



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MÉDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TÍTULO DE TESIS:
“PRECISIÓN DE LA *NATRIURETIC RESPONSE PREDICTION EQUATION*
(*NRPE*) PARA DISCRIMINAR POBRE RESPUESTA DIURÉTICA EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. PATRICIA RAMÍREZ SÁNCHEZ**

**TUTOR DE TESIS:
DR. JUAN BETUEL IVEY MIRANDA**

CIUDAD DE MÉXICO, 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE.		
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN		
	CAPÍTULOS	Pág.
	GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y PALABRAS CLAVE	3
I	RESUMEN	4
II	MARCO TEÓRICO	6
	II. A Definición de insuficiencia cardíaca	6
	II. B Epidemiología y pronóstico	7
	II. C Fisiopatología y tratamiento de la congestión	9
	II. D Evaluación de la respuesta diurética	11
	II. E Ecuación de predicción de la respuesta a diuréticos: NRPE	12
III	JUSTIFICACIÓN	17
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
V	OBJETIVO GENERAL	19
VI	HIPÓTESIS	19
VII	PACIENTES Y MÉTODOS	20
VIII	DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	24
IX	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
X	ASPECTOS ÉTICOS	26
XI	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	27
XII	CRONOGRAMA	28
XIII	RESULTADOS	29
XIV	DISCUSIÓN	35
XV	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	37
XVI	CONCLUSIONES	38
XVII	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
XVIII	ANEXOS	
	XVIII. A Carta de consentimiento informado	42
	XVIII. B Manual de procedimientos	45
	XVIII. C Hoja de recolección de datos	51
	XVIII. D Control de folio y datos	53

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y PALABRAS CLAVE

NRPE: ecuación de predicción de la respuesta natriurética

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.

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

IC: Insuficiencia cardiaca.

ICA: Insuficiencia cardiaca aguda

HF: Falla cardiaca

ICAD: Insuficiencia cardiaca aguda descompensada

SRRA: Sistema renina angiotensina aldosterona

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

NT-proBNP: péptido natriurético cerebral amino-terminal.

NYHA: New York Heart Association.

TFG: tasa de filtración glomerular.

NKCC-2: Cotransportador sodio potasio 2 cloro

DOSE: Diuretic Optimization Strategies Evaluation

I. RESUMEN

Título: Precisión de la *natriuretic response prediction equation (NRPE)* para discriminar pobre respuesta diurética en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en el Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI.

Antecedentes: La hospitalización por insuficiencia cardíaca aguda descompensada está principalmente impulsada por congestión, con agentes diuréticos de asa intravenosos que representan la piedra angular de la terapia. Desafortunadamente, está bien descrito que un gran porcentaje de pacientes son dados de alta con congestión residual. La causa de esta descongestión incompleta es multifactorial, pero la infradosificación de agentes diuréticos y la resistencia a los diuréticos del asa son factores contribuyentes.

Objetivo: Validar la capacidad de NRPE para predecir una respuesta diurética pobre definida como una producción de sodio acumulada de <50 mmol en las 6 horas posteriores a la dosis de diurético.

Material y métodos: Estudio transversal donde se incluyeron pacientes de cualquier género, más de 18 años de edad, con diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda, caracterizados por: disnea, signos de sobrecarga de volumen; estertores, ingurgitación yugular, ascitis, edema, que fueran tratados con diuréticos intravenosos y que se encontraran hospitalizados en el Hospital de Cardiología Siglo XXI. Se excluyeron pacientes que estuvieran recibiendo diuréticos tiazídicos, tasa de filtrado glomerular menor a 15 ml/min/1.72 m², que se encontraran en choque cardiogénico, síndrome coronario agudo en los últimos 30 días. Una vez seleccionados los pacientes, se administró la dosis de diurético determinada por el médico tratante, posteriormente se obtuvo la primera muestra de orina para medición de creatinina y sodio urinario. 6 horas después se mandó la segunda muestra a laboratorio para medición de creatinina y sodio urinario, para posteriormente cuantificar el total de uresis.

Análisis estadístico: Se realizó un análisis descriptivo para las variables con frecuencias absolutas y porcentajes. Para las variables cuantitativas con distribución normal, se utilizó media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico si tenía distribución no semejante a la normal. Se comparó grupos (con o sin pobre respuesta natriurética) con Chi cuadrada para variables cualitativas; T de Student o U de Mann Whitney para variables cuantitativas. Para la prueba e hipótesis se realizó una curva ROC.

Resultados: Se incluyeron 95 recolecciones de orina en el protocolo de investigación, de un total de 52 pacientes, de los cuales se excluyó 1 paciente por presentar error de laboratorio. La mayoría

PRECISIÓN DE LA NATRIURETIC RESPONSE PREDICTION EQUATION (NRPE) PARA DISCRIMINAR POBRE RESPUESTA DIURÉTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

de los pacientes fueron hombres 68%, 32% fueron mujeres, con una edad media de 56 ± 15 . La etiología subyacente de la insuficiencia cardiaca fue enfermedad arterial coronaria en 30% de los pacientes y causas no isquémicas en 69% de los pacientes. La respuesta natriurética pobre (≤ 50 mmol de producción de sodio en las 6 horas posteriores al diurético) ocurrió en el 38% de la población. La ecuación NREP tuvo una precisión excelente para predecir pobre respuesta natriurética con un área bajo la curva de 0.88 (IC 95% 0.79-0.96). Se produjo una respuesta natriurética subóptima (≤ 100 mmol de producción de sodio) en el 62% de la población. La ecuación NREP tuvo una precisión excelente para predecir respuesta natriurética subóptima con un área bajo la curva de 0.88 (IC 95% 0.81-0.95). La respuesta natriurética excelente (>150 mmol de producción de sodio) en el 19% de los pacientes. La ecuación NREP tuvo una precisión buena para predecir excelente respuesta natriurética con un área bajo la curva de 0.85 (IC 95% 0.77-0.93).

Conclusiones: La predicción de la respuesta diurética deficiente en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda posterior a una dosis de diurético de asa intravenoso, es posible con alta precisión mediante la ecuación *natriuretic response prediction equation (NRPE)*; con el fin de tener una herramienta útil para guiar de forma óptima el tratamiento en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca aguda.

II. MARCO TEÓRICO

II A. Definición y etiología de la insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) se define como una anomalía 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 anomalía cardiaca estructural y/o funcional. Muchas de estas manifestaciones resultan de la retención de agua y sal (1, 2).

La etiología de la IC es diversa y varía dentro de cada región y entre distintas regiones del mundo.

Las principales causas de la misma son las siguientes: (1)

<i>Miocardio enfermo</i>	<i>Condiciones de carga anormales</i>	<i>Arritmias</i>
Enfermedad cardiaca isquémica	Hipertensión	Taquiarritmias (arritmias auriculares y ventriculares)
Daño tóxico (abuso de sustancias tóxicas, metales pesados, medicación, radiación)	Defectos estructurales de válvula o miocardio	
Daño inmunomediado e inflamatorio (relacionado con infección y sin infección)	Enfermedades pericárdicas y endomiocárdicas	Bradiarritmias (disfunción del nodo sinusal, alteraciones de la conducción)
Infiltración (relacionado con enfermedad maligna y sin enfermedad maligna)	Estados de gasto elevado	
Alteraciones metabólicas (hormonales, nutricionales)	Sobrecarga de volumen	
Alteraciones genéticas		

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) se puede presentar como primera manifestación de la IC (de novo) o, más frecuentemente, como consecuencia de una descompensación aguda de la IC crónica y puede estar causada por una disfunción cardiaca primaria o precipitada por factores extrínsecos, más frecuente en pacientes con IC ya conocida.

Las principales causas que pueden precipitar una hospitalización por ICA son (1): No adherencia a la dieta o medicamentos (Antiinflamatorios no esteroideos, esteroides, cronotrópicos negativos,

etcétera), elevación excesiva de la presión arterial, arritmias, síndromes coronarios agudos, infección, uso de sustancias tóxicas (alcohol, drogas), embolia pulmonar, complicaciones perioperatorias, cardiopatía relacionada al estrés, alteraciones metabólicas u hormonales, causas mecánicas agudas.

II B. Epidemiología y pronóstico

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).

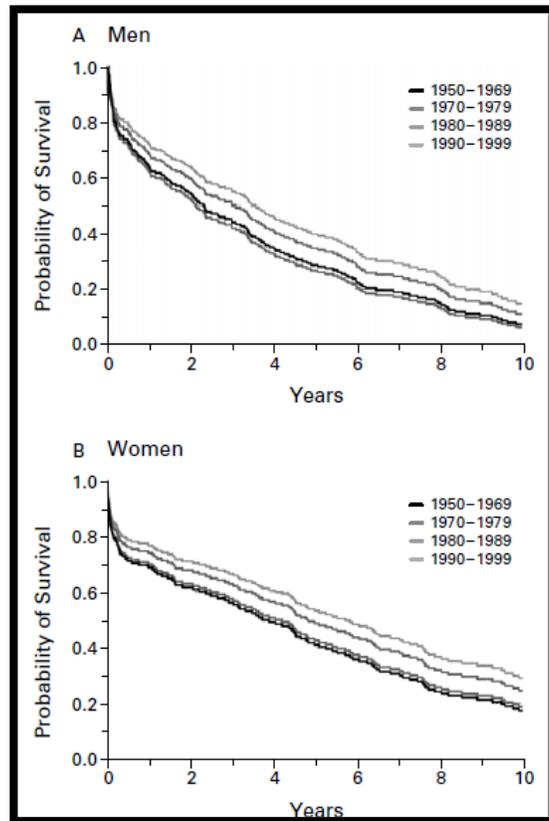
Las hospitalizaciones por IC representan un gran costo para los sistemas de salud. En algunos países como Nueva Zelanda, EU y Suecia, el número de hospitalizaciones tuvo un máximo en la década de 1990, después de lo cual parece que el pronóstico de los pacientes ha mejorado. Sin embargo el número aún 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).

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 y colaboradores, se demuestra que a pesar de que la supervivencia 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 supervivencia en mujeres y hombres. Tal como se observa, la supervivencia a 5 años no llega al 50%.

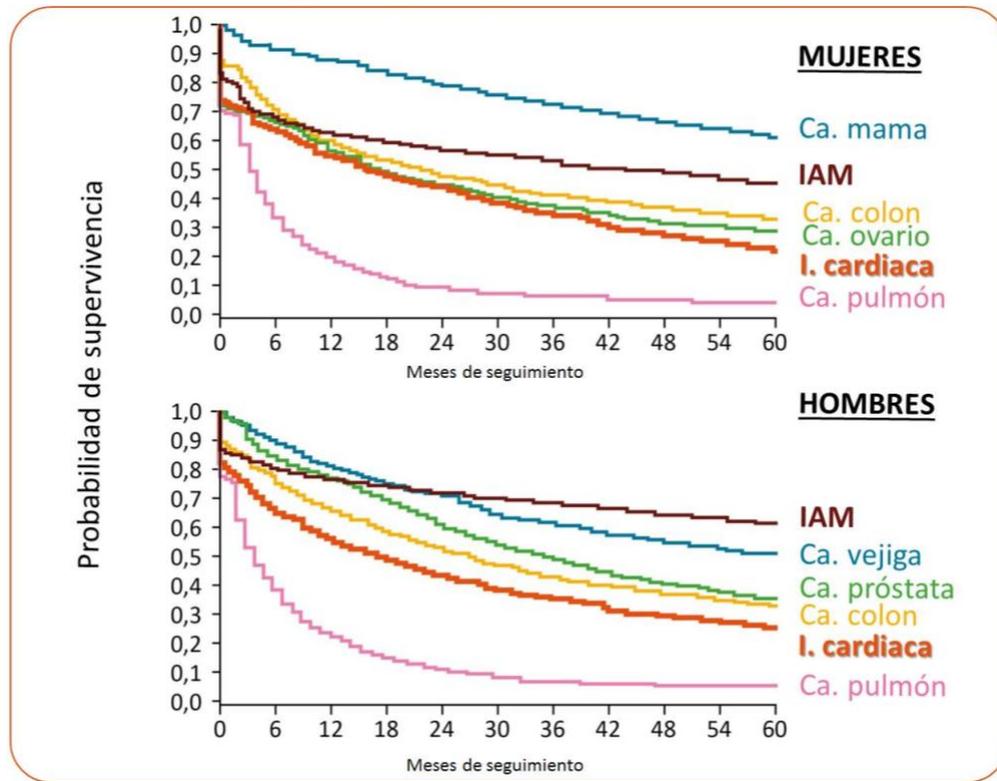
Figura 1. Sobrevida de mujeres y hombres con IC de acuerdo a la década en que fueron diagnosticados (7).



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 (7-8).

Figura 2. Sobrevida 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. Fisiopatología y tratamiento de la congestión

De acuerdo a la literatura, la causa más frecuente por la cual los pacientes son hospitalizados por ICA es por congestión (9-11). Clínicamente el paciente y el médico pueden evaluar la congestión ya que los principales síntomas antes mencionados como el edema de miembros inferiores, ascitis, ingurgitación yugular, estertores, disnea, entre otros, son precipitados por la congestión o exceso de agua (12).

La congestión en la insuficiencia cardíaca se define como signos y síntomas de acumulación de líquido extracelular que provocan un aumento de las presiones de llenado cardíaco. Las presiones

de llenado son el resultado integrado de la función cardíaca sistólica y diastólica, el volumen plasmático y la capacidad / distensibilidad venosa. La insuficiencia cardíaca induce la activación neurohumorales un estado de mayor avidez de sodio y agua resultante en un volumen de plasma aumentado. Además, el aumento de la producción simpática conduce a una constricción arterial y venosa esplácnica que da como resultado una redistribución de la sangre desde la vasculatura de capacitancia esplácnica hacia el volumen circulatorio. Esto aumenta el volumen circulante efectivo por redistribución, en un estado en el que la expansión de volumen ya está presente. Como resultado, aumentan las presiones de retorno venoso y de llenado cardíaco (13).

Hay que enfatizar que, en la fisiopatología central de la ICA, lo que ocurre en primer lugar es la retención de sodio, y de manera secundaria ocurre la retención hídrica (14-18). Esto se basa en el principio de fisiología bien conocido donde se dice que el agua sigue al sodio y no al revés. Dado que la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) es uno de los mecanismos principales en la IC, la aldosterona tiene como función la retención de sodio (16). Así, una vez que el paciente ha estado reteniendo sodio, el agua fluye a través de las membranas semipermeables que tenemos en todo el cuerpo siguiendo al sodio. Dado que el exceso de sodio se localiza típicamente en el espacio intersticial, el agua fluye progresivamente del intravascular al intersticial. Esa es la razón por la cual notamos el edema, ascitis o congestión pulmonar cuando un paciente tiene ICA.

Dado que la fisiopatología primaria de la ICA implica la retención de sodio, la administración de diuréticos de asa es la piedra angular del tratamiento (1, 2). Esto se explica fácilmente ya que estos diuréticos actúan al bloquear el cotransportador sodio-potasio-2cloro o NKCC (19-20). Entonces lo que hacen es aumentar la excreción de sodio, y dado que el agua sigue al sodio, nosotros observamos grandes volúmenes urinarios en respuesta al diurético. Desafortunadamente, es más sencillo vigilar el volumen urinario de un paciente con ICA que la cantidad de sodio urinario que ha excretado. Por lo tanto, la monitorización de la respuesta a los diuréticos se ha sobresimplificado resultando en que evaluamos el volumen urinario siendo que éste no forma parte de la fisiopatología central de la ICA.

II D. Evaluación de la respuesta diurética

La IC se caracteriza por un flujo tubular distal bajo como consecuencia de un aumento de la reabsorción fraccionada en las partes proximales de los túbulos y, a menudo, una TFG disminuida concomitantemente. Además, la alta aldosterona estimula aún más la reabsorción del Na⁺ tubular restante. Además, la presencia de una alta presión oncótica intersticial, así como altos niveles de AVP, también promueve la retención de agua. (20)

Los diuréticos de asa parenteral son el pilar del tratamiento de los pacientes hospitalizados por IC. Las preguntas generales que surgen al abordar a pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca con signos de congestión incluyen elegir una dosis inicial de agente diurético de asa, si es preferible administrar bolos intermitentes o infusiones continuas y cómo cambiar la terapia si la respuesta diurética inicial es inadecuada, resistencia diurética. (20)

Por otro lado, muchos pacientes son dados de alta con congestión clínica residual. Por ejemplo, solo el 15% de los pacientes fueron evaluados como euvolémicos por su médico tratante en el estudio Diuretic Optimization Strategies Evaluation (DOSE - AHF) después de la terapia descongestiva. Es importante destacar que la congestión clínica al alta es un fuerte predictor de mal pronóstico y reingreso, especialmente en el contexto de empeoramiento de la función renal. Existen varios marcadores para evaluar la descongestión en este tipo de pacientes, se mencionan algunos: el alivio de la disnea es un mal marcador de descongestión, ya que los pacientes sin disnea con frecuencia todavía tienen una congestión clínica o hemodinámica significativa. Lo mismo se aplica a la consecución de una pérdida de peso corporal similar cuando el paciente estaba estable. Determinar la euvolemia o el punto de parada óptimo para la terapia descongestiva sigue siendo un desafío importante en la insuficiencia cardíaca. Por el momento, no existe una prueba de cabecera práctica y fiable para determinar la euvolemia, ya que todavía no está claro qué abarca la euvolemia. Teóricamente, se relaciona con un volumen de líquido óptimo que permite al cuerpo satisfacer las demandas metabólicas sin exceso de líquido intersticial o sin el desarrollo de un aumento perjudicial en las presiones de llenado cardíaco. Los péptidos natriureticos (NP) se liberan en respuesta a un mayor estrés de la pared del miocardio, lo que refleja las presiones de llenado intracardiacas. Hasta la fecha, ningún ensayo controlado aleatorio ha demostrado que el tratamiento

descongestivo guiado por NP en la insuficiencia cardíaca aguda mejore el resultado clínico. Se ha propuesto un aumento de la hemoglobina (hemoconcentración) después de la descongestión como un marcador de la reducción del volumen intravascular. Solo la hemoconcentración tardía se asoció con una mejor supervivencia a corto plazo. El empeoramiento de la función renal asociado a la hemoconcentración, se han asociado con mejores resultados clínicos (20-24).

La capacidad de inducir natriuresis o diuresis tras la administración de diuréticos se define como respuesta diurética. La resistencia a los diuréticos se define como una alteración de la sensibilidad a los diuréticos que produce una reducción de la natriuresis y la diuresis, lo que limita la posibilidad de alcanzar la euvolemia. Para evaluar la respuesta a un régimen diurético iniciado, los médicos necesitan un indicador de la respuesta diurética. Actualmente, se utilizan con frecuencia la producción neta de líquidos y los cambios en el peso corporal. Si bien la evaluación del peso puede parecer una medición simple, es técnicamente desafiante y las fluctuaciones en el peso pueden no representar cambios en la redistribución del volumen. Además, existe una mala correlación entre la pérdida de peso y la producción de líquidos. Recientemente se ha prestado atención a la cuantificación de la respuesta diurética mediante la producción de sodio en la orina. Debido a que la medición directa de la producción acumulada de sodio de 24 h puede ser un desafío, varios estudios recientes se han centrado en las concentraciones de sodio en orina en muestras de orina puntuales después de la administración de diuréticos. Una concentración de sodio en orina posdiurética <50 a 70 mmol / l se asocia con un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, empeoramiento de la IC y eventos adversos a largo plazo. (25-28)

II E. Ecuación de predicción de la respuesta a diuréticos: NRPE

A nivel poblacional, la hospitalización por insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) está principalmente impulsada por congestión, con agentes diuréticos de asa intravenosos que representan la piedra angular de la terapia. Desafortunadamente, está bien descrito que un gran porcentaje de pacientes son dados de alta con congestión residual. La causa de esta descongestión incompleta es multifactorial, pero la infradosificación de agentes diuréticos y la resistencia a los

diuréticos del asa son factores contribuyentes. La falta de titulación de diuréticos a dosis efectivas se debe en parte a la falta de herramientas confiables para guiar la diuresis y la descongestión.

Por otro lado es importante destacar que el sodio es el principal impulsor fisiopatológico de la expansión del volumen extracelular, seguido pasivamente por el agua. Sin embargo, el contenido de sodio de la orina inducida por diuréticos es muy variable y se correlaciona solo modestamente con la pérdida de líquido y peso. En particular, un balance de sodio positivo, incluso en pacientes con pérdida neta de líquidos documentada, está fuertemente asociado con un aumento de la mortalidad. Como resultado, es de vital importancia monitorear con precisión el progreso y el éxito de la terapia con diuréticos. Los cambios seriados en el peso y el equilibrio de líquidos son medidas que se utilizan casi universalmente para controlar la descongestión. Sin embargo, se cree ampliamente que la producción neta de fluidos y los cambios en serie de peso son difíciles de obtener con precisión en la práctica. Se ha documentado de manera precisa en ensayos prospectivos de los institutos nacionales en salud de estrategias diuréticas, que con frecuencia no se recopilan líquidos y pérdida de peso y, cuando están disponibles, son sorprendentemente inexactos. Entre la recolección inconsistente, la baja fidelidad y la demora inherente en la disponibilidad de los datos, los diuréticos a menudo se titulan una sola vez al día, lo que resulta en días de hospital desperdiciados antes de que se identifique una respuesta diurética inadecuada y se actué en consecuencia.

Como tal, si el objetivo de la terapia con diuréticos es corregir la fisiopatología subyacente de la sobrecarga de sodio, el parámetro de monitoreo idealmente debería predecir no solo la eliminación de agua sino también de sodio. (28-29)

Actualmente, no se dispone de herramientas que permitan la predicción temprana de la respuesta natriurética poco después de la administración de un diurético de asa.

Con base en lo anterior, en el 2016 Jeffrey M Testani y cols, desarrollaron una ecuación basada en predicción rápida y muy precisa de la respuesta natriurética (NRPE) a diuréticos de asa en pacientes con insuficiencia cardíaca. El objetivo de la investigación fue determinar si la producción de sodio de un diurético de asa se puede predecir de manera rápida y precisa utilizando principios fisiológicos bien establecidos junto con prueba de laboratorio económicas y ampliamente disponibles.

La ecuación NRPE fue la siguiente:

$$Na\ output\ (mmol) = eGFR \times \left(\frac{BSA}{1.73}\right) \times \left(\frac{Serum\ Cr}{Urine\ Cr}\right) \\ \times 60\ min \times 3.25\ h \times \left(\frac{Urine\ Na}{1,000\ ml}\right)$$

La tasa instantánea de formación de orina se puede derivar del producto de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) y la proporción de creatinina en suero y orina. La multiplicación de este producto por la concentración de sodio en la orina permite la conversión de la tasa instantánea de formación de orina a la excreción de sodio (mmol / min). Una constante de 3,25 óptimamente convertida pico de natriuresis instantánea en natriuresis acumulada de 6 h.

Asimismo, la predicción de la producción de líquidos se calculó utilizando la ecuación de predicción de la respuesta urinaria:

$$Urine\ output\ (ml) = eGFR \times \left(\frac{BSA}{1.73}\right) \times \left(\frac{Serum\ Cr}{Urine\ Cr}\right) \\ \times 60\ min \times 3.25\ h$$

El criterio de valoración principal fue la capacidad de la ecuación NRPE para predecir una respuesta natriurética deficiente, definida como una producción acumulada de sodio medida de <- 50 mmol porque la dosificación dos veces al día de la misma dosis de diurético daría como resultado una producción diaria de <-100 mmol. Una dieta con restricción de sodio en yale es una dieta de 3 g (130 mmol) y, por lo tanto, una excreción <100 mmol daría como resultado un balance de sodio positivo. Los puntos finales secundarios fueron una respuesta natriurética subóptima (se definió como <100 mmol de producción de sodio) y una excelente respuesta natriurética (se definió como >150 mmol de producción de sodio en respuesta al diurético).

Un total de 50 pacientes completaron el protocolo de recolección de orina de 6 horas y se incluyeron en el análisis.

Table 2. Correlations With Measured Sodium Output

Parameter	Correlation With Measured Cumulative Sodium Output		
	r	r ²	P Value
Predicted sodium output (2-h sample)	0.91	0.83	<0.001
Predicted sodium output (1-h sample)	0.85	0.72	<0.001
Clinically recorded net fluid balance from corresponding nursing shift*	0.66	0.44	<0.001
24-h clinically recorded net fluid balance	0.72	0.52	<0.001
24-h clinically recorded weight loss	0.41	0.17	0.006
Bumetanide dose	0.11	0.01	0.441
Urine sodium (1 h)	0.70	0.49	<0.001
Urine sodium (2 h)	0.71	0.50	<0.001
Fractional excretion of sodium (1 h)	0.66	0.44	<0.001
Fractional excretion of sodium (2 h)	0.65	0.42	<0.001

*Represents the 7 AM to 3 PM nursing shift that fluid balance is calculated by the clinical staff as part of usual care and the parameter that same day diuretic dosing decisions are generally made on.

Tomado de Testani et al. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):1-9.

Table 3. Receiver Operating Curve Analysis Results for Prediction of Various Measured Cumulative Sodium Output Thresholds

Measured Sodium Output	Predicted Sodium Output (2-h Sample)			Predicted Sodium Output (1-h Sample)			Clinically Recorded Net Fluid Balance (Corresponding Nursing Shift*)			Clinically recorded net fluid balance (24-h)			Clinically recorded weight change (24-h)		
	AUC	95% CI	P Value	AUC	95% CI	P Value	AUC	95% CI	P Value†	AUC	95% CI	P Value†	AUC	95% CI	P Value†
<50 mmol	0.95	0.89–1.0	<0.001	0.89	0.79–0.99	<0.001	0.76	0.63–0.89	0.001	0.75	0.62–0.89	0.006	0.65	0.47–0.83	0.009
<75 mmol	0.97	0.92–1.0	<0.001	0.86	0.76–0.96	<0.001	0.77	0.64–0.90	0.006	0.80	0.68–0.93	0.018	0.64	0.47–0.8	0.001
<100 mmol	0.97	0.93–1.0	<0.001	0.92	0.84–1.0	<0.001	0.75	0.60–0.91	0.005	0.87	0.77–0.97	0.045	0.67	0.50–0.84	0.002
<125 mmol	0.99	0.98–1.0	<0.001	0.98	0.95–1.0	<0.001	0.90	0.78–0.99	0.048	0.90	0.81–0.99	0.031	0.68	0.50–0.86	0.001
<150 mmol	0.99	0.97–1.0	<0.001	0.96	0.91–1.0	<0.001	0.92	0.81–1.0	0.217	0.88	0.76–0.99	0.063	0.74	0.56–0.91	0.006

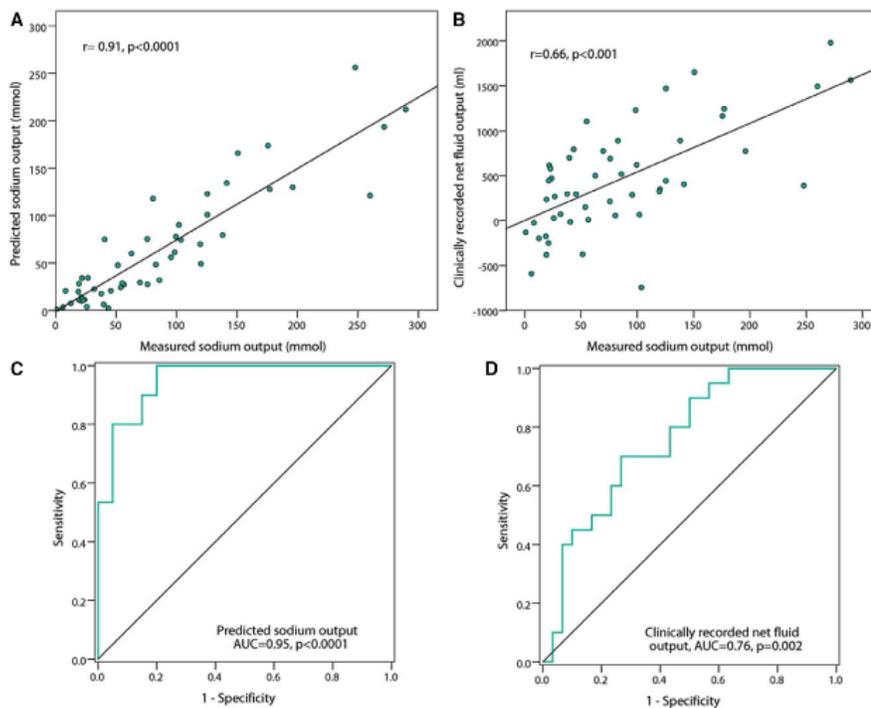
AUC indicates area under the curve; and CI, confidence interval.

*Represents the 7 AM to 3 PM nursing shift where fluid balance is calculated by the clinical staff and the parameter that same day diuretic dosing decisions are frequently made on.

†P value for comparison to 2-h prediction.

Tomado de Testani et al. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):1-9.

PRECISIÓN DE LA NATRIURETIC RESPONSE PREDICTION EQUATION (NRPE) PARA DISCRIMINAR POBRE RESPUESTA DIURÉTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA



Gráficos de correlación (A y B) y curvas de características operativas del receptor (B y C) que comparan la relación entre la ecuación de predicción de la salida de sodio (A y C) y la salida de líquido neta registrada clínicamente (B y D) con la salida de sodio medida acumulada de 6 h.

El hallazgo principal del análisis anterior es que la producción acumulada de sodio de una dosis de diurético de asa se puede predecir rápidamente y con excelente precisión a partir de una muestra de orina puntual recogida 1 a 2 horas después de la dosis de diurético de asa. (29-30)

En un estudio realizado por Vena Rao, Juan Ivey-Betuel Miranda et al, que se llevó a cabo en Yale en 2021, se observó que la incorporación del NRPE en un protocolo automatizado de titulación de diuréticos dirigido por enfermeras dio como resultado una titulación rápida de diuréticos y lo que pareció ser una descongestión segura y eficaz. (31)

III. JUSTIFICACIÓN

Conocer la capacidad de discriminación de la NRPE para predecir pobre respuesta diurética puede ayudarnos a identificar pacientes que no están siendo tratados de manera óptima. Este trabajo es relevante, ya que la NRPE podría ser una herramienta a utilizarse en la práctica diaria para titular los diuréticos.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La IC es un problema de salud en nuestro país y a nivel mundial. Las hospitalizaciones por ICA son una de las principales causas de desgaste económico de las instituciones de salud. Por ejemplo, en Estados Unidos aproximadamente el 2% de todo el gasto en salud se destina solo a ICA. Una de las principales causas es que hasta 50% de los pacientes con ICA reingresan a los 6 meses.

Es bien sabido que, la mayoría de estos ingresos por insuficiencia cardíaca descompensada aguda se deben a la congestión. Sin embargo, al momento de alta la congestión residual es común. El ejemplo es que muchos pacientes con ICA pueden tener un volumen urinario que podría parecer adecuado, pero con bajo contenido de sodio. Esto haría pensar que la respuesta diurética fue adecuada pero en realidad el paciente habría excretado poco sodio y podría tener aún abundante exceso de sodio en su cuerpo. Si esto no es detectado, el paciente podría ser egresado y el exceso de sodio en su cuerpo provocará nuevamente retención de agua y el paciente volverá a ser hospitalizado pronto.

Es probable que la congestión residual, a menudo, se debe a la falta de herramientas confiables para valorar la terapia diurética.

Por lo tanto, el tratamiento de la ICA debe buscar estrategias para lograr la mayor descongestión posible. A este respecto, las guías de práctica internacional recientemente han sugerido monitorear la excreción de sodio urinario en estos pacientes. Sin embargo, tal recomendación está basada en opinión de expertos y en información observacional.

Se desarrolló previamente una ecuación de predicción de la respuesta natriurética (NRPE), que predice la producción de sodio utilizando una muestra de orina puntual recolectada 2 h después de la administración de diuréticos de asa.

Por lo anterior, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la capacidad de discriminación de la ecuación NRPE para predecir pobre respuesta diurética en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en el Hospital de Cardiología Siglo XXI?

V. OBJETIVO GENERAL

Validar la capacidad de NRPE para predecir una respuesta diuretica pobre definida como una producción de sodio acumulada de <50 mmol en las 6 horas posteriores a la dosis de diurético.

- La dieta en el hospital de cardiología es de 86 mmol de sodio al día, y en general se les administran 15 mmol de sodio al día intravenosos
- En total 100 mmol de sodio al día
- Si el paciente recibe dos dosis de diurético al día y tiene pobre respuesta natriurética, excretará menos de 100 mmol y quedará con balance positivo de sodio.

VI. HIPÓTESIS

En pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda, la NRPE tendrá un área bajo la curva de 0.90 para predecir una respuesta diurética pobre

VII. PACIENTES Y MÉTODOS

VII.I Marco poblacional

- Población diana: Pacientes hospitalizados con IC aguda.
- B. Población accesible: Pacientes hospitalizados con IC aguda en Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- El estudio se llevó a cabo de Mayo de 2020 a septiembre de 2021

VII.II Diseño muestral

- La fórmula para el tamaño de la muestra de una curva ROC es:

$$n = \frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}^2 V(\widehat{AUC})}{d^2}$$

- Porcentaje esperado de pobre respuesta diurética: 40%
- Con un valor de alfa de 0.05, un AUC de 0.90, y una precisión (0.07) el tamaño de la muestra es de 89 pacientes

VII III. Características del diseño

Por la maniobra del investigador: Observacional.

Por la direccionalidad: Sin dirección.

Por la recolección de información: Prolectivo

Por el número de grupos: Analítico

Por el tipo de estudio: Transversal

VII IV. Criterios de selección

- **Criterios de inclusión**

- a) Insuficiencia cardiaca aguda:
 - Disnea
 - Signos de sobrecarga de volumen: estertores, ingurgitación yugular, ascitis, edema
 - Tratados con diuréticos intravenosos
- b) Edad >18 años
- c) Cualquier género
- d) Consentimiento informado

- **Criterios de no inclusión**

- a) Pacientes que esten recibiendo diuréticos tiazidicos
- b) Pacientes con TFG menor a 15 ml/min/1.73 m²
- c) Choque cardiogénico
- d) Síndrome coronario agudo en los ultimos 30 días
- e) Que esten participando en otro estudio
- f) Que sean incapaz de cumplir con las instrucciones del estudio

- **Criterios de eliminación**

- a) Sujetos que deseen salir del estudio.
- b) Recolecciones de orina incompleta.

PRECISIÓN DE LA NATRIURETIC RESPONSE PREDICTION EQUATION (NRPE) PARA DISCRIMINAR POBRE RESPUESTA DIURÉTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

VII V. Variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Función dentro del protocolo	Tipo de variable	Unidades de medición
NRPE	Ecuación que calcula la cantidad de sodio excretado en 6 horas posterior a la administración de diurético	Se medirá sodio urinario y creatinina urinaria a las 2 horas posterior a la administración de diurético y se calculará la NRPE	variable independiente	Cuantitativa continua	Milimoles
Pobre respuesta diurética	La producción de sodio acumulada de <50 mmol en las 6 horas posteriores a la dosis de diurético.	Se realizará una recolección de orina de 6 horas posterior a la aplicación de diurético y se medirá la cantidad total de sodio	Dependiente (objetivo primario)	Cualitativa dicotómica	1: si es menor a 50 mmol 0: si es mayor a 50 mmol
Sodio urinario	Principal electrolito presente en el cuerpo humano	Se recolectará la orina de 2 y 6 horas posterior a la administración del diurético	Descriptor	Cuantitativa continua.	Milimoles
Creatinina urinaria	Es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina.	Se recolectará la orina de 2 y 6 horas posterior a la administración del diurético	Descriptor	Cuantitativa continua	mg/dl
Creatinina sérica	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.	Se tomará del expediente clínico	Descriptor	Cuantitativa continua.	mg/dL
Uresis	Es la cantidad de orina que produce el paciente	Se recolectará la orina de 6 horas posterior a la dosis administrada de diurético	Descriptor	Cuantitativa discreta	ml
Peso	Peso es la fuerza que ejerce la tierra sobre los cuerpos por efecto de la gravedad y se mide en kilogramos	Se usará la báscula que se encuentra en el piso de hospitalización. Se corroborará que esté calibrada. El peso se realizará en ayuno, justo antes de la administración del diurético entre las 7 am y 8 am. Siempre que sea posible se pedirá al paciente que vaya al baño antes de pesarse.	Descriptor	Cuantitativa continua.	Kg
Edad	Tiempo desde el nacimiento hasta la fecha en que se interroga al paciente	Tiempo desde el nacimiento hasta la fecha en que se interroga al paciente	Descriptor	Cuantitativa continua.	años
Genero	Conjunto de características fenotípicas que determinan si una persona es hombre o mujer	Se tomará de su identificación	Descriptor	Cualitativa dicotómica	1=mujer, 2=hombre

PRECISIÓN DE LA NATRIURETIC RESPONSE PREDICTION EQUATION (NRPE) PARA DISCRIMINAR POBRE RESPUESTA DIURÉTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

Presión arterial sistólica	Fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de las arterias y medida con baumanómetro. Corresponde a la máxima presión.	Se tomará del expediente	Descriptor	Cuantitativa continua.	mmHg.
Presión arterial diastólica	Es el valor mínimo de la curva de presión (en la fase de diástole o relajación ventricular)	Se tomará del expediente	Descriptor	Cuantitativa continua	mmHg
Diabetes	Enfermedad crónica e irreversible del metabolismo en la que se produce un exceso de glucosa o azúcar en la sangre y en la orina; es debida a una disminución de la secreción de la hormona insulina o a una deficiencia de su acción.	Se tomará del expediente clínico	Descriptor	Cualitativa dicotómica	0=no, 1=sí.
Enfermedad arterial coronaria	Enfermedad en la que se produce un estrechamiento u obstrucción de las arterias del corazón	Se tomará del expediente clínico	Descriptor.	Cualitativa dicotómica	0=no, 1=sí.
Uso de IECA o ARA en casa	Acción de tomar un medicamento	Se tomará del expediente clínico	Descriptor.	Cualitativa dicotómica.	0=no, 1=sí.
Betabloqueador en casa	Acción de tomar un medicamento tipo bloqueador beta adrenérgico.	Se tomará del expediente clínico	Descriptor.	Cualitativa dicotómica	0=no, 1=sí.
Uso de diurético: tiazida, antagonista de aldosterona, furosemida en casa	Acción de tomar medicamentos	Se tomará del expediente clínico	Descriptor.	Cualitativa dicotómica	0=no, 1=sí
Dosis de diurético el día del estudio	Cantidad de diurético de asa en miligramos que se le administra al paciente el día del estudio	Se tomará de las indicaciones médicas	Descriptor.	Cuantitativa continua.	mg/24 hrs.

Tabla 1. Variables de estudio

VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Reclutamiento

- a) Todos los días el investigador PRS o el asistente de investigación reviso el sistema Intracard en búsqueda de pacientes que se ingresaron con diagnóstico Insuficiencia Cardiaca Aguda.
- b) Se reviso el expediente del paciente para evaluar si cumplía los criterios de selección.
- c) En los pacientes que cumplieron los criterios de selección, se comentó el protocolo con su médico tratante para ver si estaba de acuerdo en que el paciente sea invitado a participar en el estudio. Si el médico tratante refirió que no, se documentó que el paciente fue tomado en cuenta en el escrutinio para el diagrama Strobe. Evidentemente estos pacientes no se incluyeron. Si el médico tratante aceptó que se invitara a participar al paciente se interrogó y se invitó a participar. Esta invitación fue a cargo del investigador principal (PRS) quien no es médico tratante del paciente, o por el asistente de investigación.
- d) Si el paciente aceptó participar y cumplió los criterios de inclusión y firmó el consentimiento informado, se procedió a realizar el estudio

Procedimiento

Antes de la dosis diurética matutina, se le pidió al paciente que vaciara completamente la vejiga. A continuación, se administró una dosis de diurético de asa intravenoso la cual fue determinada por el medico tratante. Todos los pacientes recibieron diurético de asa de tipo Furosemida. Posteriormente, se comenzó una recolección de orina de 6 horas con una supervisión por personal del estudio. Esta supervisión consistió en personal del estudio estacionado fuera de la habitación del paciente durante la duración del estudio y refuerzo frecuente con el paciente de la importancia de la recolección completa. Se colocaron letreros en la habitación del paciente recordando al personal de enfermería y al paciente que debería guardar toda la orina. Se obtuvo una muestra de orina a las 2 horas y a las 6 horas de la administración del diurético y posteriormente se cuantifico la orina acumulada en 6 horas, con previo vaciamiento de la vejiga de manera forzada a las 6 horas.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- a) Se revisará la base de datos para evaluar si hay datos perdidos o incongruentes
- b) Se realizará análisis descriptivo para variables cualitativas con frecuencias absolutas y porcentajes. Variables cuantitativas con distribución normal con media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico si tiene distribución no semejante a lo normal
- c) Se compararán grupos (con o sin pobre respuesta natriurética) con chi cuadrada para variables cualitativas; T de Student o U de Mann Whitney para cuantitativas
- d) Para la prueba de hipótesis se hará una curva ROC
- e) Se considerará estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$
- f) Para el análisis estadístico se usó el programa Stata SE versión 12.0.

X. ASPECTOS ÉTICOS.

El protocolo se sometió a la evaluación por los comités de investigación y ética en investigación correspondientes.

De acuerdo con al reglamento de la Ley General de Salud e materia de investigación para la salud en su artículo 17, se consideró a este proyecto de investigación como riesgo mínimo. El estudio y los procedimientos de investigación propuestos de apegaron al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a las normas éticas de la declaración de Helsinki e 1975 de acuerdo a los siguientes apartados.

- a) Posibles beneficios: Esta Investigación pretende aportar conocimiento respecto a la precisión de la natriuretic reponse prediction equation (NRPE) para predecir pobre respuesta diurética.
- b) Posibles riesgos: De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su artículo 17, se consideró a este proyecto de investigación como no invasivo y re riesgo mínimo, ya que en este tipo de estudios se consideran a los diseños prospectivos que emplean análisis de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamiento rutinario. Las Molestias se producirán cuando se le comenta al paciente y familiar sobre la necesidad de recolectar la orina durante 6 horas las cuales se consideraron mínimas
- c) Consentimiento informado: Se obtuvo autorización por parte del paciente para poder realizar la recolección de orina de 6 horas así como el análisis de la misma a las 2 y 6 horas de la recolección. Todos los pacientes deberán firmar el consentimiento para la investigación.
- d) Confidencialidad: Los datos personales de cada individuo en este estudio son resguardados en la base de daros a la que solo los investigadores involucrados en esta investigación tienen acceso. En esta investigación no de almacenan datos sensibles de identificación del paciente.

XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos materiales

Todos los recursos necesarios fueron disponibles dentro de la atención médica de los pacientes dentro del Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI y no se requirieron recursos extraordinarios para la presente investigación.

El estudio requirió la autorización de la jefatura de laboratorio para realizar el análisis de la orina.

Dentro de los recursos físicos propios del estudio se emplearon computadoras, impresoras, hojas de papel, lápices, plumas y software estadístico.

Recursos humanos

Investigadores del proyecto

Financiamiento

No requirió financiamiento externo para realiza el estudio.

XIII. RESULTADOS

Características de los pacientes.

Se incluyeron 95 recolecciones de orina en el protocolo de investigación, de un total de 52 pacientes, de los cuales se excluyó 1 paciente por presentar error de laboratorio. La mayoría de los pacientes fueron hombres (68%), el resto fueron mujeres (32%), con una edad media de 56 ± 15 . El 39% de los pacientes presentaron diabetes mellitus y 21% hipertensión arterial sistémica. La etiología subyacente de la insuficiencia cardiaca fue enfermedad arterial coronaria en 30% de los pacientes y causas no isquémicas en 69% de los pacientes. Respecto al tratamiento optimo para la falla cardiaca de forma pre hospitalaria, 52% de los pacientes tomaban IECA/ARA/ENTRESTO, 59% tomaban betabloqueador, 11% tomaban ISGLT2, 56% tomaban antagonista de aldosterona. Del total de pacientes, 78% tomaban diuréticos de asa de tipo furosemida, la mayoría de los pacientes tomaban 40 mg de dicho diurético cada 12 horas (37%). El promedio de fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue $35\% \pm 16$ y la función sistólica longitudinal del ventrículo derecho promedio fue de 16 ± 4 . El día del estudio únicamente el 7% de pacientes presento sonda Foley, la dosis de diurético fue de 60 (40-160) y en la mayoría de los pacientes se administró cada 8 horas (68%) (Tabla 1).

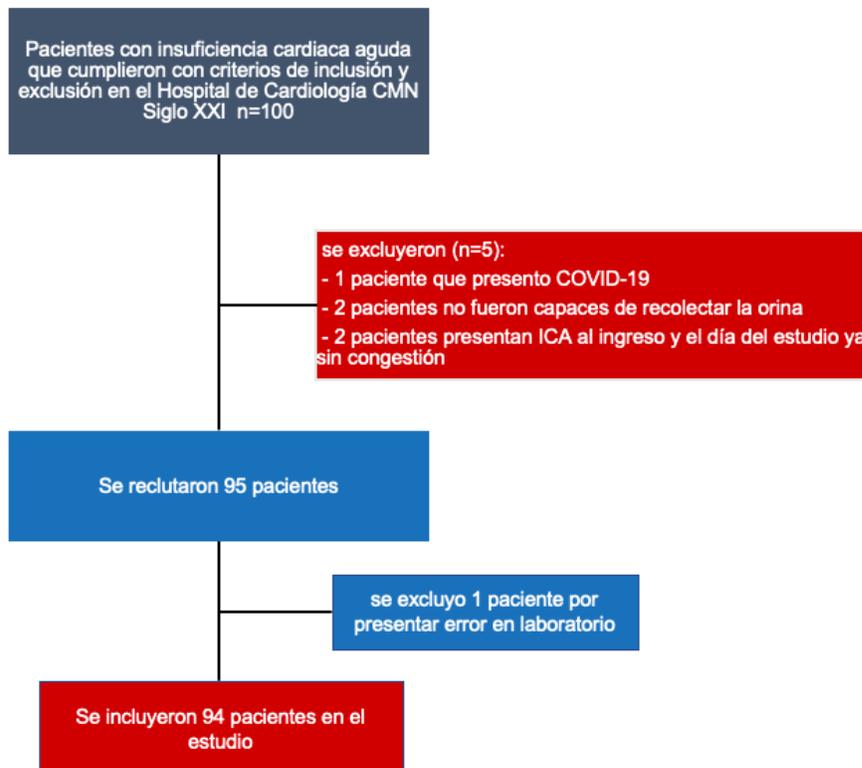


Figura 1. Flujograma de pacientes seleccionables durante el estudio

Precisión de la NREP para la predicción de la respuesta natriurética comparada con otras variables.

La respuesta natriurética pobre (≤ 50 mmol de producción de sodio en las 6 horas posteriores al diurético) ocurrió en el 38% de la población. La ecuación NREP tuvo una precisión excelente para predecir pobre respuesta natriurética con un área bajo la curva de 0.88 (IC 95% 0.79-0.96) (Figura 1). Por otro lado, el sodio urinario por si solo a las 2 horas posteriores a la administración de diurético presentó una predicción de respuesta natriurética más baja con una AUC 0.69 (IC 95% 0.58-0.81). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo predijo una respuesta natriurética baja con un AUC 0.53 (IC 95% 0.41-0.65). La función renal determinada por la creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular determinada por CKD-EPI, predijeron una respuesta natriurética deficiente con un AUC 0.50 (IC 95% 0.39-0.63), 0.52 (ic 95% 0.39-0.64), respectivamente (tabla 2).

Se produjo una respuesta natriurética subóptima (≤ 100 mmol de producción de sodio) en el 62% de la población. La ecuación NREP tuvo una precisión excelente para predecir respuesta natriurética subóptima con un área bajo la curva de 0.88 (IC 95% 0.81-0.95) (Figura 2). La concentración de sodio en la orina a las 2 horas posteriores a la administración de diurético, la FEVI, la creatinina sérica y la CKD-EPI, presentaron un AUC más bajo para predecir una respuesta natriurética subóptima, en la producción de sodio acumulada de 6 h (Tabla 2).

La respuesta natriurética excelente (>150 mmol de producción de sodio) en el 19% de los pacientes. La ecuación NREP tuvo una precisión buena para predecir excelente respuesta natriurética con un área bajo la curva de 0.85 (IC 95% 0.77-0.93) (Figura 3). La concentración de sodio en la orina a las 2 horas posteriores a la administración de diurético, la FEVI, la creatinina sérica y la CKD-EPI, presentaron un AUC más bajo para predecir una respuesta natriurética excelente, en la producción de sodio acumulada de 6 h (Tabla 2).

Predicción de una respuesta natriurética deficiente (pobre) con el NRPE en diferentes subgrupos.

La discriminación del NRPE usando la muestra de orina puntual de 2 h fue consistente en la mayoría de los diferentes subgrupos para predecir una respuesta natriurética deficiente (pobre). Respecto al género, el sexo femenino es un factor que influye en tener mayor AUC en comparación con el sexo masculino ($P = 0.002$). Respecto al IMC, la obesidad es un factor que influye en tener mayor AUC en comparación con los no obesos ($P = 0.034$) (Tabla 3).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE PACIENTES

Variable	n=94
<i>Características demográficas</i>	
Edad (años)	56 ±15
Sexo	
Mujeres	30 (32%)
Hombres	64 (68%)
Tensión arterial sistólica (mmHg)	100±15
Tensión arterial diastólica (mmHg)	64±8
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29±6
<i>Antecedentes patológicos</i>	
Diabetes mellitus	37 (39%)
Hipertensión arterial sistémica	20 (21%)
Enfermedad arterial coronaria	28 (30%)
<i>Medicamentos pre hospitalarios</i>	
IECA/ARA/ENTRESTO	49 (52%)
Beta bloqueadora	55 (59%)
Tiazida	15 (16%)
Antagonista de aldosterona	55 (59%)
ISLGT2	10 (11%)
Digoxina	13 (14%)
Diurético	68 (72%)
Dosis de diurético (furosemida mg)	40±39
Número de dosis de diurético al día	
Ninguno	24 (26%)
1	29 (31%)
2	35 (37%)

PRECISIÓN DE LA NATRIURETIC RESPONSE PREDICTION EQUATION (NRPE) PARA DISCRIMINAR POBRE RESPUESTA DIURÉTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

3	4 (4%)
4	2 (2%)
FEVI (%)	35±16
TAPSE	16±4
Día del estudio	
Presencia de sonda Foley	7 (7%)
Dosis de diurético (mg)	60 (40-160)
Número de dosis de diurético	
2	21 (22%)
3	64 (68%)
4	8 (6%)
6	1 (1%)
Valores de laboratorio	
Sodio sérico (mmol/L)	138±4
Cloro sérico (mmol/L)	99±6
Potasio sérico (mmol/L)	4±1
Creatinina sérica (mg/dl)	1.3±0.5
BUN (mg/dl)	34±24
Sodio urinario a las 2 hrs	83±28
Uresis en 6 horas	1022±622

PRECISIÓN DE LA NATRIURETIC RESPONSE PREDICTION EQUATION (NRPE) PARA DISCRIMINAR POBRE RESPUESTA DIURÉTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

TABLA 2. PRECISIÓN DE LA NREP PARA LA PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA NATRIURÉTICA COMPARADA CON OTRAS VARIABLES

Respuesta natriurética	NRPE		NA urinario 2 hrs		FEVI		Cr sérica		CKD-EPI	
	AUC	IC 95%	AUC	IC 95%	AUC	IC 95%	AUC	IC 95%	AUC	IC 95%
Pobre (<50 mmol)	0.88	0.79-0.96	0.69	0.58-0.81	0.53	0.41-0.65	0.50	0.39-0.63	0.52	0.39-0.64
Subóptima (<100 mmol)	0.88	0.81-0.95	0.75	0.65-0.85	0.53	0.41-0.65	0.47	0.34-0.60	0.58	0.46-0.71
Excelente (>150 mmol)	0.85	0.77-0.93	0.77	0.67-0.82	0.55	0.41-0.68	0.57	0.44-0.72	0.69	0.51-0.81

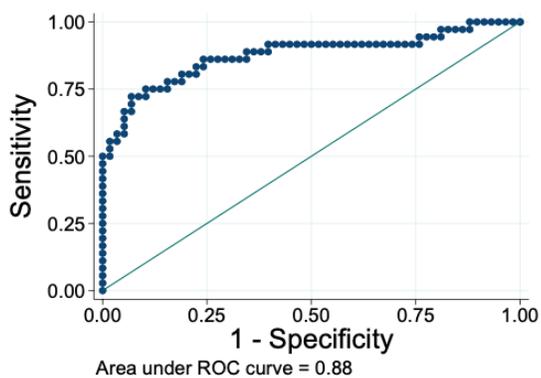


Figura 1. Respuesta natriurética pobre

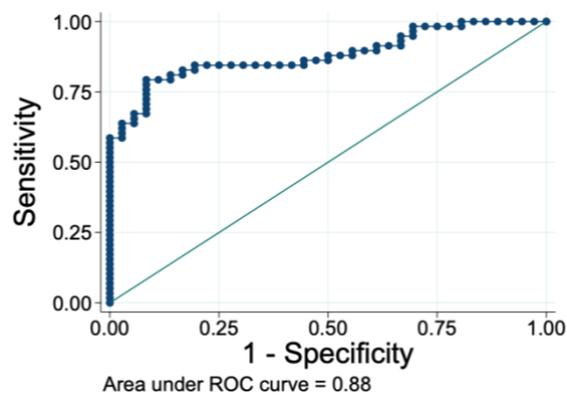


Figura 2. Respuesta natriurética subóptima

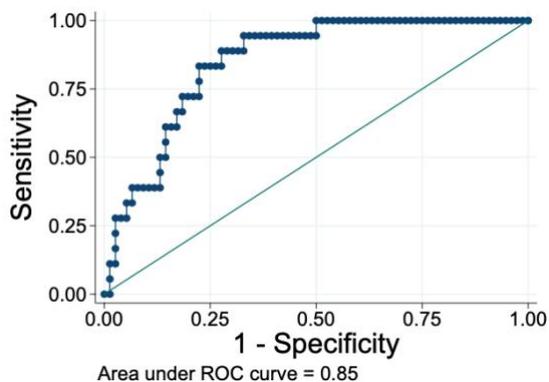


Figura 3. Respuesta natriurética excelente

TABLA 3. PREDICCIÓN DE UNA RESPUESTA NATRIURÉTICA DEFICIENTE (POBRE) CON NRPE EN DIFERENTES SUBGRUPOS

	Respuesta natriurética pobre		Valor de P
	AUC	IC 95%	
Género			
Femenino	1	1-1	0.002
Masculino	0.82	0.70-0.93	
Edad (años)			
<65	0.82	0.70-0.95	0.059
>65	0.96	0.90-1	
Diabetes mellitus			
Si	0.93	0.85-1	0.224
No	0.84	0.72-0.96	
Presencia de sonda Foley			
Si	0.92	0.68-1	0.798
No	0.88	0.80-0.97	
CKD-EPI			
42	0.84	0.70-0.98	0.425
52	0.91	0.80-1	
Obesidad			
Si	0.98	0.94-1	0.034
No	0.86	0.76-0.96	

XIV. DISCUSIÓN

El resultado principal de este estudio es que la producción acumulada de sodio de una dosis de diurético de asa se puede predecir rápidamente y con excelente precisión a partir de una muestra de orina obtenida 2 horas después de la dosis de diurético de asa. La ecuación NRPE fue significativamente más precisa para discriminar una respuesta diurética pobre comparada con otros parámetros como sodio urinario puntual a las 2 horas, fracción de expulsión de ventrículo izquierdo y función renal caracterizada por creatinina sérica y CKD-EPI. La NRPE representa una herramienta valiosa para guiar el tratamiento diurético en la insuficiencia cardiaca aguda y puede usarse como la medida principal para basar la titulación rápida de agentes diuréticos a dosis efectivas.

La aplicación principal de dicha ecuación se basa en identificar a los pacientes que responderán de manera inadecuada 2 horas después de la administración del diurético, para así establecer estrategias sobre la siguiente dosis de diurético, ofreciendo una ventaja con respecto a los resultados que van desde una mejoría rápida de los síntomas hasta posiblemente una reducción de la estancia hospitalaria o descongestión general mejorada.

En una cohorte realizada por Testani J. y colaboradores con una población de 50 pacientes, se elaboró una ecuación para predecir de forma temprana la respuesta natriurética en pacientes con insuficiencia cardiaca, cuyo objetivo principal fue la capacidad de la ecuación para predecir una respuesta natriurética deficiente, la mayoría de sus pacientes fueron hombres, con edad media de 58.94 ± 13.9 , con fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida, hipertensos y diabéticos, muy similar a lo encontrado en nuestro estudio. La respuesta natriurética deficiente (<50 mmol en las 6 horas posteriores al diurético) se obtuvo en el 40% de los pacientes, resultado muy similar al obtenido en nuestro análisis, que fue en el 38% de la población. En la cohorte comentada la ecuación tuvo una precisión excelente en la predicción de todos los umbrales natriuréticos que oscilan entre 50 y 150 mmol, con valores de AUC $\geq 0,95$ utilizando la orina puntual de 2 horas, resultados que en nuestro estudio pudimos corroborar de forma adecuada.

Un reciente estudio elaborado por Rao V. y colaboradores, donde se incluyeron 409 pacientes, cuyo objetivo principal fue validar la NRPE en una cohorte prospectiva rigurosa así como describir una prueba de concepto de que la NRPE se puede implementar en la práctica clínica y guiar la terapia diurética. En el estudio comentado el 79% de sus pacientes utilizaban diureticos de asa prehospitalario a una dosis de 80 mg al día dato muy similar a lo obtenido en nuestro estudio. Por otro lado la dosis de diuretico más utilizada fue 80 mg (40 a 160 mg) en contraste a lo utilizado en nuestro estudio 60 mg (40-160). En el estudio previo, el AUC de la NRPE para la predicción de la respuesta natriurética de 6 h utilizando la muestra de orina puntual de 2 h fue 0,92 (IC del 95%: 0,89 a 0,95), 0,90 (IC del 95%: 0,87 a 0,93) y 0,90 (95% % IC: 0,87 a 0,93) para predecir una respuesta natriurética deficiente, subóptima y excelente, respectivamente, resultados muy similares a los obtenidos en nuestro estudio.

Es importante destacar que los cambios seriados en el peso y el balance de líquidos son medidas que se utilizan casi universalmente para controlar la descongestión, sin embargo, es extremadamente difícil y en algunas ocasiones casi imposible monitorear con precisión la diuresis con el balance de líquidos y la pérdida de peso. Por el contrario, la NRPE proporciona la ventaja de controlar la natriuresis en lugar del volumen urinario mucho más rápido, preciso y fácilmente de lo que sería posible con una recolección de orina cronometrada.

XV. LIMITACIONES

Hay varias limitaciones importantes en el estudio que deben ser discutidas. La principal limitación que se presentó fue la dificultad para la recolección de orina de 6 horas a pesar de los esfuerzos en conjunto con el personal de enfermería, así como la explicación detallada al paciente, en algunas ocasiones era casi imposible obtener una recolección de orina adecuada. Otra de las limitaciones fue que solo el 7% de nuestros pacientes presentaba sonda Foley, ya que no todos los pacientes contaban con la indicación para la colocación de la misma. Por otro lado, la determinación del balance de enfermería fue muy deficiente en más de 70% de los pacientes, ya que no se especificó de forma clara la medida de cuantificación de uresis.

Es importante destacar que la ecuación NRPE es una herramienta que puede funcionar para guiar la descongestión en pacientes con falla cardíaca aguda, sin embargo, el presente estudio es transversal por lo que no se puede suponer causalidad, por lo que será fundamental un ensayo clínico controlado y riguroso.

XVI. CONCLUSIÓN

La predicción de la respuesta diurética en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda posterior a una dosis de diurético de asa intravenoso es posible con alta precisión mediante la ecuación *natriuretic response prediction equation (NRPE)*. Esta nueva herramienta brinda la oportunidad de realizar un diagnóstico rápido de una respuesta diurética/natriurética deficiente, así como guiar de forma óptima el tratamiento en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca aguda.

XVII. BIBLIOGRAFÍAS

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, 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 the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46.
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.* 2006;355(3):251-9.
5. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., 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.* 2003;289(2):194-202.
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.* 2010;121(7):948-54.
7. Levy D, Kenchiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(18):1397-402.
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.* 2001;3(3):315-22.
9. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med.* 2006;119(12 Suppl 1):S3-s10.
10. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):557-73.
11. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *European Heart Journal.* 2006;27(22):2725-36.
12. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, Lee KL, Redfield MM, Tracy RP, et al. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(2):240-5.

13. Mullens W, Damman K, Harjola V, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2017; (21): 137-155.
14. Brenner BM, Rector FC. *Brenner & Rector's the Kidney*: Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008.
15. Cadnapaphornchai MA, Gurevich AK, Weinberger HD, Schrier RW. Pathophysiology of sodium and water retention in heart failure. *Cardiology.* 2001;96(3-4):122-31.
16. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*: Philadelphia, PA: Saunders; 2000.
17. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J.* 2017;38(24):1872-82.
18. Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, Dupont M, Steels P, Tang WHW, et al. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(4):378-88.
19. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail.* 2009;2(1):56-62.
20. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(10):1178-95.
21. Breidthardt T, Moreno Weidmann Z, Twerenbold R, Gantenbein C, Stallone F, et al. Impact of haemoconcentration during acute heart failure therapy on mortality and its relationship with worsening renal function. *Eur J Heart Fail.* 2016;19 (2)
22. Honda S, Nagai T, Nishimura K, Nakai M, Honda Y, Nakano H, et al. Long-term prognostic significance of urinary sodium concentration in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;254:189-94.
23. Luk A, Groarke JD, Desai AS, Mahmood SS, Gopal DM, Joyce E, et al. First spot urine sodium after initial diuretic identifies patients at high risk for adverse outcome after heart failure hospitalization. *Am Heart J.* 2018;203:95-100.
24. Griffin M, Rao VS, Fleming J, Raghavendra P, Turner J, Mahoney D, et al. Effect on Survival of Concurrent Hemoconcentration and Increase in Creatinine During Treatment of Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2019;124(11):1707-11.
25. Testani JM, Brisco MA, Chen J, McCauley BD, Parikh CR, Tang WH. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):516-24.
26. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *Jama.* 2013;310(23):2533-43.
27. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364(9):797-805.

28. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122(3):265-72.
29. Cox ZL, Sury K, Rao VS, Ivey-Miranda JB, Griffin M, Mahoney D, et al. Effect of Loop Diuretics on the Fractional Excretion of Urea in Decompensated Heart Failure. *J Card Fail*. 2020.
30. Testani J, Hanberg J, Cheng S, Rao V, Onyebeke C, Laur O, et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(1):1-8.
31. Rao V, Ivey-Miranda J, Cox Z, Riello R, Griffin M, Fleming J, Soucier R, Sangkachand P, et al. Natriuretic equation to predict loop diuretic response in patients with heart failure. . *J Am Coll Cardiol*. 2021;77 (6): 695-708.

XVIII. ANEXOS.

XVIII. A. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS).



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:

PRECISIÓN DE LA *NATRIURETIC RESPONSE PREDICTION EQUATION (NRPE)* PARA DISCRIMINAR POBRE RESPUESTA DIURÉTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

Patrocinador externo (si aplica):

No aplica

Lugar y fecha:

México, D. F. Agosto 2019 –2023

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

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 aguda. 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. La insuficiencia cardiaca aguda ocurre cuando el corazón funciona de una manera inadecuada y como respuesta usted retiene líquidos en su cuerpo. Por ejemplo, usted puede notar que sus piernas están hinchadas, o que le cueste trabajo respirar, o se cansa más rápido. **El objetivo del estudio** es saber medir la cantidad de orina que usted elimina con el uso de diuréticos.

Procedimientos:

Si usted decide participar, será estudiado junto con otras personas de este hospital. Su participación consistirá en que se recolectará la orina de 6 horas durante las mañanas posterior a la administración de diurético; aproximadamente entre las 6 am y 2 pm. Se le administrará la dosis de diurético indicada por su medico de base, posterior a 2 horas se tomará una muestra de orina, para después tomar la segunda muestra a las 6 horas después de diurético de asa y finalmente se recolectará la orina producida en ese tiempo. Esto con el fin de saber que tanto efecto le hace el diurético y así poder realizar ajustes en su tratamiento. Como parte del estudio además se le pesará diariamente. También le realizaremos una exploración física para ver cuánta agua queda en su cuerpo. También le pediremos que nos digan cuanta falta de aire tiene en base a una hoja de papel. Estos estudios los haremos una vez al día.

Posibles riesgos y molestias:

Los riesgos que puede presentar es molestia para recolectar la orina ya que debe recolectarse en un cómodo o pato para poder cuantificarla.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	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.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	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.
Participación o retiro:	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.
Privacidad y confidencialidad:	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.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	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 3115 6412. betuel.ivey@gmail.com
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación del Hospital de Cardiología CMN SXXI: Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores. México, D, F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: cleicardiologia@gmail.com	
_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma

PRECISIÓN DE LA NATRIURETIC RESPONSE PREDICTION EQUATION (NRPE) PARA DISCRIMINAR POBRE
RESPUESTA DIURÉTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

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

XVIII. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS

XVIII. B. I. Portada



MANUAL DE PROCEDIMIENTOS DEL PROTOCOLO:

TITULO DEL PROTOCOLO: PRECISIÓN DE LA *NATRIURETIC RESPONSE PREDICTION EQUATION (NRPE)* PARA DISCRIMINAR POBRE RESPUESTA DIURÉTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

INVESTIGADORES:

TUTOR:

M. C. Juan Betuel Ivey Miranda.

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

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

Teléfono: 5627 6900 ext 22209

Email: betuel_ivey@hotmail.com

ALUMNO DE ESPECIALIDAD:

Dra. Patricia Ramírez Sánchez

Médico residente de cardiología del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

Matrícula: 98229851

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

Email: paty_rs_1@hotmail.com

Lugar donde se realizará el estudio:

Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

XVIII. B. II. Índice

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN		
	CAPÍTULOS	Pág.
III	JUSTIFICACIÓN	
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	
V	OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	
VI	HIPÓTESIS	
VII	PACIENTES Y MÉTODOS	
VIII	DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	
IX	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
X	ASPECTOS ÉTICOS	
XI	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	
XII	CRONOGRAMA	
XIII	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
XIV	ANEXOS: CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO CAPTURA DE INFORMACIÓN FORMATOS GRÁFICOS A UTILIZAR EN LA HABITACIÓN DEL PACIENTE	

III. JUSTIFICACIÓN

Conocer la capacidad de discriminación de la NRPE para predecir pobre respuesta diurética puede ayudarnos a identificar pacientes que no están siendo tratados de manera óptima.

Este trabajo es relevante, ya que la NRPE podría ser una herramienta a utilizarse en la práctica diaria para titular los diuréticos.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La IC es un problema de salud en nuestro país y a nivel mundial. Las hospitalizaciones por ICA son una de las principales causas de desgaste económico de las instituciones de salud. Por ejemplo, en Estados Unidos aproximadamente el 2% de todo el gasto en salud se destina solo a ICA. Una de las principales causas es que hasta 50% de los pacientes con ICA reingresan a los 6 meses.

Es bien sabido que, la mayoría de estos ingresos por insuficiencia cardíaca descompensada aguda se deben a la congestión. Sin embargo, al momento de alta la congestión residual es común. El ejemplo es que muchos pacientes con ICA pueden tener un volumen urinario que podría parecer adecuado, pero con bajo contenido de sodio. Esto haría pensar que la respuesta diurética fue adecuada pero en realidad el paciente habría excretado poco sodio y podría tener aún abundante exceso de sodio en su cuerpo. Si esto no es detectado, el paciente podría ser egresado y el exceso de sodio en su cuerpo provocará nuevamente retención de agua y el paciente volverá a ser hospitalizado pronto.

Es probable que la congestión residual, a menudo, se debe a la falta de herramientas confiables para valorar la terapia diurética.

Por lo tanto, el tratamiento de la ICA debe buscar estrategias para lograr la mayor descongestión posible. A este respecto, las guías de práctica internacional recientemente han sugerido monitorear la excreción de sodio urinario en estos pacientes. Sin embargo, tal recomendación está basada en opinión de expertos y en información observacional.

Se desarrolló previamente una ecuación de predicción de la respuesta natriurética (NRPE), que predice la producción de sodio utilizando una muestra de orina puntual recolectada 2 h después de la administración de diuréticos de asa.

Por lo anterior, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la capacidad de discriminación de la ecuación NRPE para predecir pobre respuesta diurética en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en el Hospital de Cardiología Siglo XXI?

V. OBJETIVO GENERAL

Validar la capacidad de NRPE para predecir una respuesta diurética pobre definida como una producción de sodio acumulada de <50 mmol en las 6 horas posteriores a la dosis de diurético.

- La dieta en el hospital de cardiología es de 86 mmol de sodio al día, y en general se les administran 15 mmol de sodio al día intravenosos

PRECISIÓN DE LA NATRIURETIC RESPONSE PREDICTION EQUATION (NRPE) PARA DISCRIMINAR POBRE RESPUESTA DIURÉTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

- En total 100 mmol de sodio al día
- Si el paciente recibe dos dosis de diurético al día y tiene pobre respuesta natriurética, excretará menos de 100 mmol y quedará con balance positivo de sodio.

VI. HIPÓTESIS

En pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda, la NRPE tendrá un área bajo la curva de 0.90 para predecir una respuesta diurética pobre

VII. PACIENTES Y MÉTODOS

VII. I. Marco poblacional

- A. Población diana: Pacientes hospitalizados con IC aguda.
- B. Población accesible: Pacientes hospitalizados con IC aguda en Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- El estudio se llevará a cabo de Mayo de 2020 a septiembre de 2021.

VII. II. Diseño muestral

- La fórmula para el tamaño de la muestra de una curva ROC es:

$$n = \frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}^2 V(\widehat{AUC})}{d^2}$$

- Con un valor de alfa de 0.05, un AUC de 0.90, y una precisión (0.07) el tamaño de la muestra es de 114 pacientes

VII. III. Características del diseño

Direccionalidad	Recolección de información	Numero de grupos	Tipo de estudio
Prospectivo	Prolectivo	Análítico	Cohorte

El estudio se realizará en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda hospitalizados en el Hospital de Cardiología.

VII. IV. Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Pacientes que sean ingresados al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI cuyo diagnóstico de ingreso sea insuficiencia cardiaca aguda. Para tal diagnóstico, los tres siguientes criterios deben estar presentes:
 - a. Disnea en reposo o con pequeños esfuerzos
 - b. Al menos un signo de congestión como como estertores pulmonares, ingurgitación yugular, ascitis, o edema de miembros inferiores
 - c. Que esté siendo tratado con diuréticos intravenosos o que en alguna de las notas del expediente conste que el plan es tratamiento con diurético intravenoso
2. Edad ≥ 18 años
3. Cualquier género
4. Cualquier fracción de expulsión del ventrículo izquierdo
5. Que cuente con consentimiento informado

Criterios de no Inclusión:

1. Pacientes que estén recibiendo diuréticos tipo tiazídicos durante la hospitalización.
2. Pacientes con tasa de filtrado glomerular menor a r estimado por la fórmula de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiological Collaboration)
3. Choque cardiogénico
4. Síndrome coronario agudo en los últimos 30 días
5. Que estén participando en otro estudio
6. Que sea incapaz de cumplir con las instrucciones o procedimientos del estudio
7. Cualquier otro que a criterio del investigador ponga al paciente en riesgo o pueda influir los resultados del estudio en opinión del investigador, o que el investigador considere que el paciente no es adecuado para el estudio.

VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Reclutamiento

1. Todos los días el investigador PRS o el asistente de investigación revisará el sistema Intracard en búsqueda de pacientes que se hayan ingresado con diagnóstico Insuficiencia Cardiaca Aguda.
2. Se revisará el expediente del paciente para evaluar si cumple los criterios de selección.
3. En los pacientes que cumplan los criterios de selección, se comentará el protocolo con su médico tratante para ver si está de acuerdo en que el paciente sea invitado a participar en el estudio. Si el médico tratante refiere que no, se documentará que el paciente fue tomado en cuenta en el escrutinio para el diagrama Strobe. Evidentemente estos pacientes no se incluirán. Si el médico tratante acepta que se invite a participar al paciente se interrogará al paciente y se invitará a participar. Esta invitación será a cargo del investigador principal (PRS) quien no es médico tratante del paciente, o por el asistente de investigación.
4. Si el paciente acepta participar y cumple los criterios de inclusión y firma el consentimiento informado, se procederá a realizar el estudio.

Procedimiento

Antes de la dosis diurética matutina, se le pedirá al paciente que vacíe completamente la vejiga. A continuación, se administrará una dosis de diurético de asa intravenoso la cual fue determinada por el médico tratante. Todos los pacientes recibirán diurético de asa de tipo Furosemide. Posteriormente, se comenzará una recolección de orina de 6 horas con una supervisión por personal del estudio. Esta supervisión consistirá en personal del estudio estacionado fuera de la habitación del paciente durante la duración del estudio y refuerzo frecuente con el paciente de la importancia de la recolección completa. Se colocarán letreros en la habitación del paciente recordando al personal de enfermería y al paciente que deberá guardar toda la orina. Se obtendrá una muestra de orina a las 2 horas y a las 6 horas de la administración del diurético y posteriormente se cuantificará la orina acumulada en 6 horas, con previo vaciamiento de la vejiga de manera forzada a las 6 horas.

XVIII. C. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Paciente								
NSS								
Fecha								
Edad								
Genero								
TAS								
TAD								
IMC								
DM								
HAS								
EAC								
IECA/ARA/ENTRESTO								
BB								
Tiazida								
Antagonista de aldosterona								
ISGLT2								
Digoxina								
FEVI %								
TAPSE								
Sonda Foley								
Diurético de asa prehospital								
Dosis de diurético previo a estudio en mg								
Numero de dosis al día previo a estudio								
Dosis de diurético el día del estudio								
Numero de dosis el día del estudio								
NA serico								
CL sérico								
K sérico								
CR sérica								
BUN sérico								
NA urinario 2 hr								
CL urinario 2 hr								
K urinario 2 hr								
CR urinaria 2 hr								
NA urinario 6 hrs total								
CL urinario 6 hrs (total)								

K urinario 6 hr (total)								
CR urinaria 6 hr (total)								
Uresis en 6 hrs								
Balance de 8 hrs								
Peso día cero								
Peso día siguiente								
Talla								
Comentarios								

XVIII. D. CONTROL DE FOLIO Y DATOS.

No. muestra	Paciente	NSS	Fecha	Volumen urinario en 6 horas
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				
31				

PRECISIÓN DE LA NATRIURETIC RESPONSE PREDICTION EQUATION (NRPE) PARA DISCRIMINAR POBRE RESPUESTA DIURÉTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

2/6/2020

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

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

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

FECHA Martes, 02 de junio de 2020

M.C. Juan Betuel Ivey Miranda

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Efecto de una estrategia terapéutica guiada por natriuresis vs guiada por volumen urinario sobre la descongestión en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. Ensayo clínico controlado** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2020-3604-017

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

ATENTAMENTE


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

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL