por no tener tratamiento médico óptimo o no llevar más de 4 semanas sin modificaciones al tratamiento, se comentará con el médico tratante del paciente para que indique (si así lo considera) el tratamiento médico óptimo en la consulta y se citará nuevamente en 4 semanas a valoración para ver si puede ingresar al estudio.
4. Si el paciente cumple los criterios de inclusión y firma el consentimiento informado ingresará al estudio en la cual se determinarán los siguientes estudios de laboratorio iniciales incluyendo sodio en suero, creatinina, sodio en orina de 24 horas, depuración de creatinina en orina de 24 horas y NT-proBNP; además se colectará una muestra de suero para ser almacenada mediante ultracongelación.
5. Una vez que los pacientes se hayan realizado los estudios de laboratorio, pasarán a la primera consulta de nutrición donde se realizará la aleatorización.
6. Los estudios de laboratorio que se realizarán están descritos en el Cuadro 1.

CUADRO 1. Seguimiento de pacientes					
	Evaluación de criterios de selección	Fase 1 del protocolo	Fase 2 del protocolo		
	Revisión de estudios previos en el expediente	Estudios de laboratorios basales para el protocolo	Semana 6 post maniobra	Semana 12 post maniobra	Semana 20 post maniobra
Biometría hemática	X				
Glucosa	X				
Creatinina	X	X			X
Urea	X				
Sodio	X	X			X
Potasio	X				
Cloro	X				
Depuración de creatinina de 24 horas		X			X
Sodio en orina de 24 horas		X			X
Actividad plasmática de la renina		X			X
Aldosterona sérica		X			X
NT-proBNP		X			X
Cita a Cardiología	X		X	X	X
Cita a Nutriología		X	X	X	X

### **Inclusión y asignación de la maniobra**

Una vez que los pacientes hayan ido al laboratorio y se hayan realizado los estudios correspondientes serán enviados con el especialista en Nutrición Clínica. En esa consulta se realizará la aleatorización a uno de los dos grupos:

Grupo A: Recibirá una dieta de 3000 mg de sodio al día durante 20 semanas.

Grupo B: Recibirá una dieta de 2000 mg de sodio al día durante 20 semanas.

**Generación de la secuencia:** los pacientes serán asignados a los dos grupos en base a una tabla de números aleatorios generados mediante un programa de análisis estadístico. (Excel). La aleatorización será por bloques de 10 para evitar que si el estudio termina prematuramente por motivos de fuerza mayor, los grupos queden desbalanceados. No se usarán factores de estratificación.

**Mecanismo de ocultación de la asignación:** el nutriólogo será la única persona que sabrá a que grupo fue asignado el paciente, el paciente no sabrá a que grupo fue asignado, tampoco lo sabrá el investigador.

**Implementación:** JBIM generará la tabla de números aleatorios, sin embargo no conservará la tabla ni sabrá qué número identificará a cada grupo de intervención. JBIM

reclutará a los pacientes y verificará que cumplan con los criterios de selección. Posteriormente serán enviados con el nutriólogo quien asignará la maniobra.

**Descripción de la maniobra:** el nutriólogo será el responsable de calcular dietas adecuadas a las necesidades de cada uno de los pacientes. A todos los pacientes se les explicará con detalle a qué equivale cada una de las porciones indicadas de la dieta, cuantas porciones puede comer de cada grupo alimenticio, cuantas comidas y colaciones debe realizar. Los pacientes tendrán permitido una ingesta máxima de 1.5 litros de agua al día, incluyendo el líquido de sopas, jugos y bebidas; esto será explicado con detalle a los pacientes.

Las dietas serán idénticas en:

- Calorías de acuerdo al peso del paciente.

La única diferencia en las dietas será el contenido de sodio, que será:

- Grupo A: 3000 mg de sodio
- Grupo B: 2000 mg de sodio

### **Cegamiento.**

Los pacientes y el investigador JBIM estarán cegados a la asignación de la maniobra. Los pacientes no sabrán a que grupo han sido asignados dado que no conocerán el contenido de sodio de la dieta ni estarán enterados a que dieta fueron asignados los otros pacientes. El investigador JBIM no realizará preguntas con respecto a la dieta ingerida. Los encargados de realizar los estudios de laboratorio tampoco sabrán a que grupo han sido asignado los pacientes.

El cegamiento podrá ser abierto en el caso de que un paciente sufra un efecto adverso severo.

### **Seguimiento.**

Posterior a la asignación de la maniobra, se citará a los pacientes de acuerdo a lo descrito en el Cuadro 1.

En las visitas de Nutriología se evaluará la adherencia de la maniobra mediante recordatorio de alimentación de 24 horas, con lo que a través de software específico se estimará el sodio consumido en 24 horas. De acuerdo a los resultados obtenidos, el nutriólogo hará recomendaciones en la dieta para mantener una ingesta de sodio de 3000 o 2000 mg de acuerdo al grupo al que haya sido asignado. El nutriólogo será el encargado de vaciar la información obtenida de estas citas en una base de datos de Excel.

En las visitas de Cardiología se realizará revisión médica completa que incluirá medición de signos y exploración física completa. JBIM vaciará la información obtenida en una hoja de datos de Excel (tal hoja no tiene la información del grupo al que fue asignado el paciente). Durante las visitas de seguimiento no se modificarán las dosis de los IECA, ARA, ARM o diuréticos.

Al finalizar la maniobra se determinará el valor de NT-proBNP (NT-propéptido natriurético), así como actividad plasmática de la renina, aldosterona y TFG.

En caso de que un paciente sea hospitalizado durante el estudio, seguirá el tratamiento indicado por su médico tratante. Una vez que sea egresado del hospital, continuará con las citas de seguimiento previamente programadas. Si la toma de muestras programada durante el estudio coincide con un episodio de hospitalización no planeada, se esperará a que el paciente haya cumplido por lo menos 4 semanas después de su egreso para tomar las muestras correspondientes.

Si algún paciente fallece durante el estudio, se analizará la información disponible.

### **Planes para evitar el abandono de los pacientes.**

Inicia con los criterios de selección al no incluir pacientes que tienen planeado cambiar de domicilio en los próximos 12 meses. Las citas frecuentes permitirán que los pacientes tengan un seguimiento estrecho donde se les retroalimentará sobre la importancia de su participación en el estudio y se les estimulará para continuar el seguimiento.

Al inicio del estudio, a todos los pacientes se les pedirá dirección exacta de su domicilio y por lo menos tres teléfonos distintos donde puedan ser localizados.

En caso de que un paciente falte a alguna de las citas se localizará vía telefónica y se interrogará el motivo de su inasistencia. En caso de que no sea posible localizar al paciente vía telefónica a pesar de intentar con los tres números obtenidos, se realizará visita domiciliaria para investigar tal motivo (a cargo de JBIM). Si el paciente no puede ser localizado de ninguna de las dos maneras se considerará como perdido.

### **Manejo de la información.**

Una vez finalizado el seguimiento de todos los pacientes se revisará la base de datos para confirmar la correcta captura de los datos. La base de datos de Excel estará dividida en dos partes, una de ellas en mano del nutriólogo, donde está especificado a que grupo fue asignado el paciente y se almacenarán los resultados sobre el recordatorio de 24 horas

donde se estima el consumo de sodio de 24 horas. La otra parte de la base de datos estará en manos de JBIM donde almacenará el resto de las variables.

Ambos documentos de Excel estarán cifrados por una contraseña que solo conocerá el nutriólogo y JBIM. Al finalizar el estudio se fusionarán ambas bases de datos.

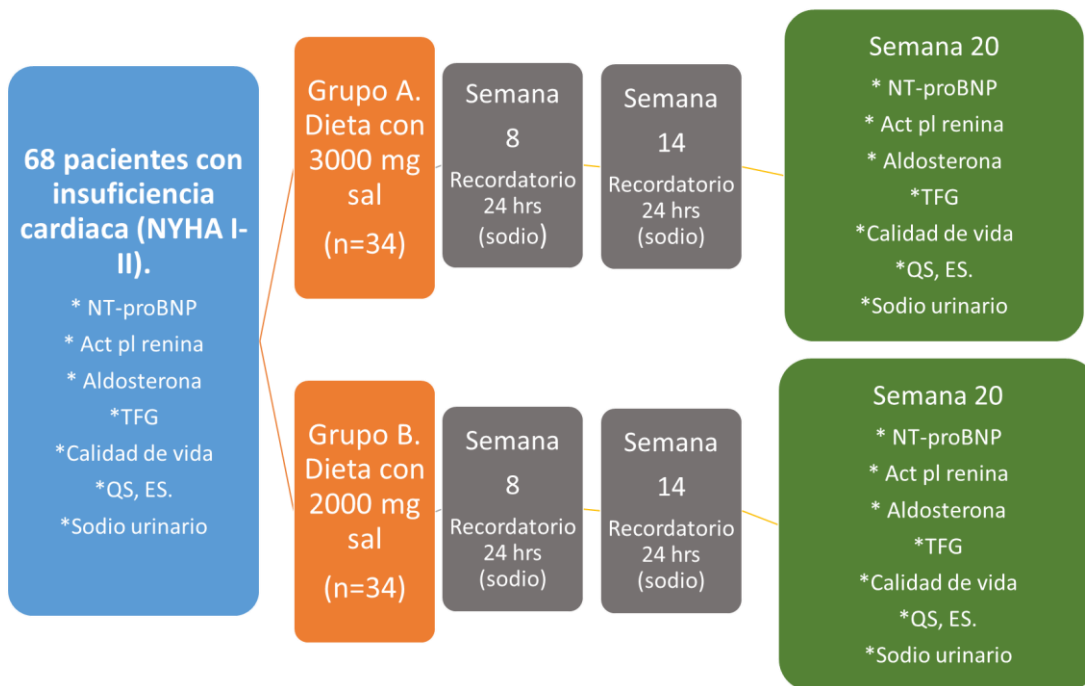
### **Monitoreo del estudio**

Monitoreo de la información: Dado que el estudio se realizará en un solo centro, y sólo el nutriólogo y JBIM vaciarán la información, se considera que no será necesario un comité de monitoreo de datos.

Monitoreo de la seguridad de los pacientes: En las visitas médicas programadas se realizará exploración física completa con una atención detallada a signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. Se medirá peso, talla, frecuencia cardiaca y presión arterial sistémica. En caso de que un paciente presente síntomas de agudización de insuficiencia cardiaca, será llevado al servicio de urgencias para su completa evaluación y ajuste de tratamiento. Se revisarán los estudios de laboratorio solicitados. En caso de encontrar alteraciones severas en tales estudios (sodio menor a 130 o mayor a 145 mmol/lit, potasio menor a 3.0 o mayor a 5.5 mmol/lit, creatinina con un incremento mayor o igual a 2 veces su valor basal) el paciente también será llevado al servicio de urgencias para su evaluación. Si los pacientes no cumplen los criterios antes señalados continuarán su seguimiento de manera habitual. Se intentará siempre no modificar la dosis de IECA o ARA durante el estudio.

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana 012-SSA3-2012, 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.

## Flujograma del estudio.



## IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- a) Se hará un análisis exploratorio para verificar los valores ingresados a la base de datos, y se verá si existen valores “missing”.
- b) El análisis descriptivo será, para las variables cuantitativas con media y desviación estándar, o bien en caso de distribución no semejante a la normal se resumirá con mediana y rangos intercuartílicos. Para variables cualitativas frecuencias absolutas y relativas.
- c) Para la fase 1 se calculará media y desviación estándar. Para la fase 2 se contrastará la hipótesis del objetivo principal (valor de péptido natriurético) mediante un modelo de análisis de covarianza. La variable dependiente será el valor del péptido natriurético en la semana 20, la variable independiente será el grupo al cual fueron aleatorizados; se incluirá como covariable el valor basal de péptido natriurético.
- d) Se repetirá el mismo procedimiento para los objetivos secundarios de renina, aldosterona y TFG.
- e) Dado que el análisis de covarianza requiere el cumplimiento del supuesto de distribución de la normalidad, se considerará la transformación de las variables que no tengan distribución normal.
- f) Para comparar la calidad de vida (variable cuantitativa discreta) se compararán medianas con U de Mann-Whitney.
- g) Para la comparación del número de hospitalizaciones en cada grupo se realizará chi cuadrada o prueba exacta de Fisher (en caso de frecuencias esperadas menor a 5).
- h) En todos los casos se considerará estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ .
- i) Para el análisis estadístico se usará el programa Stata SE versión 14.0.

## X. ASPECTOS ÉTICOS.

Se trata de un estudio experimental.

1. Riesgo de la investigación: De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el estudio es con riesgo mayor al mínimo,(32) ya que los pacientes serán asignados de manera aleatoria a diferentes esquemas terapéuticos, pues las medidas dietéticas representan esquemas terapéuticos, aunque no farmacológicos. Sin embargo debemos mencionar que no se evaluará ninguna nueva intervención que no esté recomendada por las Guías Internacionales. Es decir, aunque los pacientes serán asignados a dos diferentes esquemas de tratamiento no farmacológico, todos recibirán tratamiento de acuerdo a lo estipulado en las guías de práctica clínica. La mayoría de los estudios de laboratorio que se realizarán forman parte de la atención normal de los pacientes, salvo por las mediciones de actividad plasmática de la renina, aldosterona, TFG y péptido natriurético. Se considera que el riesgo-beneficio de la investigación es favorable dado que todos los pacientes tendrán una maniobra que está recomendada por las guías internaciones (evitar más de 3 gramos de sodio al día), recibirán tratamiento farmacológico óptimo y seguimiento clínico/laboratorio estrecho, con lo que, se espera que la información obtenida en este trabajo contribuya de manera significativa en el conocimiento del mejor tratamiento de los pacientes. Todos los procedimientos que se lleven a cabo en el presente proyecto de investigación se apegarán a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.
2. Contribuciones y beneficios: En el estudio actual los participantes no recibirán beneficio directo, sin embargo se espera que los datos obtenidos de la presente investigación contribuyan a obtener información valiosa para mejorar el tratamiento no farmacológico de los pacientes. Por lo tanto, consideramos que el riesgo de la investigación antes mencionado, no es mayor que el beneficio de contribuir al conocimiento en este campo.
3. Confidencialidad: Los investigadores garantizamos que la información obtenida de las hojas de recolección y los estudios paraclínicos serán plenamente anónimas y no vinculables a los individuos a los cuales pertenecen; con esto aseguramos que no pueda derivarse de esta investigación alguna información sobre estos participantes. Por lo tanto realizaremos los siguientes procedimientos: 1) Asignaremos un número de folio a cada participante, 2) Capturaremos la información



de acuerdo a ese número de folio y no utilizaremos su nombre, ni algún otro dato que pueda en un momento determinado revelar la identidad del participante. 3) La información obtenida de la presente investigación se guardará en un sitio al que sólo los investigadores tendrán acceso. A este respecto, además se les informará a los pacientes en el consentimiento informado, que ni sus datos ni los resultados del presente estudio, se les darán a conocer ni a ellos, ni a sus parientes, ni a ninguna otra persona. Finalmente, cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.

4. Condiciones en las que se solicita el consentimiento informado: Para este estudio, previo al inicio del mismo, se solicitará consentimiento informado. Se explicará que la participación en este estudio no interfiere con la atención médica habitual y se evitará cualquier influencia externa indebida. Una vez resueltas las dudas se procederá a la firma en presencia de dos testigos. El consentimiento informado será impreso y firmado por duplicado con una copia para el paciente. La invitación a participar en este estudio se realizará por JBIM, quien no será médico tratante de los pacientes. El paciente tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento que así lo decida.
5. Forma de selección de los pacientes: a todos los pacientes que lleguen al servicio de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI y cumplan los criterios de inclusión, se les invitará a participar en el estudio. De ninguna manera se dejarán de invitar ni se dará preferencia de algún paciente sobre otro.

Este estudio estará apegado a los principios éticos dado que cuenta con validez científica al ser realizada por especialistas en las áreas clínicas relacionadas. El protocolo será evaluado por un grupo independiente (Se registrará el protocolo en el CLIES correspondiente del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI). Se buscará el máximo beneficio del paciente y si durante el periodo del estudio se detecta alguna complicación o enfermedad de los pacientes, se solicitará la valoración por el servicio correspondiente para su atención médica.

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

### **1. RECURSOS MATERIALES.**

El estudio se llevará a cabo en instalaciones del IMSS, con los recursos propios del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI. Los estudios de laboratorio de glucosa, creatinina, urea, sodio, potasio, cloro, actividad plasmática de la renina, aldosterona y NT-proBNP serán realizados en el Laboratorio de Cardiología.

### **2. RECURSOS HUMANOS**

Los integrantes del presente trabajo incluyen:

- Tres médicos especialistas en Cardiología y Ecocardiografía.
- Dos licenciados en Nutrición Clínica Especializada.

### **3. RECURSOS FINANCIEROS**

Para las distintas mediciones de laboratorio, sodio en orina de 24 horas, actividad plasmática de la renina, aldosterona y péptido natriurético (NT-proBNP) se solicitará financiamiento participando en las distintas convocatorias del IMSS y de CONACYT.

Ver presupuesto en Anexos.

#### **Factibilidad del estudio:**

El estudio actual es factible dado que el servicio de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI cuenta con un alto número de pacientes. El servicio tiene un censo con al menos 100 pacientes en seguimiento regular, que acuden a consulta en promedio cada 2 meses. Además, el servicio recibe aproximadamente 20 pacientes de primera vez al mes, la gran mayoría con FEVI menor al 40%. Por lo cual el tamaño de la muestra puede cubrirse de inmediato.

Dado que la población que se estudiará se encuentre en seguimiento crónico por el servicio de Insuficiencia Cardíaca, se espera que se pierdan muy pocos pacientes.

## XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Semestre	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º
Actividades	Ago16 - Dic16	Ene17 - Jun17	Jul17 - Dic17	Ene18 - Jun18	Jul18 - Dic18	Ene19 - Jun19	Jul19 - Dic19	Ene20-Ago20
Búsqueda de bibliografía								
Preparación de protocolo								
Presentación ante Comité de Investigación								
Respuesta, modificaciones y aceptación al Comité								
Concurso financiamiento								
Captación de pacientes								
Seguimiento								
Interpretación y análisis de datos								
Presentación de avances en foros y congresos.								
Redacción de trabajo final								
Difusión y publicación								
Productos entregables.						1	2	3 4 5 y 6

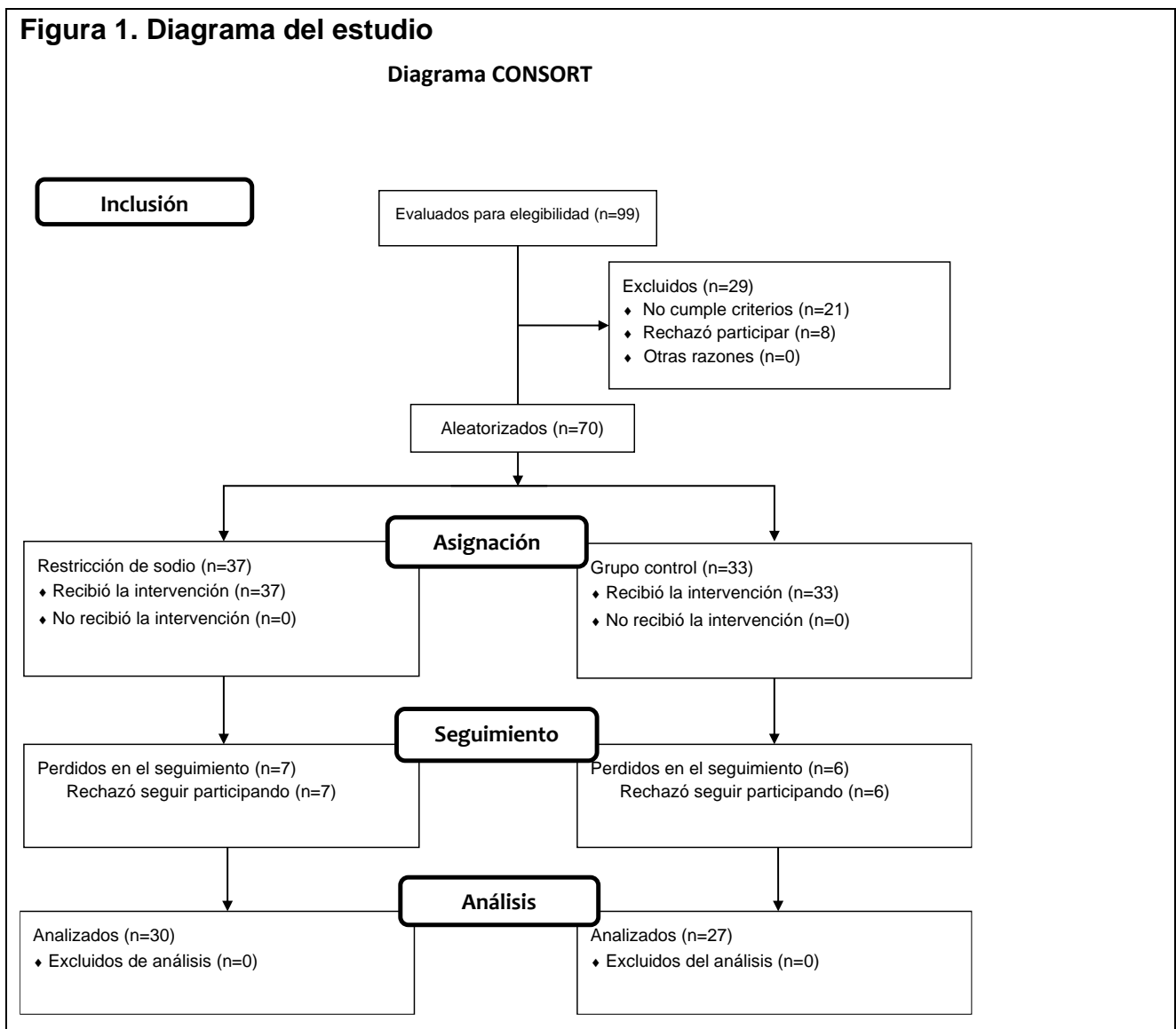
## **PRODUCTOS ENTREGABLES.**

- 1.** En la fase de recolección se entregará información clínica de los pacientes ingresados al estudio.
- 2.** En la fase de análisis se entregará información de resultados de laboratorios de los pacientes incluidos de manera inicial; además se entregará información clínica y de laboratorio de los 68 pacientes asignados a la maniobra.
- 3.** En la etapa de cierre se entregará un manuscrito final con los resultados y el análisis consensuado de parte de los investigadores del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- 4.** En la etapa de difusión se entregará un artículo publicado en una revista internacional de alto impacto.
- 5.** En esta etapa se generará conocimiento muy importante con respecto al consumo de sodio en pacientes con insuficiencia cardíaca en nuestro país, el cual no ha sido reportado antes. El conocimiento generado también incluirá la compleja explicación en la ingesta de sodio, la función renal, el sistema de la renina, aldosterona y su impacto en el péptido natriurético. Se espera que todo este conocimiento impacte en la atención de los pacientes con insuficiencia cardíaca, la cual es un problema nacional de salud que genera desgaste muy importante al Instituto Mexicano del Seguro Social.
- 6.** Así mismo, otro producto sumamente valioso a entregar en esta etapa es la de formación de recursos humanos al titular al alumno de doctorado.

### XIII. RESULTADOS

#### Características de los pacientes

Se evaluaron para elegibilidad noventa y nueve pacientes y se aleatorizaron setenta (Figura 1). Siete pacientes del grupo de restricción de sodio y seis pacientes del grupo de control se negaron a seguir participando. Por lo tanto, cincuenta y siete pacientes (81 %) completaron la intervención de 20 semanas. Dos tercios eran varones y la cardiopatía isquémica era la etiología predominante. El consumo medio de sodio al inicio del estudio (basado en la excreción urinaria de sodio de 24 horas) fue de  $3582 \pm 1806$  mg/día y no fue significativamente diferente entre los grupos. La **Tabla 1** resume las características iniciales de los pacientes aleatorizados. Excepto por el sexo y el uso de antagonistas de la aldosterona, los grupos fueron comparables.



**Tabla 1. Características basales de los pacientes.**

	Población total n=70	Restricción de sodio n=37	Control n=33	P value
<b>Datos demográficos</b>				
Edad (años)	60±12	61±12	58±13	.32
Hombres, n (%)	47 (67)	20 (54)	27 (82)	.014
<b>Antecedentes médicos</b>				
Diabetes, n (%)	26 (37)	14 (38)	12 (36)	.90
Hipertensión, n (%)	34 (49)	19 (51)	15 (45)	.62
Dislipidemia, n (%)	36 (51)	17 (46)	19 (58)	.33
Enfermedad arterial coronaria, n (%)	51 (73)	23 (62)	28 (85)	.058
FEVI (%)	30±7	29±8	32±7	.11
<b>Examen físico y clase funcional</b>				
Presión arterial sistólica (mmHg)	111±15	110±16	112±15	.64
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	28.1±4.7	27.3±4.6	29.0±4.8	.12
NYHA, n (%)				.85
Clase I	31 (44)	16 (43)	15 (45)	
Clase II	39 (56)	21 (57)	18 (55)	
MLHFQ (puntos)	38 (19, 58)	35 (12, 54)	40 (27, 59)	.15
<b>Laboratory data</b>				
Sodio sérico (mmol/L)	141±4	141±3	142±4	.51
TFGe (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	64±25	67±25	62±24	.37
NT-proBNP (pg/mL)	762 (363, 2683)	1402 (378, 3387)	540 (350, 1704)	.14
Excreción urinaria de sodio (mg/día)	3268 (2225, 4537)	3259 (1645, 4209)	3419 (2990, 4605)	.12
<b>Medicamentos</b>				
Furosemide (mg/día)	20 (0, 40)	40 (0, 40)	20 (0, 40)	.64
ACEi, ARB or ARNI, n (%)	66 (94)	35 (95)	31 (94)	>.99
Beta bloqueador, n (%)	63 (90)	34 (92)	29 (88)	.70
Antagonista de aldosterone, n (%)	51 (73)	31 (84)	20 (61)	.029

Las variables continuas de muestran como media ± desviación estándar o como mediana (cuartil 1 – cuartil 3) de acuerdo a la distribución.

ACEi: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARB: bloqueadores del receptor de angiotensina. ARNI: inhibidores de neprilisina. TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. MLHFQ: Questionario de Minnesota de pacientes que viven con Insuficiencia Cardiaca. NYHA: Asociación del corazón de Nueva York.

### **Adherencia a la intervención**

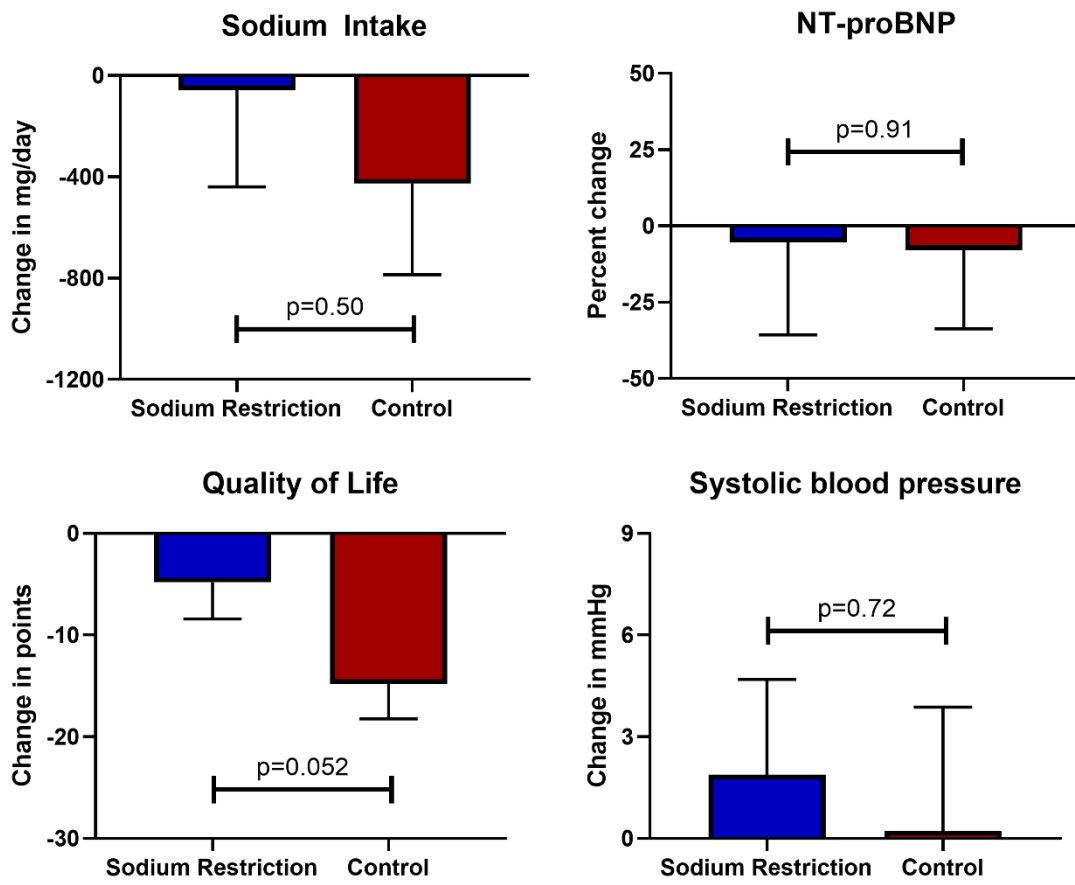
Al inicio, el consumo de sodio estimado no fue estadísticamente diferente entre los grupos (grupo de restricción de sodio: 3305±1989 mg/día; grupo de control: 3911±1533 mg/día;  $p=0.21$ ). Con base en recordatorios de 24 horas a las 6 y 12 semanas, el consumo estimado de sodio no fue significativamente diferente entre los grupos ( $p>0,10$  para ambos). El consumo de sodio al final de la intervención (basado en la recolección de orina

de 24 horas) mostró una asociación cercana a la significancia estadística a ser menor en el grupo de restricción de sodio [grupo de restricción de sodio:  $3003 \pm 1244$  mg/día; grupo control  $3755 \pm 1797$  mg/día; diferencia de medias 752, intervalo de confianza (IC) del 95 % de 64 a 1568 mg/día,  $p=0.07$ ]. Sin embargo, el cambio en la ingesta de sodio no fue significativamente diferente entre los grupos ( $p=0.50$ ). La adherencia a la intervención basada en sodio urinario de 24 horas fue del 48%, siendo más frecuente en el grupo de 3 gramos frente al de 2 gramos (64% vs 35%, respectivamente;  $p=0.034$ ).

### **Análisis por intención de tratar**

Analizando toda la cohorte junta, el NT-proBNP no cambió significativamente desde el inicio hasta el final de la intervención [cambio en la mediana de NT-proBNP -29 pg/mL (rango intercuartílico -267 a 211 pg/mL),  $p = 0.69$ ]. No se observaron cambios significativos entre grupos ( $p = 0.88$ ); **Tabla 2 y Figura 2**. Se encontró una asociación cercana a la significancia estadística a mejoría en la calidad de vida en el grupo control ( $p=0.052$ ); **Tabla 2 y Figura 2**. No se observaron cambios significativos para la presión arterial, el sodio sérico, el potasio sérico, la creatinina sérica y el peso entre los grupos ( $p \geq 0.14$  para todas las comparaciones). Catorce pacientes experimentaron un reingreso por IC y un paciente falleció. De los 15 eventos, 8 ocurrieron en el grupo de restricción de sodio y 7 en el grupo de control. La supervivencia libre de reingreso por IC o muerte no fue significativamente diferente entre los grupos ( $p = 0.89$ ). La proporción de hiponatremia, hiperpotasemia, hipotensión y empeoramiento de la función renal fue similar entre los grupos; **Tabla 3**.

Figura 2. Análisis por intención a tratar.



La figura muestra el promedio y el error estándar.





**Tabla 2. Cambios del inicio al final de la intervención. Análisis por intención a tratar**

Intención a tratar	Restricción de sodio				Control				Diferencia entre grupos: Restricción de Sodio vs Control	
	Basal	Semana 20	Diferencia intra-grupo	P	Basal	Semana 20	Diferencia intra-grupo	P	Estimación*	Pvalue
NT-proBNP (pg/mL)*	1403 (378, 3387)	882 (452, 3847)	-35 (-165, 176)	.88	540 (350, 1704)	569 (262, 1500)	-25 (-165, 176)	.52	3% (-38%, 70%)	.91
MLHFQ (puntos)	34±4	29±4	-5±4	.19	47±5	32±4	-15±3	<.001	9±2.6	.052
Presión arterial sistólica (mmHg)	110±3	112±3	2±3	.51	110±3	110±3	0±4	.95	2±5	.72
Sodio sérico (mmol/L)	141±.5	142±.5	1±.6	.038	142±.6	142±.6	0±.6	.62	1.6±.9	.08
Potasio sérico (mmol/L)	4.7±.1	4.6±.1	-.1±.1	.37	4.6±.1	4.7±.1	0±.1	.75	-.2±.2	.38
Creatinina sérica (mg/dL)	1.12±.06	1.16±.06	.04±.05	.35	1.18±.07	1.20±.06	.02±.03	.32	02.±.06	.72
Peso (kg)	71.3±2.6	71.7±2.7	.4±.9	.64	81.4±3.0	80.5±3.0	-.9±.6	.16	1.3±1.1	.25

Las variables continuas se muestran como media ± desviación estándar o como mediana (cuartil 1 – cuartil 3) de acuerdo a la distribución.

MLHFQ: Questionario de Minnesota de pacientes que viven con Insuficiencia Cardiaca.

\*Para la estimación de la diferencia de NT-proBNP entre los grupos, la prueba estadística se realizó en escala logarítmica dado que la distribución de la variable estaba sesgada. El estimador presentado está en escala porcentual. Se presenta el intervalo de confianza al 95% en lugar del error estándar dado que los intervalos son asimétricos y por lo tanto el error estándar no es útil.

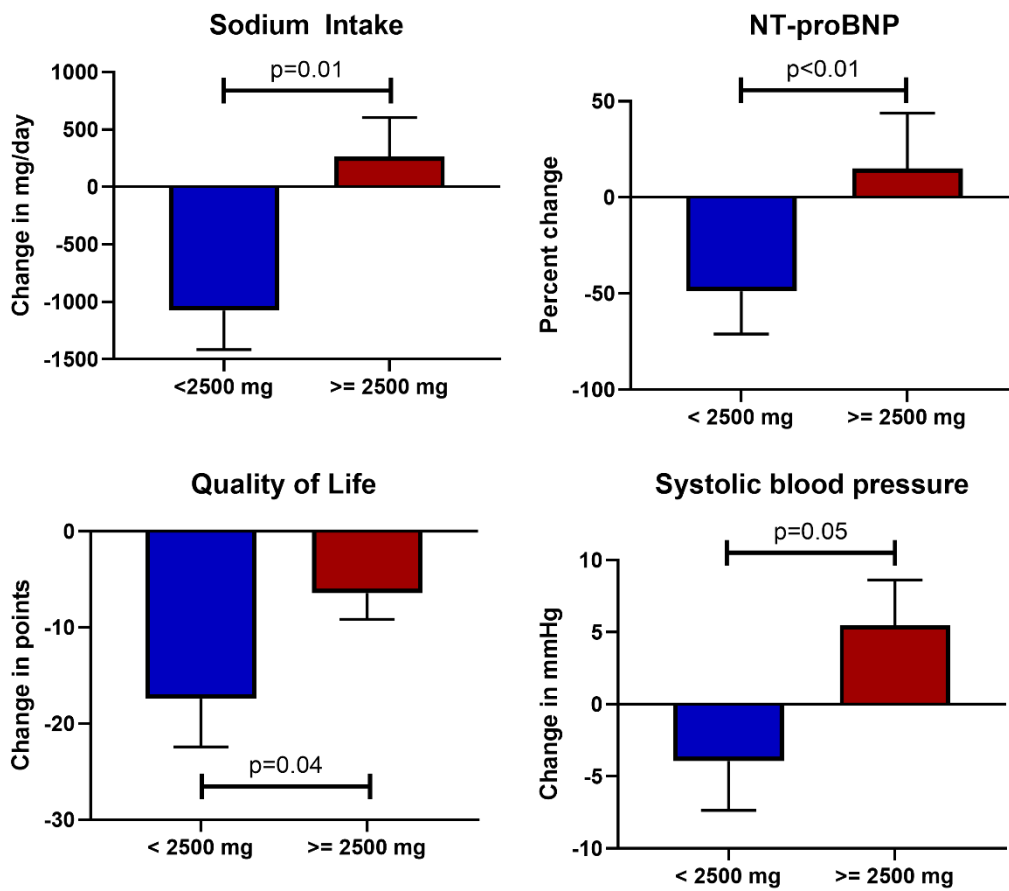
**Tabla 3. Parámetros de seguridad.**

	<b>Intención a tartar</b>			<b>Por protocolo</b>		
	Restricción de sodio (n)	Control (n)	P	<2500 mg sodio/día (n)	≥2500 mg sodio/día (n)	P
<b>Sodio sérico &lt;130 mmol/L</b>	0	0	---	0	0	---
<b>Potasio sérico &gt;5.5 mmol/L</b>	1	0	>.99	1	0	.35
<b>Presión arterial sistólica &lt;90 mmHg</b>	2	2	>.99	1	2	>.99
<b>Deterioro de la función renal (&gt;0.3 mg/dL)</b>	3	1	.62	2	2	.61

## Análisis por protocolo

De acuerdo con la excreción de sodio en orina de 24 horas, el 36% de los pacientes lograron una ingesta de sodio <2500 mg/día al final de la intervención. En el grupo con <2500 mg/día, la ingesta de sodio cambió estadísticamente desde el inicio hasta el final de la intervención: mediana -1076 mg (IC 95% -354 a -1798,  $p=0.006$ ), mientras que en el grupo con  $\geq 2500$  El cambio de no fue estadísticamente significativo: mediana +263 (IC del 95 %: -437 a +963,  $p = 0.45$ ). La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa: 1339 mg (IC del 95%: 2398 a 280 mg/día);  $p=0.01$ ; **Figura 3**. Los niveles de NT-proBNP ( $p=0.01$ ) y la calidad de vida ( $p=0.04$ ) mejoraron en el grupo con <2500 mg/día en comparación con el grupo con  $\geq 2500$  mg/día; **Figura 3 y Tabla 4**. Asimismo, la presión arterial disminuyó en los pacientes con menor consumo de sodio en comparación con el otro grupo ( $p=0.05$ ). No se observaron cambios significativos para el sodio sérico, el potasio, la creatinina y el peso entre los grupos ( $p>0,10$  para todos); Figura 2 y Tabla 4. La proporción de hiponatremia, hiperpotasemia, hipotensión y empeoramiento de la función renal fue similar entre los grupos; **Tabla 3**.

**Figura 3. Análisis por protocolo**



La figura muestra el promedio y el error estándar.

**Tabla 4. Cambios del inicio al final de la intervención. Análisis por protocolo**

Intención a tratar	Restricción de sodio				Control				Diferencia entre grupos: Restricción de Sodio vs Control	
	Basal	Semana 20	Diferencia intra-grupo	P	Basal	Semana 20	Diferencia intra-grupo	P	Estimación*	Pvalue
NT-proBNP (pg/mL)*	1448 (336, 3961)	579 (169, 2345)	-205 (-1123, 0)	.02	582 (367, 2501)	750 (311, 1982)	-12.5 (-116, 467)	.44	-55% (-27%, - 73%)	.002
MLHFQ (puntos)	46±6	28±6	-17±5	.003	39±4	32±4	-6±3	.02	-11±5	.04
Presión arterial sistólica (mmHg)	112±3	108±4	-4±3	.26	110±3	115±3	5±3	.09	-9±5	.05
Sodio sérico (mmol/L)	142±.5	142±.7	0±.7	.55	141±.5	142±.5	1±.6	.07	-1±1	.12
Potasio sérico (mmol/L)	4.7±.1	4.8±.1	.1±.2	.61	4.6±.1	4.6±.1	0±.1	.95	.1±.2	.61
Creatinina sérica (mg/dL)	1.14±.09	1.23±.08	.09±.07	.24	1.16±.06	1.17±.06	.01±.03	.76	.08±.07	.25
Peso (kg)	71.4±3.4	70.4±3.1	-1.0±.9	.28	78.9±2.8	78.3±2.9	-.6±.6	.36	-4±1.1	.70

Las variables continuas se muestran como media ± desviación estándar o como mediana (cuartil 1 – cuartil 3) de acuerdo a la distribución.

MLHFQ: Questionario de Minnesota de pacientes que viven con Insuficiencia Cardíaca.

\*Para la estimación de la diferencia de NT-proBNP entre los grupos, la prueba estadística se realizó en escala logarítmica dado que la distribución de la variable estaba sesgada. El estimador presentado está en escala porcentual. Se presenta el intervalo de confianza al 95% en lugar del error estándar dado que los intervalos son asimétricos y por lo tanto el error estándar no es útil.



## XIV. DISCUSIÓN

Hay pocos datos de ensayos aleatorizados que respalden un nivel adecuado de restricción de sodio en pacientes con insuficiencia cardíaca. Nuestros principales hallazgos son: 1) una intervención nutricional dirigida a reducir la ingesta de sodio no redujo los niveles de NT-proBNP; sin embargo, 2) los pacientes que alcanzaron <2500 mg de sodio/día mostraron mejoras en los niveles de NT-proBNP y en la calidad de vida. 3) La ingesta de sodio dentro de los límites del presente estudio pareció ser segura ya que se observaron muy pocos problemas de seguridad. 4) Incluso en pacientes muy motivados con un seguimiento estricto, la adherencia a la restricción de sodio fue notablemente baja.

En el Geriatric Out-of-Hospital Randomized Meal Trial in Heart Failure (GOURMET) y Prevent Adverse Outcomes in Heart Failure by Limiting Sodium Pilot Study (PROHIBIT), 4 semanas y 12 semanas de intervenciones destinadas a reducir la ingesta de sodio, respectivamente, no se asociaron con reducciones en los péptidos natriuréticos cerebrales (33, 34). Por el contrario, en el ensayo SODIUM-HF, la restricción de sodio durante 6 meses resultó en una reducción significativa de los niveles de BNP (35). En el presente estudio, una intervención de 20 semanas no mostró mejoras en los niveles de NT-proBNP, probablemente debido a la mala adherencia. Sin embargo, los pacientes que lograron una ingesta de sodio <2500 mg/día mostraron una mejoría en los niveles de NT-proBNP. Es importante destacar que la duración de las intervenciones fue notablemente diferente entre los cuatro estudios mencionados. Intervenciones más cortas (2 semanas en GOURMET y 12 semanas en PROHIBIT) no se asociaron con mejoras en los niveles de NT-proBNP. Por el contrario, las intervenciones más prolongadas (seis meses en SODIUM-HF y 20 semanas en el análisis por protocolo del presente estudio) mostraron un beneficio potencial. Por lo tanto, se podría plantear la hipótesis de que el efecto de la restricción de sodio sobre los péptidos natriuréticos puede ser posible a largo plazo. En cuanto a la calidad de vida, observamos una mejora estadísticamente significativa en el grupo que alcanzó <2500 mg de sodio/día en comparación con el grupo control. Este hallazgo es consistente con los estudios GOURMET, PROHIBIT y SODIUM-HF, en los que las intervenciones destinadas a reducir la ingesta de sodio mostraron una mejora en la calidad de vida a pesar de que estas intervenciones tuvieron algunas diferencias (33-35). Por lo tanto, es probable que la restricción de sodio pueda mejorar la calidad de vida, y estos efectos beneficiosos pueden aparecer tan pronto como en el estudio GOURMET



(4 semanas) y pueden continuar hasta por 6 meses como en el SODIUM-HF y en el presente estudio.

Es importante destacar que ni en el presente estudio ni en los otros tres ensayos aleatorios se observó un mayor riesgo de resultados adversos en los pacientes asignados a la restricción de sodio (33-35). Estos hallazgos contrastan con el estudio realizado por investigadores italianos donde los pacientes con restricción de sodio intensiva en comparación con moderada (1800 mg vs 2800 mg de sodio/día, respectivamente) mostraron un mayor riesgo de readmisión hospitalaria.(20) En particular, en ese estudio los pacientes fueron tratados con dosis más altas de diuréticos de asa (250 mg a 500 mg de furosemida por día) en comparación con el presente estudio (~20 mg de furosemida por día) o el ensayo PROHIBIT (~50 mg de equivalentes de furosemida por día). Dado que los diuréticos de asa aumentan considerablemente la activación neurohormonal (36, 37) y que una menor ingesta de cloruro de sodio también estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona (38, 39), es posible que estas diferencias determinaran los resultados de ese estudio. Otra diferencia notable es que, en el presente estudio, los ensayos GOURMET y PROHIBIT, la mayoría de los pacientes tomaban IECA/ARB, mientras que en el estudio italiano solo el 30 % tomaba captopril. El efecto de la restricción de sodio en pacientes con o sin ACEi/ARB se informó en el estudio HART (A Self-management Intervention for Mild to Moderate Heart Failure) donde se observaron peores resultados con la restricción de sodio solo en pacientes que no estaban recibiendo ACEi/ARB (23).

Otra observación notable en el presente estudio es que es muy difícil para los pacientes con insuficiencia cardíaca adherirse a las intervenciones dietéticas que buscan disminuir la ingesta de sodio. Este hallazgo es consistente con un ensayo clínico anterior en el que muy pocos pacientes lograron un consumo de sodio <2000 mg/d incluso con la educación de un dietista, o incluso en el estudio PROHIBIT donde la adherencia fue ~50 % a pesar de que se proporcionaron alimentos diariamente a los pacientes (34, 40). El estudio de intervención dietética por debajo de 100 MMOL en insuficiencia cardíaca llamado SODIUM-HF proporcionará información única para comprender si las intervenciones dietéticas destinadas a disminuir la ingesta de sodio pueden mejorar los resultados clínicos (41).

### **Limitaciones del estudio**

Este fue un estudio de un solo centro con un tamaño de muestra relativamente pequeño; por lo tanto, los resultados deben interpretarse con cautela. La ingesta de sodio inicial no fue excesivamente alta; por lo tanto, los resultados no pueden extrapolarse a pacientes con una mayor ingesta de sodio. Evaluamos la ingesta de sodio 4 veces durante un período de 20 semanas y no sabemos si hubo grandes fluctuaciones entre estos tiempos. La adherencia se evaluó mediante recolecciones de orina de 24 horas, que puede no ser un método reproducible, y la integridad de las recolecciones de orina se determinó solo con el volumen, que puede ser un método insensible (42). Además, la adherencia a la intervención fue deficiente. No proporcionamos alimentos, pero solicitamos a los pacientes que siguieran dietas escritas, lo que disminuye la adherencia a la intervención. Sin embargo, en el estudio PROHIBIT rigurosamente realizado, el cumplimiento de la dieta fue de ~50%, lo que respalda la idea de que las intervenciones dietéticas son extremadamente difíciles (34).

## **Conclusiones**

No se observaron mejoras significativas en los niveles de NT-proBNP en pacientes asignados a una intervención destinada a reducir la ingesta de sodio. Sin embargo, los pacientes que lograron una ingesta de sodio <2500 mg/día al final de la intervención de 20 semanas mostraron mejoras en los niveles de NT-proBNP y en la calidad de vida sin ninguna señal de seguridad adversa.

## XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Jul [cited 2014 Feb 19];33(14):1787–847. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22611136>
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 May 20 [cited 2016 May 23]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27206819>
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* [Internet]. 2007 Sep [cited 2014 Sep 9];93(9):1137–46. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1955040&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jul 20 [cited 2015 Sep 17];355(3):251–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855265>
5. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* [Internet]. 2003 Jan 8 [cited 2016 May 30];289(2):194–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517230>
6. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2010 Feb 23 [cited 2014 May 26];121(7):948–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177011>
7. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Oct 31 [cited 2017 Apr 15];347(18):1397–402. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa020265>
8. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More “malignant” than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2001 Jun [cited 2017 Apr 15];3(3):315–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378002>
9. Braunwald E. Heart Failure. *JACC Hear Fail* [Internet]. 2013 [cited 2017 Apr 15];1(1). Available from: <http://www.heartfailure.onlinejacc.org/content/1/1/1>
10. Skorecki KL, Brenner BM. Body fluid homeostasis in congestive heart failure and cirrhosis with ascites. *Am J Med* [Internet]. 1982 Mar [cited 2016 May 30];72(2):323–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7036729>
11. Mimran A, Guiod L, Hollenberg NK. The role of angiotensin in the cardiovascular

- and renal response to salt restriction. *Kidney Int* [Internet]. 1974 May [cited 2016 May 30];5(5):348–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4372449>
12. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 1987 Jun 4 [cited 2017 Apr 15];316(23):1429–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2883575>
  13. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*. 2006;92:843–9.
  14. World Health Organization. Sodium intake for adults and children. *Guidel Potassium Intake Adults Child* [Internet]. 2012;1–46. Available from: [http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium\\_intake/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake/en/)
  15. Holbrook JT, Patterson KY, Bodner JE, Douglas LW, Veillon C, Kelsay JL, et al. Sodium and potassium intake and balance in adults consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1984 Oct [cited 2017 Apr 15];40(4):786–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6486085>
  16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Oct 15 [cited 2017 Apr 15];62(16):e147–239. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>
  17. Dunbar SB, Clark PC, Reilly CM, Gary RA, Smith A, McCarty F, et al. A trial of family partnership and education interventions in heart failure. *J Card Fail* [Internet]. 2013 Dec [cited 2017 Apr 12];19(12):829–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916413012232>
  18. Butler J, Papadimitriou L, Georgiopoulou V, Skopicki H, Dunbar S, Kalogeropoulos A. Comparing Sodium Intake Strategies in Heart Failure: Rationale and Design of the Prevent Adverse Outcomes in Heart Failure by Limiting Sodium (PROHIBIT) Study. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2015 May [cited 2016 May 30];8(3):636–45. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4441040&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  19. Parrinello G, Di Pasquale P, Licata G, Torres D, Giammanco M, Fasullo S, et al. Long-term effects of dietary sodium intake on cytokines and neurohormonal activation in patients with recently compensated congestive heart failure. *J Card Fail* [Internet]. 2009 Dec [cited 2016 May 30];15(10):864–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944363>
  20. Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S, Fasullo S, Torres D, Sarullo FM, et al. Medium Term Effects of Different Dosage of Diuretic, Sodium, and Fluid Administration on Neurohormonal and Clinical Outcome in Patients With Recently Compensated Heart Failure. *Am J Cardiol* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2016 Apr 26];103(1):93–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19101237>
  21. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2008 Feb [cited 2016 May 22];114(3):221–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688420>
  22. Francis GS. Notice of concern. *J Card Fail* [Internet]. 2013 Jul [cited 2016 May 30];19(7):523. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23834929>

23. Doukky R, Avery E, Mangla A, Collado FM, Ibrahim Z, Poulin M-F, et al. Impact of Dietary Sodium Restriction on Heart Failure Outcomes. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 Apr 16];4(1):24–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213177915006551>
24. Butler J, Papadimitriou L, Georgiopoulou V, Skopicki H, Dunbar S, Kalogeropoulos A. Comparing Sodium Intake Strategies in Heart Failure: Rationale and Design of the Prevent Adverse Outcomes in Heart Failure by Limiting Sodium (PROHIBIT) Study. *Circ Hear Fail*. 2015;8(3):636–45.
25. McAlister F a, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* [Internet]. 2004 Mar 2 [cited 2014 Feb 3];109(8):1004–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14769700>
26. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* [Internet]. 2004 Sep 21 [cited 2014 Mar 2];110(12):1514–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15381655>
27. Davenport a, Anker SD, Mebazaa a, Palazzuoli a, Vescovo G, Bellomo R, et al. ADQI 7: the clinical management of the Cardio-Renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2010 Jul [cited 2014 Mar 19];25(7):2077–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494894>
28. Group KDIGO (KDIGO) CW. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013;3(1):4–4. Available from: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_CKD-MBD\\_GL\\_KI\\_Suppl\\_113.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_CKD-MBD_GL_KI_Suppl_113.pdf)  
<http://www.nature.com/doi/10.1038/kisup.2012.73>  
<http://www.nature.com/doi/10.1038/kisup.2012.76>
29. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(11):993–1004. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1409077>
30. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2012 Oct 20 [cited 2017 Sep 5];380(9851):1387–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22932717>
31. Smilde TDJ, van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation* [Internet]. 2006 Oct 10 [cited 2016 May 30];114(15):1572–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015793>
32. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud [Internet]. Secretaria de Salud 1987. Available from: <http://www.sidalc.net/cgi-bin/wxis.exe/?IsisScript=SIBE01.xis&method=post&formato=2&cantidad=1&expresion=mfn=006792>

33. Hummel SL, Karmally W, Gillespie BW, Helmke S, Teruya S, Wells J, et al. Home-Delivered Meals Postdischarge From Heart Failure Hospitalization. *Circ Heart Fail*. 2018;11(8):e004886.
34. Kalogeropoulos A, Papadimitriou L, Georgiopoulou VV, Dunbar SB, Skopicki H, Butler J. Low- Versus Moderate-Sodium Diet in Patients With Recent Hospitalization for Heart Failure: The PROHIBIT (Prevent Adverse Outcomes in Heart Failure by Limiting Sodium) Pilot Study. *Circ Heart Fail*. 2020;13(1):e006389.
35. Colin-Ramirez E, McAlister FA, Zheng Y, Sharma S, Armstrong PW, Ezekowitz JA. The long-term effects of dietary sodium restriction on clinical outcomes in patients with heart failure. The SODIUM-HF (Study of Dietary Intervention Under 100 mmol in Heart Failure): a pilot study. *Am Heart J*. 2015;169(2):274-81 e1.
36. Chen HH, Redfield MM, Nordstrom LJ, Cataliotti A, Burnett JC, Jr. Angiotensin II AT1 receptor antagonism prevents detrimental renal actions of acute diuretic therapy in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;284(5):F1115-9.
37. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med*. 1985;103(1):1-6.
38. Cholewa BC, Mattson DL. Role of the renin-angiotensin system during alterations of sodium intake in conscious mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;281(3):R987-93.
39. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*: Philadelphia, PA: Saunders; 2000.
40. Arcand JA, Brazel S, Joliffe C, Choleva M, Berkoff F, Allard JP, et al. Education by a dietitian in patients with heart failure results in improved adherence with a sodium-restricted diet: a randomized trial. *Am Heart J*. 2005;150(4):716.
41. Colin-Ramirez E, Ezekowitz JA, investigators S-H. Rationale and design of the Study of Dietary Intervention Under 100 MMOL in Heart Failure (SODIUM-HF). *Am Heart J*. 2018;205:87-96.
42. John KA, Cogswell ME, Campbell NR, Nowson CA, Legetic B, Hennis AJ, et al. Accuracy and Usefulness of Select Methods for Assessing Complete Collection of 24-Hour Urine: A Systematic Review. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(5):456-67.

## XVI. ANEXOS

### XIV. A. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Efecto de diferentes dosis en la ingesta de sal sobre la función renal y péptido natriurético en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo disminuida
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	México, D. F. Agosto 2016 –2020
Número de registro:	R-2017-3604-46
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Por medio de la presente lo invitamos a participar en este estudio de investigación médica debido a que usted tiene una alteración de la salud llamada insuficiencia cardiaca. Antes de decidir si participa o no debe conocer y comprender los siguientes puntos. Este proceso se llama "consentimiento informado". Siéntase con total libertad para preguntar cualquier cosa que no le quede clara. Una vez que usted haya comprendido de qué se trata el estudio y si desea participar, le pediremos que firme este consentimiento.</p> <p>La insuficiencia cardiaca ocurre cuando el corazón funciona de una manera inadecuada y envía menos sangre al resto de su cuerpo.</p> <p><b>El objetivo del estudio</b> es indicarle una dieta con determinada cantidad de sal para ver el comportamiento de su cuerpo con la cantidad de sal que se le indica para saber cuál es la mejor cantidad de sal que usted deber consumir.</p>
Procedimientos:	<p>Si usted decide participar, será estudiado junto con otras personas de este hospital. Su participación consistirá en que se le indique una dieta adecuada para usted. Esta dieta cumplirá con todos los requisitos que marcan las sociedades internacionales. Las dietas serán iguales para las distintas personas que participen, salvo porque unas tendrán una menor o mayor cantidad de sal que otras, pero todas tendrán la cantidad recomendada. La dieta recomendada se deberá de seguir durante 20 semanas. Se le realizarán de manera inicial estudios de sangre y orina. También se le verá en consulta periódicamente con un Nutriólogo y Cardiólogo para ver su estado de salud. Finalmente, se realizarán unos últimos estudios de sangre y orina a las 20 semanas de iniciar la dieta.</p>
Posibles riesgos y molestias:	<p>Durante el estudio se le entregará una dieta la cual deberá seguir. Las molestias que puede tener son de sabor de la comida. Los riesgos son cambios en la presión arterial, cambios en el funcionamiento de su riñón y su corazón. Cuando se le tomen muestras de sangre puede tener dolor o moretón en el sitio del piquete.</p>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>No hay un beneficio directo para usted por participar en el estudio, sin embargo los resultados de esta investigación pueden aportar información para en un futuro ayudar a personas que como usted, se enfermen del corazón.</p>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<p>Los resultados de los estudios no serán entregados en forma rutinaria, sin embargo si usted desea conocerlos, puede ponerse en contacto con los investigadores responsables para que lo pongan a su disposición. Usted recibirá en todo momento el tratamiento óptimo para su enfermedad.</p>
Participación o retiro:	<p>La decisión de participar o no en el estudio es voluntaria. No habrá ninguna consecuencia para usted en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no las razones de su decisión, la cual será respetada.</p>
Privacidad y confidencialidad:	<p>En ningún momento se usará su nombre o cualquier otro dato que permita identificarlo. La información obtenida en este estudio, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.</p>

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): No aplica

Beneficios al término del estudio:

No recibirá pago por su participación, sin embargo los resultados de esta investigación pueden aportar información para en un futuro ayudar a personas que como usted, se enfermen del corazón

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Juan Betuel Ivey Miranda. Cardiólogo clínico y ecocardiografista. IMSS, Matrícula: 98379275. UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI. Teléfono: 55 9688 8805.  
[betuel.ivey@gmail.com](mailto:betuel.ivey@gmail.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**



## XIV. B. DESGLOSE FINANCIERO.

Rubro Financiable	Etapa Preparación	Etapa Recolección	Etapa Procesamiento	Etapa Análisis	Etapa Cierre	Etapa Difusión	Total
1. Artículos materiales y usos diversos: reactivos y sustancias diversas.	0	0	0	160,000	0	0	160,000
2. Gastos de trabajo de campo: pago de trabajo eventual (recolección, procesamiento, análisis y conservación de muestras)	0	15,000	15,000	0	0	0	30,000
3. Difusión de resultados de investigación	0	0	0	0	15,000	15,000	30,000
5. Honorarios por servicios profesionales	0	168,000	0	0	0	0	168,000
<b>Total de Gasto Corriente</b>	<b>0</b>	<b>183,000</b>	<b>15,000</b>	<b>160,000</b>	<b>15,000</b>	<b>15,000</b>	<b>388,000</b>
<hr/>							
Rubro Financiable	Etapa Preparación	Etapa Recolección	Etapa Procesamiento	Etapa Análisis	Etapa Cierre	Etapa Difusión	Total
1. Una laptop, 1 cañón	15,000	0	0	0	0	0	15,000
<b>Total del Gasto de Inversión</b>	<b>15,000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>15,000</b>
<hr/>							
<b>Total del Gasto Corriente + Total del Gasto Inversión</b>	<b>15,000</b>	<b>153,000</b>	<b>15,000</b>	<b>160,000</b>	<b>15,000</b>	<b>15,000</b>	<b>403,000</b>

## DESGLOSE DE RUBROS.

### 1. Artículos materiales y usos diversos.

Incluye los reactivos para la determinación de NT-proBNP, actividad plasmática de la renina y aldosterona.

1.1. La determinación de NT-proBNP se realizará con un inmuno-ensayo disponible de manera comercial (Elecsys proBNP, Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana) mediante el analizador Elecsys 1010.

El costo de unitario de la determinación de NT-proBNP es de \$800.00. El número de determinaciones que se realizarán son 168: 100 determinaciones en la fase 1, y 68 determinaciones en la fase 2. El total de las determinaciones de NT-proBNP es de:  $168 * \$800 = \$134,400$ , cotizado al día mes de octubre de 2017.

1.2. La determinación de actividad plasmática de la renina se realizará con el "Plasma Renin Activity (PRA) ELISA Kit" de la compañía Crystal Chem. El kit incluye 96 pruebas y el costo es de \$445 dólares americanos por kit cotizados en octubre de 2017. Se necesitarán 2 kits que equivale a \$890 dólares americanos, con una tasa de cambio cotizada al 11 de octubre de 2017 (1 dólar americano = 18.809 pesos mexicanos) equivale a \$16,740

1.3. La determinación de aldosterona se realizará con el "Aldosterone ELISA Kit" de la compañía Crystal Chem. El kit incluye 96 pruebas y el costo es de \$275 dólares

americanos por kit cotizados en octubre de 2017. Se necesitarán 2 kits que equivale a \$550 dólares americanos, con una tasa de cambio cotizada al 11 de octubre de 2017 (1 dólar americano = 18.809 pesos mexicanos) equivale a \$10,345 pesos mexicanos.

Dado que la tasa de cambio entre el dólar americano y el peso mexicano es variable los costos en pesos mexicanos de los kits para medición de actividad plasmática de la renina y aldosterona puede cambiar en el futuro.

El total es de  $\$134,400 + \$16,740 + \$10,345 = \$161,485$ .

## **2. Honorarios por servicios profesionales.**

Los servicios profesionales contratados consisten en la participación de un Nutriólogo Clínico Especializado con amplia experiencia en pacientes con Insuficiencia Cardíaca.

Los servicios consistirán en elaboración de 10 menús, los cuales serán la herramienta principal de trabajo para asignar la maniobra. De estos 10 menús, 5 serán para el grupo de 2000 mg de sodio, y otros 5 para el grupo de 3000 mg de sodio. Los 5 menús a realizarse incluirán dietas de 1200 kcal, 1400 kcal, 1600 kcal, 1800 kcal y 2000 kcal, cada menú con 2000 mg de sodio para un grupo y 3000 mg de sodio para el otro grupo. Lo equivale a 10 menús.

El costo de la elaboración de cada menú es de \$2,000, lo que equivale a un total de \$20,000.

Los servicios también incluirán consultas especializadas de primera vez y subsecuentes. En las consultas de primera vez se explicarán los menús a los pacientes y se aclararán dudas. En las consultas subsecuentes se evaluará el apego a la dieta y harán las modificaciones necesarias para que el paciente cumpla con la maniobra asignada.

El total de consultas incluye:

100 consultas de primera vez a todos los pacientes.

70-80 consultas subsecuentes a los dos meses de iniciar la maniobra.

70-80 consultas subsecuentes a los 4 meses de iniciar la maniobra.

70-80 consultas al final de la maniobra.

El total de consultas es de aproximadamente 330 a 340 consultas según el número de pacientes que se pierdan. El costo de la consulta de por el Nutriólogo Clínico

Especializado con experiencia en Insuficiencia Cardíaca es de \$500 por consulta, lo que equivale a \$167,500.

El total es de \$20,000 de la elaboración de los menús + \$167,500 de las consultas equivale aproximadamente a \$168,000.

## **PRODUCTOS ENTREGABLES.**

En la fase de recolección se entregará información clínica de 100 pacientes ingresados al estudio.

En la fase de análisis se entregará información de resultados de laboratorios de los 100 pacientes incluidos de manera inicial; además se entregará información clínica y de laboratorio de los 68 pacientes asignados a la maniobra.

En la etapa de cierre se entregará un manuscrito final con los resultados y el análisis consensuado de parte de los investigadores del Instituto Mexicano del Seguro Social.

En la etapa de difusión se entregará un artículo publicado en una revista internacional de alto impacto.

En esta etapa se generará conocimiento muy importante con respecto al consumo de sodio en pacientes con insuficiencia cardiaca en nuestro país, el cual no ha sido reportado antes. El conocimiento generado también incluirá la compleja explicación en la ingesta de sodio, la función renal, el sistema de la renina, aldosterona y su impacto en el péptido natriurético. Se espera que todo este conocimiento impacte en la atención de los pacientes con insuficiencia cardiaca, la cual es un problema nacional de salud que genera desgaste muy importante al Instituto Mexicano del Seguro Social.

Así mismo, otro producto sumamente valioso a entregar en esta etapa es la de formación de recursos humanos al titular al alumno de doctorado.

## **XIV. C. MANUEL DE PROCEDIMIENTOS.**

### **XIV. C. I. Portada**



## **MANUAL DE PROCEDIMIENTOS DEL PROTOCOLO:**

Efecto de diferentes dosis en la ingesta de sal sobre el péptido natriurético en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo disminuida

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

M. C. Eduardo Almeida Gutiérrez. Cardiólogo clínico y ecocardiografista. Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330 .Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. Ciudad de México.

Teléfono: 5627 6900

Email: [eduardo.almeida.gutierrez@gmail.com](mailto:eduardo.almeida.gutierrez@gmail.com)

### **INVESTIGADORES ASOCIADOS**

M. C. Juan Betuel Ivey Miranda.

Cardiólogo clínico y ecocardiografista. Médico adscrito a Hospitalización en Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS, Matrícula: 98379275.

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. Ciudad de México.

Teléfono: 5627 6900

Email: [betuel\\_ivey@hotmail.com](mailto:betuel_ivey@hotmail.com)

D. C. Gabriela Borrayo Sánchez. Cardióloga clínica y ecocardiografista. Encargada de la División de Evaluación de Unidades Médicas de Alta Especialidad. IMSS.

Dirección: Durango 289. Col. Roma. Delegación Cuauhtémoc. Ciudad de México.

Teléfono: 5726 1700 Ext. 16960

Email: [gabriela.borrayo@imss.gob.mx](mailto:gabriela.borrayo@imss.gob.mx)

**Lugar donde se realizará el estudio:  
Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Agosto 2016 – Agosto 2020**

#### **XIV. C. II. Índice.**

Obtención de muestras de laboratorio.

Determinación de sodio en orina de 24 horas

Determinación de actividad plasmática de la renina

Determinación de aldosterona

Determinación de NT-proBNP

Control de calidad de mediciones bioquímicas

#### **XIV. C. III. Obtención, transporte y conservación de muestras de laboratorio.**

Forma parte de la atención de los pacientes la realización de estudios generales de laboratorios, entre los que se incluye glucosa, creatinina, BUN, hemoglobina, sodio, potasio y cloro. Dichos estudios se toman de manera rutinaria durante el seguimiento en el Hospital de Cardiología.

Una vez que el paciente haya sido invitado a participar en el estudio, (previa comprobación de los criterios de selección y firma del consentimiento informado) se explicará la forma en que se le tomarán las muestras de sangre.

Al paciente se le programará para que acuda al Laboratorio del Hospital de Cardiología a las 7:00 am. Deberá llegar con ayuno de al menos 8 horas. Se le explicará que debe llevar la orina de 24 horas en un recipiente de plástico de la siguiente manera: el proceso de recolección de orina inicia un día antes de la toma de muestras de sangre. Ese día, desechará la primera orina de la mañana, y a partir de entonces depositará todo lo que orine en un recipiente limpio y con cierre hermético que impida la salida de líquidos. Se explicará la importancia de no omita depositar ninguna de las orinas del día. A la mañana siguiente, depositará la primera orina de la mañana en el recipiente, con lo que completará la recolección de orina de 24 horas. Al paciente se le entregará la siguiente hoja:

## Antes de recoger la orina

---

El profesional de salud le ayudará a escoger el día en el cual usted quisiera recoger la orina de veinticuatro horas. Podría escoger un día cuando permanecerá la mayor parte del tiempo en casa o saldrá solo por un tiempo corto.

Las mujeres no deben recoger la orina durante la menstruación.

## ¿Cómo hacer su recogida durante un día entero (24 horas)?

---

Se le ha solicitado que recoja en el recipiente que recibió toda la orina que usted evacue en un día. No es difícil; a continuación se indica cómo hacerlo.

- En el día que usted comienza la recogida, DESECHE la primera orina, NO la vierta en el recipiente. Recoja la orina a partir de la segunda vez que usted orine. Anote la fecha y la hora en la hoja de recogida de la siguiente manera:

Fecha de comienzo Día  Mes  Año

Hora de comienzo Hora  Minutos

- De este momento en adelante, hasta el próximo día, debe recoger TODA la orina que usted evacue durante las siguientes 24 horas, en el día y en la noche.
- La última recogida es la orina que usted evacua el segundo día, aproximadamente a la misma hora en que comenzó el día anterior.
- Así se completa la recogida de veinticuatro horas. Consignar los siguientes datos en la hoja de recogida:

Fecha de finalización Día  Mes  Año

Hora de finalización Hora  Minutos

NOTA: NO SE PREOCUPE SI NO HA RECOGIDO ORINA "EXACTAMENTE" DURANTE 24 HORAS, LO IMPORTANTE ES QUE ANOTE LA HORA EXACTA DE COMIENZO Y DE FINALIZACIÓN.

- Usted debe evacuar toda la orina directamente en la jarra plástica de 1 litro y luego pasarla al recipiente grande, usando el embudo si es necesario. Si usted necesita evacuar el intestino, siempre recuerde recoger la orina primero, antes de evacuar las heces.
- Cada vez que usted vierte una nueva muestra de orina en el recipiente grande, ajuste bien la tapa y agite la orina un poco, a fin de mezclarla con el conservador.
- Toda orina recogida en la botella pequeña se debe transferir cuanto antes a la botella grande por ejemplo, al volver al hogar.

De manera basal y en la semana 20, se tomarán las muestras de sangre donde se medirá sodio, creatinina, NT-proBNP, depuración de creatinina en orina de 24 horas, sodio en orina de 24 horas, además se incluirán los tubos correspondientes para medición de actividad plasmática de la renina y aldosterona. Estos tubos serán recogidos por el investigador JBIM y serán transportados de inmediato al Laboratorio de Biología Molecular del Hospital de Cardiología, el cual se encuentra en el sótano del mismo Hospital. En tal lugar, las muestras serán recibidas por la Dra. Cristina Revilla, quien será la encargada en compañía de JBIM de rotular los tubos y meterlos a la ultracongeladora donde permanecerán a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Todas las muestras de renina y aldosterona serán almacenadas de la misma forma, y solo se descongelarán hasta que termine el estudio, momento en que se descongelarán todas las muestras para ser analizadas al mismo tiempo.

#### **XIV. C. IV. Determinación de sodio en orina de 24 horas**

1. Medir el volumen urinario de 24 horas previa homogenización de la muestra.
2. Llevar un tubo de ensayo con 15 ml de orina, centrifugada al departamento de gasometría.
3. Desechar el resto de la orina.
4. En la sección de gasometría se hará la dilución pertinente para el sodio. Se realizará en equipo de ion selectivo basado en el principio de la potenciometría.

Cálculo:

En caso de realizarse en orina de 24h el resultado se multiplica por el volumen de orina y por la dilución si fue necesaria.

Los resultados para orina de 24h se expresan en: mmol/24h.

Para calcular el consumo de sodio al día se usa la siguiente regla:

\*Dado que el sodio es un ion monovalente, 1 mEq es igual a 1 mmol.

El factor para convertir el sodio de milimoles a miligramos es el peso molecular del sodio que es de  $23 \times 10^{-8}$  u. O dicho de otra forma, 1 mEq de sodio = 23 mg de sodio. O también  $1000 \text{ mg de sodio} = 43.5 \text{ mmol}$ .

Por lo tanto, si en una depuración de orina de 24 horas se recogen 2 litros de orina con una concentración de 50 mmol de sodio por litro, el total de sodio será de 100 mmol, y su equivalente será:

1 mmol = 23 mg.

100 mmol = X



-----  
Por lo tanto  $X = 100 \cdot 23 = 2300$  mg de sodio.

#### **XIV. C. V. Determinación de actividad plasmática de la renina**

La determinación de renina se realizará con el kit Active Renin Irma DLS. El protocolo es el siguiente:

##### **RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS**

- Las muestras deben ser de plasma anticoagulado con EDTA.
- Si el ensayo no se realiza en 4 hrs., el plasma debe ser alicuotado y almacenado mínimo a  $-20^{\circ}\text{C}$ .
- Evitar congelar y descongelar sucesivamente.

##### **PROTOCOLO**

###### **A. Notas de manejo**

No utilizar el kit ó componentes después de la fecha de caducidad. No mezclar reactivos de diferente número de lote. Llevar todos los reactivos a temperatura ambiente antes de su uso.

Agitar minuciosamente todos los reactivos y muestras, agitándolos o girándolos suavemente. Con el fin de evitar ninguna contaminación utilizar puntas de pipetas desechables y limpias para la adición de cada reactivo y muestra.

El uso de pipetas de precisión o equipamiento de dispensación automática mejorara la precisión. Respetar los tiempos de incubación.

Preparar la curva de calibración en cada ensayo, no utilizar los datos de un ensayo previo.

###### **B. Protocolo**

1. Marcar los tubos recubiertos por duplicado para cada unos de los estándares, muestras y controles. Para la determinación de las Cuentas Totales, marcar 2 tubos normales.
2. Agitar brevemente los calibradores, muestras y controles y dispensar 300  $\mu\text{l}$  de cada uno en sus respectivos tubos.
3. Dispensar 100  $\mu\text{l}$  de anti Renina marcado con  $^{125}\text{I}$  Yodo en cada tubo, incluyendo los tubos correspondientes a las Cuentas Totales.
4. Incubar durante 180 minutos a temperatura ambiente en agitación constante (400 rpm).
5. Aspirar (o decantar) el contenido de cada tubo (excepto los de Cuentas Totales). Asegurarse que la punta de la pipeta de aspiración toca el fondo del tubo con el fin de aspirar todo el líquido.
6. Lavar los tubos con 2 ml de Solución de lavado de trabajo (excepto los de Cuentas Totales) y aspirar (o decantar). Evitar la formación de espuma durante la adición de la Solución de lavado.
7. Lavar de nuevo con 2 ml de Solución de lavado de trabajo (excepto los de Cuentas Totales) y aspirar (o decantar).
8. Después del último lavado, dejar los tubos en posición inversa durante 2 minutos y aspirar el líquido restante.

9. Medir la actividad de cada tubo durante 60 segundos en un Contador Gamma.

#### CÁLCULO DE RESULTADOS

1. Calcular la media de los duplicados.
2. Representar en un gráfico semilogarítmico o linear las c.p.m. (ordenada) para cada calibrador frente a las concentraciones de Renina (abscisa) y dibujar una curva de calibración por los puntos de calibración, rechazando los extremos claros.
3. Leer la concentración para cada control y muestra por interpolación en la curva de calibración.
4. Métodos computarizados de computación de resultados pueden ser utilizados para la construcción de la curva de calibración. Si se utiliza un sistema automático de calculo de resultados, se recomienda usar la representación gráfica " 4 parámetros".

#### **XIV. C. VI. Determinación de aldosterona**

La determinación de aldosterona se realizará con el kit Coat A Count Aldosterone. El protocolo es el siguiente:

##### Materiales Suministrados:

Preparación Inicial

Tubos Recubiertos de Aldosterona Ab (TAL1)

Tubos de polipropileno recubiertos con anticuerpos de Aldosterona y envasados en bolsas con cierre. Almacenar refrigerados y protegidos de la condensación, cerrando cuidadosamente las bolsas después de su uso. Estable a 2–8°C durante un año a partir de la fecha de fabricación. Color: marrón claro.

TKAL1: 100 tubos. TKAL2: 200 tubos.

125I Aldosterona (TAL2)

Un frasco de Aldosterona yodada liofilizada. Reconstituir cada frasco con 110 mL de agua destilada o desionizada.

Deje reposar durante 10 minutos y después mezcle suavemente por inversión. Estable a 2–8°C durante 30 días después de reconstituir o hasta la fecha de caducidad señalada en la etiqueta.

TKAL1: 1 vial. TKAL2: 2 viales.

Calibradores Aldosterona (ALC3–9)

Siete frascos, marcados de A a G, de suero humano liofilizado procesado. Al menos 30 minutos antes de usarse, reconstituir el calibrador cero A con 6,0 ml de agua destilada o desionizada, y cada uno de los calibradores restantes B a G con 3,0 ml de agua destilada o desionizada. Utilice pipetas volumétricas y mezcle agitando suavemente. Conservar

congelados: estables a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 30 días tras la reconstitución. Para conseguir la máxima integridad, alicuotar y congelar.

TKAL1: 1 juego. TKAL2: 1 juego.

Los calibradores reconstituidos contienen respectivamente, 0, 25, 50, 100, 200, 600 y 1 200 picogramos de Aldosterona por mililitro (pg/ml) en suero humano procesado; que equivalen a: 0,69, 139, 278, 555, 1 665 y 3 300 picomoles por litro (pmol/l).

#### Materiales Requeridos Pero No suministrados

Contador gama – compatible con tubos estándar de 12 x 75 mm

Mezclador vortex

Preparación de Reactivo

Agua destilada o desionizada

Cilindro graduado: 110 ml

Pipetas volumétricas: 3,0 ml y 6,0 ml

#### Radioinmunoensayo

Tubos de polipropileno limpios de 12 x 75 mm – para usar como tubos NSB, disponibles en Siemens Healthcare Diagnostics (Referencia: PPO).

Micropipetas: 200  $\mu\text{l}$  y 1,0 ml.

Gradilla de espuma - disponible en Siemens Healthcare Diagnostics (Referencia: FDR).

Papel para gráficas Logit-Log

Control de tres niveles con base de suero que contiene aldosterona junto con otros más de 25 analitos. Disponible en Siemens Healthcare Diagnostics (Referencia: CON6).

#### Recogida de la muestra

Suero: El paciente no necesita estar en ayunas así como tampoco cualquier otro tipo de preparación. Recoja la sangre por venopunción en tubos limpios o con heparina, anotando la toma de la muestra, y separe las células del suero por centrifugación.

Las muestras de plasma heparina proporcionan resultados que son comparables a los obtenidos con muestras de suero, pero las muestras de plasma EDTA proporcionan resultados que, por promedio, son alrededor de un 15% superiores.

Se recomienda el uso de una ultracentrífuga para aclarar las muestras lipémicas.

Las muestras hemolizadas podrían indicar una mala manipulación de la muestra antes de ser recibida por el laboratorio; en este caso, los resultados deben interpretarse con precaución. Los tubos para recoger sangre de distintos fabricantes pueden producir valores diferentes, dependiendo del material del tubo y de los aditivos, incluyendo barreras de gel o barreras físicas, activadores de la coagulación y/o anticoagulantes. El

Aldosterona Coat-A-Count no ha sido analizado con todos los distintos tipos de tubos. Para obtener detalles sobre los tipos de tubos que se han analizado, consulte la sección de Tipos de Muestras Alternativos.

Volumen requerido: 200 µl por tubo.

Conservación: 2–8°C durante 7 días, o 2 meses congeladas a –20°C.

Antes del ensayo, permitir que las muestras alcancen la temperatura ambiente y mezclar agitando suavemente o por inversión. Alicuotar, si es necesario, para evitar la repetición de congelación y descongelación. No intentar la descongelación de muestras congeladas calentándolas en un baño de agua.

### **Procedimiento del Radioinmunoanálisis**

Una sola curva de calibración proporciona la base para determinar las concentraciones de Aldosterona en suero y en orina. Por tanto, las muestras de extractos urinarios, así como las de suero no extraído pueden procesarse en el mismo ensayo. Los calibradores, una vez reconstituidos, están listos para su uso; únicamente las muestras de orina deben someterse a una extracción previa, como se describe en la Preparación de las Muestras: Sección de Orina. Todos los componentes deben estar a temperatura ambiente (15–28°C) antes de usarse.

1 Tubos Limpios: Marque 4 tubos limpios (no recubiertos) de polipropileno de 12 x 75 mm como tubos T (conteos totales) y NSB (unión no específica) por duplicado.

Al ser característicamente bajas las uniones no específicas en el ensayo Coat-A-Count, los tubos NSB pueden ser omitidos sin comprometer la precisión y calidad del ensayo.

Tubos Recubiertos: Marque catorce tubos recubiertos con Aldosterona Ab con A (unión máxima) y de B a G por duplicado. Marque tubos recubiertos de anticuerpo adicionales, también por duplicado, para controles y muestras de pacientes.

2 Pipetear 200 µl del calibrador cero A en los tubos NSB y A. Pipetear 200 µl de cada calibrador restante, control y muestra de paciente (suero) en los tubos preparados al efecto. Pipetear 200 µl de cada extracto urinario en los tubos marcados apropiadamente. Para muestras de pacientes con concentraciones esperadas de aldosterona superiores al calibrador más alto (1 200 pg/ml), consultar la sección Limitaciones. Es una buena práctica el uso de micropipetas con punta desechables, cambiando las puntas entre las muestras, para evitar la contaminación por arrastre.

3 Agregar 1,0 ml de <sup>125</sup>I Aldosterona a todos los tubos. Agitar en vortex breve y suavemente. Los laboratorios equipados con un pipetor-dilutor confiable pueden

maneja los pasos 2 y 3 simultáneamente, pero se deberá tener cuidado para evitar el arrastre entre muestra y muestra. No se debe tardar más de 10 minutos durante la dispensación del trazador. Dejar los tubos T a un lado para su conteo (paso 6); no requieren más procesamiento posterior.

4 Incubar durante 18 horas a temperatura ambiente (15–28°C)

5 Decantar. Eliminar toda la humedad visible para mejorar la precisión. Utilizando una gradilla de hule espuma, dispense el contenido de todos los tubos (excepto los tubos T) y déjelos escurrir durante 2 o 3 minutos. Golpear los tubos contra papel absorbente para eliminar las gotas residuales.

**6** Contar durante **1 minuto** en un contador gamma.

### **Cálculo de resultados**

Para obtener resultados en términos de concentración a partir de una representación logit-log de la curva de calibración, primero hay que calcular para cada pareja de tubos las cuentas medias por minuto corregidas con el **NSB**: Cuentas netas = (Media CPM) menos (Media **NSB** CPM) Entonces, determinar la unión de cada pareja de tubos como un porcentaje de la unión máxima (MB), tomando las cuentas corregidas con el **NSB** de los tubos A como 100%:

Porcentaje de Unión = (Cuentas netas / Cuentas **MB** netas) × 100

(El cálculo puede simplificarse omitiendo la corrección de las uniones no específicas; las muestras dentro del rango de calibración van a dar virtualmente el mismo resultado cuando el porcentaje de unión es calculado directamente a partir de la media de las CPM). Usando papel gráfico logit-log, representar el porcentaje de unión en el eje vertical frente a la concentración en el eje horizontal (logarítmico) para cada calibrador no cero y dibujar la línea que pase por esos puntos aproximadamente. Los resultados de las muestras pueden ser leídos en la curva por interpolación.

### **XIV. C. VII. Determinación de NT-proBNP**

La determinación de NT-proBNP será realizada con un inmuno-ensayo disponible de manera comercial (Elecsys proBNP, Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana) mediante métodos establecidos de acuerdo al analizador Elecsys 1010. Este ensayo tiene una reactividad cruzada <0.001% con el BNP bioactivo.

El proceso es simple y consiste en incubar 20 microlitros de la muestra con anticuerpos de captura policlonal biotinilatados, los cuales se dirigen específicamente contra el NT-proBNP.

Después de la incubación, el NT-proBNP capturado se une a micropartículas paramagnéticas cubiertas de estreptavidina. De esta manera se cuantifica por electroquimioluminiscencia.

Desde el punto de vista operativo el procedimiento es muy sencillo. En primer lugar se enciende el sistema Cobas H232. Posteriormente se abre el kit específico de medición de NT-proBNP. El kit contiene un chip y las tiras reactivas para cada determinación. Una vez que se abre el kit se coloca tanto el chip como las tiras reactivas en el sistema Cobas H232. Posteriormente se extrae el suero del paciente almacenado en un tubo EDTA. El kit de determinación de NT-proBNP incluye una micropipeta específica de 20 microlitros con la cual se extrae la muestra del tubo. La muestra se aplica en la zona específica de la tira reactiva y el equipo automatizado realiza la determinación de inmuno-ensayo antes descrita en aproximadamente 10 a 12 minutos.

Una vez finalizado este tiempo la pantalla del sistema Cobas H232 muestra el resultado.

#### **XIV. C. VIII. Control de calidad de mediciones bioquímicas**

El Laboratorio de Cardiología está a cargo de la Dra. Roxana Rivera y el Dr. Alberto Treviño, encargados del control de calidad de todas las mediciones. Dicho control se realiza de manera interna de acuerdo al protocolo del laboratorio.

Brevemente, se mencionan las actividades que se realizan:

Llevar un registro diario del control de temperatura de las refrigeradoras y baños de María. Calibrar el espectrofotómetro cada vez que se cambie la fuente de luz y al menos cada mes.

Registrar diariamente todas las lecturas de estándares y sueros controles internos los cuales serán procesados en cada corrida.

La separación del suero del paquete globular no debe ser mayor de dos horas después de obtenida la muestra. Una vez separados los sueros se deben refrigerar si no se procesan inmediatamente.

Observar diariamente los reactivos en busca de turbidez o cambio de color. En caso de deterioro se recomienda no utilizar.

El Laboratorio también participa en el control externo que se envía de Nivel Central cada año.