



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Tratamiento con suero salino hipertónico en la  
insuficiencia cardíaca

Hypertonic saline solution treatment in heart failure

Autor:

Cristian Figueroa Tribaldos

Directores:

Dr. Jorge Rubio Gracia

Dr. Juan Ignacio Pérez Calvo

Facultad Medicina

Año 2020



## ÍNDICE

<b>1. Agradecimientos</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Abreviaturas</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Resumen</b> .....	<b>6</b>
<b>4. Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>5. Justificación</b> .....	<b>8</b>
<b>6. Objetivos del Trabajo de Fin de Grado</b> .....	<b>8</b>
<b>7. Introducción</b> .....	<b>9</b>
7.1. <i>Definición de insuficiencia cardíaca y papel en la actualidad</i> .....	9
7.2. <i>Diagnóstico de la insuficiencia cardíaca</i> .....	9
7.3. <i>Fisiopatología de la IC</i> .....	13
Regulación intrínseca del bombeo cardíaco: mecanismo Frank-Starling.....	13
Mecanismos neurohormonales.....	13
Liberación de péptidos natriuréticos (ver apartado 7.2).....	15
La congestión venosa sistémica .....	15
7.4. <i>Concepto de congestión residual y la resistencia al tratamiento con diuréticos</i> .....	16
La importancia de la función renal y la resistencia a los diuréticos en la IC.....	17
7.5. <i>Papel del suero salino hipertónico (SSH)</i> .....	21
<b>8. Material y métodos</b> .....	<b>24</b>
8.1. <i>Diseño del Trabajo Fin de Grado</i> .....	24
Análisis estadístico .....	25
8.2. <i>Ética</i> .....	25
<b>9. Resultados</b> .....	<b>26</b>
<b>10. Discusión</b> .....	<b>29</b>
<b>11. Conclusiones</b> .....	<b>33</b>
<b>12. Limitaciones del estudio</b> .....	<b>33</b>
<b>13. Bibliografía</b> .....	<b>34</b>
<b>14. Anexos</b> .....	<b>40</b>
14.1. <i>CERTIFICADO FAVORABLE CEICA</i> .....	40

## **1. Agradecimientos**

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a los directores de este trabajo fin de grado por su dedicación pese a la difícil situación vivida por el SARS-CoV-2.

A mis compañeros, amigos y familiares por haberme acompañado durante este proceso.

## 2. Abreviaturas

AAS	Ácido acetilsalicílico.
ACO	Anticoagulante oral.
AD	Aurícula derecha.
ADH	Hormona antidiurética.
ARA II	Antagonistas receptores angiotensina II.
BNP	Péptido natriurético cerebral.
BRM	Bloqueantes receptores mineralcorticoides.
CEICA	Comité de Etica Investigación de Aragón.
CI	Cardiopatía isquémica.
DM	Diabetes Mellitus.
ECA	Enzima convertora angiotensina.
ECG	Electrocardiograma.
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
ERC	Enfermedad renal crónica.
FA	Fibrilación auricular.
FC	Frecuencia cardíaca.
FEVI	Fracción eyección ventrículo izquierdo.
GC	Gasto cardíaco.
GLP1	Péptido similar glucagón tipo I.
HCTZ	Hidroclorotiazida.
HCULB	Hospital Clínico Lozano Blesa.
HR	Hazard Ratio.
HTA	Hipertensión arterial.
ICFep	Insuficiencia cardíaca con fracción eyección preservada.
IC	Insuficiencia cardíaca.
ICFer	Insuficiencia cardíaca con fracción eyección reducida.
IECA	Inhibidor enzima convertora angiotensina.
NA	Noradrenalina.
NT-proBNP	Fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral.
NYHA	New York Heart Association.
PAPS	Presión arterial pulmonar.
PVC	Presión venosa central.
SNS	Sistema nervioso simpático.
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona.
SSH	Suero salino hipertónico.
TAD	Tensión arterial diastólica.
TAPSE	Desplazamiento del anillo tricuspídeo.
TAS	Tensión arterial sistólica.
VI	Ventrículo izquierdo.

### 3. Resumen

**OBJETIVOS:** Revisar el síndrome de insuficiencia cardíaca (IC) y su fisiopatología. Realizar una revisión bibliográfica acerca del uso del suero salino hipertónico (SSH) como alternativa terapéutica para el tratamiento de la congestión sistémica residual. Analizar las características de los pacientes y la indicación de la terapia con SSH en una pequeña muestra de pacientes (serie de casos).

**MÉTODO:** Revisión no sistemática de la bibliografía sobre el tratamiento con suero salino hipertónico y análisis retrospectivo entre enero y abril de 2020 de una serie de casos de pacientes tratados con suero salino hipertónico en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

**RESULTADOS:** Se analizaron las características de 11 pacientes, la edad media de la muestra fue de  $78 \pm 8,5$  años, con una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) media de  $54,5 \pm 10,8$  %, elevadas cifras de péptidos natriuréticos en el momento de la infusión de suero salino hipertónico (3669 pg/mL [2849 – 7626]) y un alto índice de comorbilidades entre las que destacan la dislipemia (90%), fibrilación auricular (90%), hipertensión arterial (73%), diabetes mellitus (73%) y enfermedad renal crónica (63%).

La posología de la terapia con suero salino hipertónico (SSH) fue acorde con las guías de tratamiento de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y la indicación se basó en el criterio clínico del facultativo, independientemente de la presencia de resistencia a los diuréticos.

**CONCLUSIONES:** La congestión y la resistencia a los diuréticos dificultan el tratamiento deplectivo de los pacientes con IC avanzada. Como reflejan nuestros datos, la terapia con SSH es una alternativa para reducir la congestión residual en los pacientes con IC avanzada y disfunción renal utilizada por los clínicos expertos en la materia.

**PALABRAS CLAVE:** Insuficiencia Cardíaca, Suero Salino Hipertónico, Congestión, Síndrome Cardiorenal, Fallo Renal Congestivo y Congestión Residual.

#### 4. Abstract

**OBJECTIVES:** To review heart failure syndrome (HF) and its physiopathology. To carry out a literature review on the use of hypertonic saline solution (SSH) as a therapeutic alternative for the treatment of residual systemic congestion. To analyze patient characteristics and indication of SSH therapy in a small sample of patients (case series).

**METHOD:** Non-systematic review of the literature on hypertonic saline treatment and retrospective analysis between January and April 2020 of a series of cases of patients treated with hypertonic saline solution in the Internal Medicine Department of the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

**RESULTS:** The characteristics of 11 patients were analyzed, the mean age of the sample was  $78 \pm 8.5$  years, with a mean left ventricular ejection fraction (LVEF) of  $54.5 \pm 10.8\%$ , high levels of natriuretic peptides in the time of hypertonic saline infusion (3669 pg / mL [2849 - 7626]) and a high rate of comorbidities, among which dyslipidemia (90%), atrial fibrillation (90%), arterial hypertension (73%), diabetes mellitus (73%) and chronic kidney disease (63%).

The posology of hypertonic saline solution (SSH) therapy was in accordance with the treatment guidelines of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the indication was based on the clinical judgment of the physician, regardless of the presence of resistance to diuretics.

**CONCLUSIONS:** Congestion and resistance to diuretics make depletive treatment difficult for patients with advanced HF. As our data reflects, SSH therapy is an alternative to reduce residual congestion in patients with advanced HF and renal dysfunction used by clinicians who are experts in the field.

**KEYWORDS:** *Heart Failure; Saline Solution, Hypertonic; Hyperemia; Cardio-Renal Syndrome; Congestive kidney Disease; Residual Congestion.*

## **5. Justificación**

Durante la realización de mis prácticas clínicas en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB), he podido comprobar la importancia epidemiológica que tiene la insuficiencia cardíaca (IC), suponiendo una gran limitación funcional en la vida diaria de los pacientes. Su manejo óptimo es difícil, ya que en algunos casos las herramientas terapéuticas convencionales pierden efectividad, siendo el tratamiento con suero salino hipertónico (SSH) una posible solución a este problema. Todo ello me llevó a elegir esta temática para la realización del presente Trabajo de Fin de Grado.

## **6. Objetivos del Trabajo de Fin de Grado**

- Realizar una revisión bibliográfica sobre el síndrome de insuficiencia cardíaca (IC) y su fisiopatología, prestando especial atención al concepto de congestión sistémica residual y la resistencia a los diuréticos.
- Realizar una revisión acerca del uso del suero salino hipertónico (SSH), como alternativa terapéutica para el tratamiento de la congestión sistémica residual.
- Realizar un estudio descriptivo (serie de casos) de pacientes tratados con SSH en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza entre enero y abril de 2020.

## **7. Introducción**

### **7.1. Definición de insuficiencia cardíaca y papel en la actualidad**

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome que se deriva de la incapacidad del corazón para satisfacer las necesidades del organismo en una situación concreta (1). La prevalencia de esta enfermedad en los países occidentales oscila entre el 1-2%, incrementándose en la población mayor de 65 años (2).

Se trata de una patología frecuente (2), que dispone de fármacos que han demostrado reducir la mortalidad, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), betabloqueantes, bloqueantes de los receptores de los mineralcorticoides (BRM) u otros fármacos de reciente comercialización (inhibidores de la neprilisina) (3–8).

A pesar de ello, existe un alto riesgo de rehospitalización tras el alta, especialmente en los 30 días posteriores (9), lo que conlleva un elevado consumo de recursos tanto sanitarios como sociales, con un coste estimado entre 12.000 y 18.000 euros en España, pudiendo llegar a representar entre el 1.5 y el 2% del gasto sanitario nacional (10).

### **7.2. Diagnóstico de la insuficiencia cardíaca**

Según las últimas guías publicadas sobre IC (11,12), el diagnóstico de esta patología se establece fundamentalmente a través de tres pilares principales: 1) La historia clínica y exploración física, 2) Los péptidos natriuréticos y 3) La ecocardiografía.

La historia clínica y la exploración física siguen constituyendo el eje central del diagnóstico de la IC, basado en los hallazgos descritos por primera vez en la cohorte Framingham (13), como se ve en la siguiente tabla (*Tabla 1*).

La disnea o “falta de aire” es el síntoma guía en la mayoría de los casos, siendo progresiva con el esfuerzo e incapacitando al paciente para la realización de una correcta vida diaria. Su gravedad se cuantifica en base a la escala de la New York Association (NYHA) (14), habiéndose objetivado un peor pronóstico según la progresión de los síntomas (15) (*Tabla 2*).

<b>Signos y síntomas de insuficiencia cardíaca</b>	
<b>Síntomas</b>	<b>Signos</b>
Típicos	Más específicos
Disnea	Aumento de presión venosa yugular (ingurgitación)
Ortopnea	Reflujo hepato-yugular
Disnea paroxística nocturna	Tercer ruido (ritmo de galope)
Intolerancia ejercicio	Desplazamiento lateral del latido de punta
Edema maleolar	Soplos cardíacos
Menos típicos	Menos específicos
Tos nocturna	Edemas periféricos (sacro, escrotal, tobillo)
Sibilancias	Crepitantes pulmonares
Aumento de peso (>2kg/semana)	Taquicardia
Pérdida de peso (en IC avanzada)	Pulso irregular
Sensación de plenitud	Taquipnea
Anorexia	Pulso irregular
Confusión	Caquexia
Depresión	Hepatomegalia
Palpitaciones	Ascitis
Síncope	

Tabla 1: Signos y síntomas de la IC descritos en la cohorte de Framingham (13)

<b>Clase I</b>	Sin limitación para la actividad física. La actividad física normal no causa excesiva disnea o palpitaciones.
<b>Clase II</b>	Ligera limitación para la actividad física. Cómodo en reposo, pero la actividad física normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase III</b>	Marcada limitación para la actividad física. Cómodo en reposo, si bien una actividad física menor que lo normal resulta en excesiva disnea o palpitaciones.
<b>Clase IV</b>	Incapacidad para mantener actividad física sin molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se realiza alguna actividad física, las molestias aumentan.

Tabla 2. Clasificación de la disnea según la escala de la New York Heart Association (14)

La electrocardiografía complementa la historia clínica y la exploración física. Se trata de una herramienta sencilla, con alta disponibilidad y un alto valor predictivo negativo (16). De hecho, la presencia de alteraciones electrocardiográficas, como arritmias, crecimiento de cavidades cardíacas, alteraciones del eje eléctrico y/o presencia de cardiopatía isquémica incrementan el índice de sospecha diagnóstico de la IC e incluso, pueden orientar al clínico sobre la etiología causante de la misma.

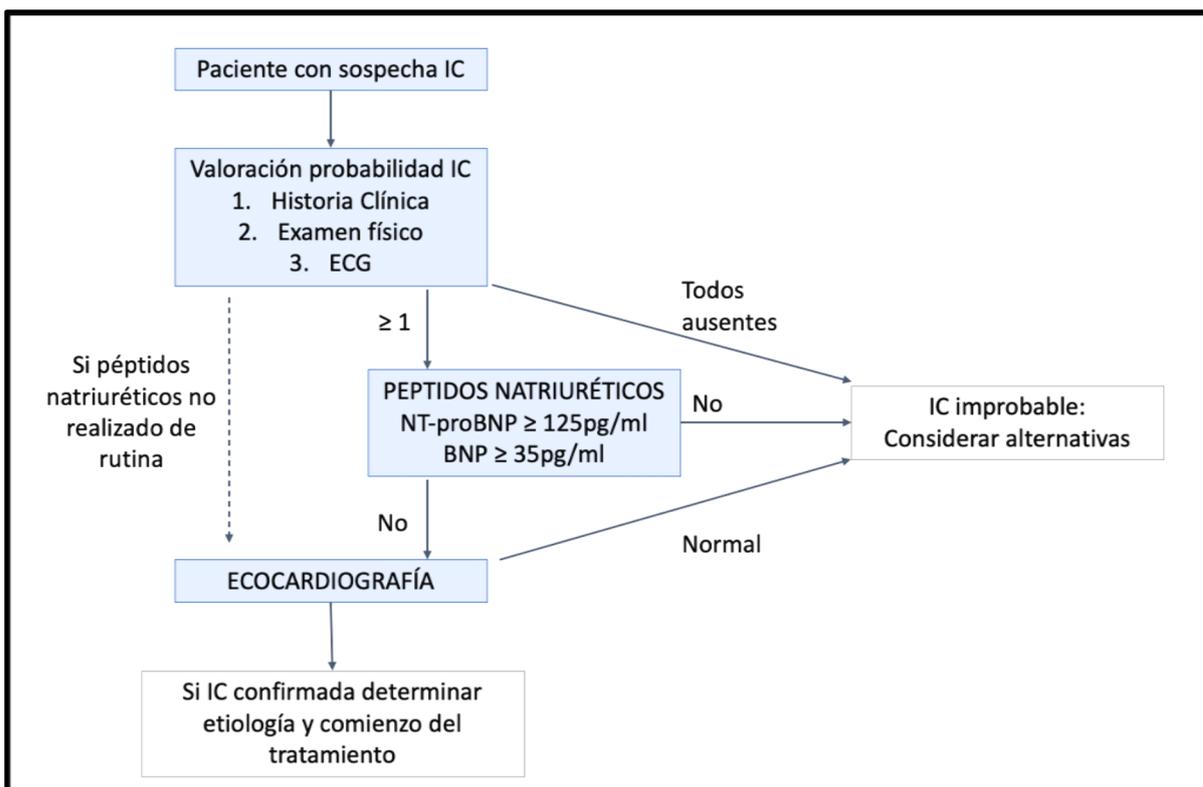
Los péptidos natriuréticos nos ayudan con el diagnóstico de la IC, junto con la historia clínica, la exploración y el electrocardiograma (ECG). Se trata de una familia de moléculas de la que se conocen al menos tres de ellas: A, B y C, destacando fundamentalmente el péptido natriurético cerebral (BNP) y la fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) por su amplia aplicabilidad clínica. Estas moléculas son sintetizadas por los cardiomiocitos como consecuencia de la elongación producida por la sobrecarga de volumen ventricular, y poseen actividad biológica con diferentes funciones como: antagonizar los efectos del sistema renina angiotensina aldosterona, disminuir las resistencias vasculares periféricas y aumentar la diuresis y natriuresis. Los puntos de corte en los niveles sanguíneos de BNP y NT-proBNP para sospechar IC se establecen según las guías europeas de insuficiencia cardíaca (11) en  $\geq 125$  pg/ml para el NT-proBNP y  $\geq 35$  para el BNP, siendo estos especialmente útiles para descartar IC, dado el alto valor predictivo negativo que poseen. Como limitación de estos encontramos que no poseen una elevada especificidad, por lo que tienen especial valor en el diagnóstico inicial y en la posterior monitorización del paciente.

Por último, se encuentra la ecocardiografía, que podemos añadir al resto de las pruebas complementarias, y permite realizar distintas mediciones, como la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), además de valorar la presencia de valvulopatías u otras causas que justifiquen el desarrollo de IC en el paciente. Actualmente, la clasificación en base a la FEVI medida por el ecocardiograma constituye la principal herramienta para estratificar a los pacientes y realizar una correcta elección del tratamiento, como podemos ver en la siguiente tabla (*Tabla 3*).

Tipo IC		FEVI REDUCIDA	FEVI INTERMEDIA	FEVI PRESERVADA
CRITERIOS	1	SÍNTOMAS +/- SIGNOS	SÍNTOMAS +/- SIGNOS	SÍNTOMAS +/- SIGNOS
	2	FEVI <40%	FEVI 40-49%	FEVI >50%
	3	-	1. Elevación de péptidos natriuréticos. 2. Al menos un criterio: a) lesión cardíaca estructural relevante. b) disfunción diastólica.	1. Elevación de péptidos natri uréticos. 2. Al menos un criterio: a) lesión cardíaca estructural relevante. b) disfunción diastólica.

Tabla 3. Tipos de IC según su FEVI traducida y adaptada de Ponikowski et al (11).

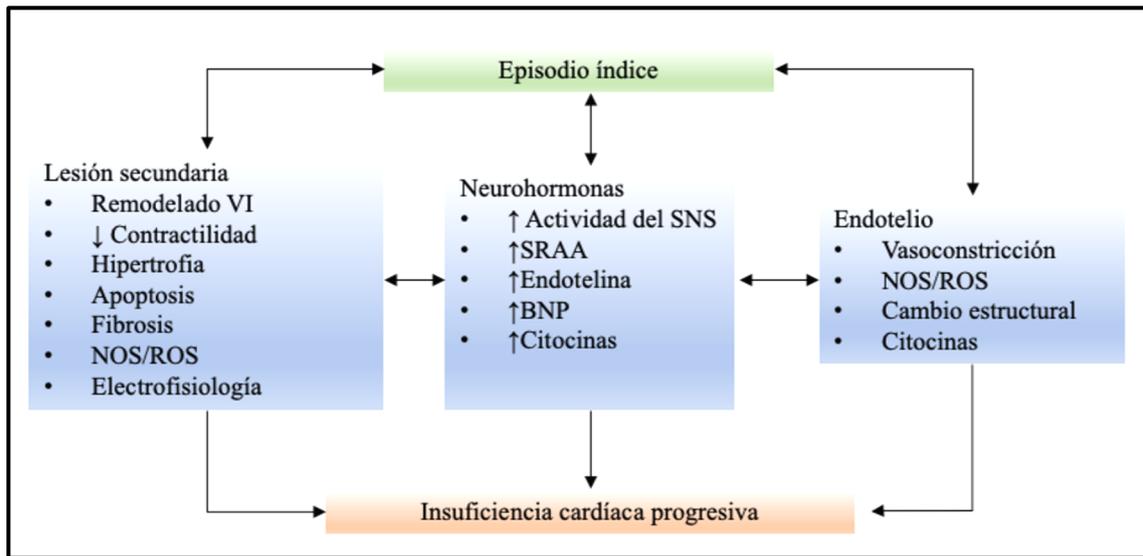
En definitiva, el diagnóstico de la IC requiere de un abordaje multidisciplinar, con un diagnóstico de sospecha basado en la historia clínica y la exploración física, y corroborado a través de pruebas complementarias (ECG, péptidos natriuréticos y ecocardiograma). A continuación se muestra un esquema diagnóstico de la IC, adaptado de las guías europeas de Cardiología (11) (*Figura 1*).



*Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la insuficiencia cardíaca adaptada de Ponikowski et al (11).*

### 7.3. Fisiopatología de la IC.

La fisiopatología de la IC está basada en la puesta en marcha de múltiples mecanismos compensadores destinados a contrarrestar los efectos deletéreos de la disfunción ventricular (*Figura 2*).



*Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos en la insuficiencia cardíaca. Adaptada de Braunwald's (1).*

#### Regulación intrínseca del bombeo cardíaco: mecanismo Frank-Starling.

En situaciones normales, el corazón es capaz de adaptarse a volúmenes crecientes de flujo sanguíneo, es decir, cuanto más se distiende el corazón en diástole, mayor es su contractilidad y mayor es la cantidad de sangre capaz de bombear (17). Esto es así hasta alcanzar un límite fisiológico, a partir del cual deja de ser tan efectivo, produciéndose a nivel anterógrado un aumento de volumen, tal y como podemos ver en los pacientes que presentan síntomas congestivos.

#### Mecanismos neurohormonales.

La disfunción del ventrículo izquierdo genera un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), situación que se traduce en la aparición de una taquicardia compensadora y un aumento de las resistencias vasculares periféricas. A largo plazo, la liberación persistente de noradrenalina (NA) por el SNS, desencadena la aparición de mecanismos lesivos para el miocardiocito, lo que supone un claro efecto dañino para la función cardíaca (taquimiocardiopatía) y una disfunción de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, distribuidos por el organismo (18,19) (*Figura 3*).



## Liberación de péptidos natriuréticos (ver apartado 7.2)

### La congestión venosa sistémica

La definición de congestión venosa sistémica se basa en parámetros hemodinámicos (presión enclavada pulmonar  $>12$  mm Hg o el incremento de la presión diastólica ventricular izquierda  $>16$  mmHg). Sin embargo, debido a las dificultades técnicas y al elevado riesgo del procedimiento (cateterismo cardíaco derecho), en la práctica habitual se define la congestión venosa sistémica como los signos y síntomas derivados del incremento de la presión venosa central (PVC), siendo los más frecuentes la distensión venosa yugular, los edemas, la ascitis y la aparición de crepitantes húmedos pulmonares (21).

Clásicamente, la congestión venosa se ha contemplado como la consecuencia de la disfunción ventricular, siendo de utilidad al clínico para el diagnóstico y para guiar el tratamiento (11,12). Sin embargo, recientemente, varios estudios señalan a la congestión venosa sistémica como protagonista en la fisiopatología de la IC, siendo *per se* un mecanismo lesivo. *Colombo et al* (23), demostraron en un modelo de investigación la capacidad propia de la congestión para producir daño endotelial agudo, con la activación de síntesis de mediadores de la inflamación (IL-1 y 6, angiotensina II y adhesinas en sangre periférica).

Por otro lado, el incremento de la presión venosa central y la congestión intraabdominal (24), se han relacionado también con la aparición de disfunción renal, situación que se conoce como “fallo renal congestivo” (25), y que contribuye a que los pacientes con IC tengan un peor pronóstico (26).

Es por todo lo mencionado anteriormente, por lo que debemos considerar a la fisiopatología de la IC como un mecanismo complejo formado por una serie de engranajes interconectados entre sí que tratan de mantener la homeostasis del sistema, si bien algunos de ellos pueden resultar dañinos para el conjunto del sistema a largo plazo, tal y como podemos ver en la figura a continuación (*Figura 4*).

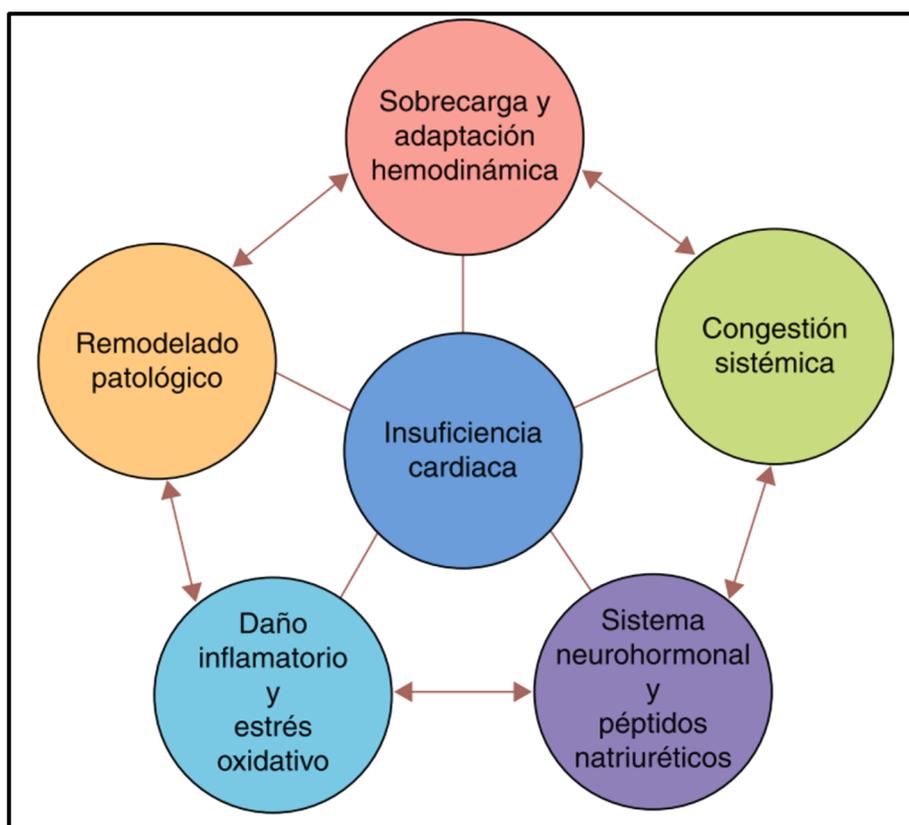


Figura 4. Fenómenos e interconexiones fisiopatológicas de la insuficiencia cardíaca. Tomado de Sánchez-Martel M, et al (27).

#### **7.4. Concepto de congestión residual y la resistencia al tratamiento con diuréticos.**

Como hemos visto en el apartado anterior, la congestión venosa sistémica en la IC desempeña un papel creciente. En primer lugar, porque su detección es parte importante de su diagnóstico (la mayoría de los pacientes ingresan por síntomas y signos congestivos según el registro ADHERE (27)); en segundo lugar, porque su presencia es capaz de activar mecanismos fisiopatológicos y empeorar el síndrome de insuficiencia cardíaca (23,28); y en tercer lugar, porque la resolución de la clínica congestiva mediante la infusión de diuréticos de asa, es el principal objetivo propuesto por las guías de IC (11,12).

Combatir la congestión durante el ingreso es crucial para el clínico, ya que al alcanzar un estado de euvolemia marca el pronóstico de los pacientes con IC. Sin embargo, a pesar de ello, son varios los estudios (29,30) que describen una elevada proporción de pacientes que son dados de alta con persistencia de síntomas congestivos a pesar de haber recibido un tratamiento óptimo (11,12) durante el ingreso con diuréticos de asa.

*Ambrosy et al* (30), realizaron un análisis retrospectivo en más de 2000 pacientes ingresados con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (ICFEr), que presentaban clínica congestiva al alta. Este subgrupo de pacientes presentó un peor pronóstico en términos de mortalidad por cualquier causa y/o reingresos por IC. En otro estudio (31), se analizaron pacientes de la cohorte del ensayo clínico PROTECT (*Placebo-controlled Randomized Study of the Selective A1 Adenosine Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to assess Treatment Effect on congestion and Renal Function*) (32). Los datos de dicha cohorte mostraban que la presencia de congestión residual en el séptimo día de hospitalización o al alta, estaba asociada de forma independiente con un mayor riesgo de reingreso a los 60 días y un aumento de mortalidad por cualquier causa a los 180 días. Es decir, que existe evidencia sobre la elevada persistencia de congestión residual al alta en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, lo cual empeora el pronóstico e incrementa las rehospitalizaciones por IC.

#### La importancia de la función renal y la resistencia a los diuréticos en la IC

La función renal juega un papel fundamental en los pacientes con IC, ya que cuando se produce la combinación de IC e insuficiencia renal, el pronóstico de los pacientes empeora (33,34). Hasta un 40% de los pacientes que ingresa por IC, desarrollan insuficiencia renal secundaria, situación que se conoce como síndrome cardiorrenal (26). Las manifestaciones clínicas de este síndrome consisten en un empeoramiento de las cifras de creatinina, la aparición de oliguria y la resistencia a los tratamientos diuréticos empleados durante la fase de agudización de la IC, lo que dificulta el adecuado manejo de estos pacientes.

Los mecanismos que intervienen en el síndrome cardiorrenal son varios, entre los que se encuentran la disfunción del ventrículo izquierdo, el incremento de la presión venosa central, o el incremento de la presión intraabdominal. Dichos mecanismos los podemos ver sintetizados en las siguientes figuras (*Figuras 5 y 6*).

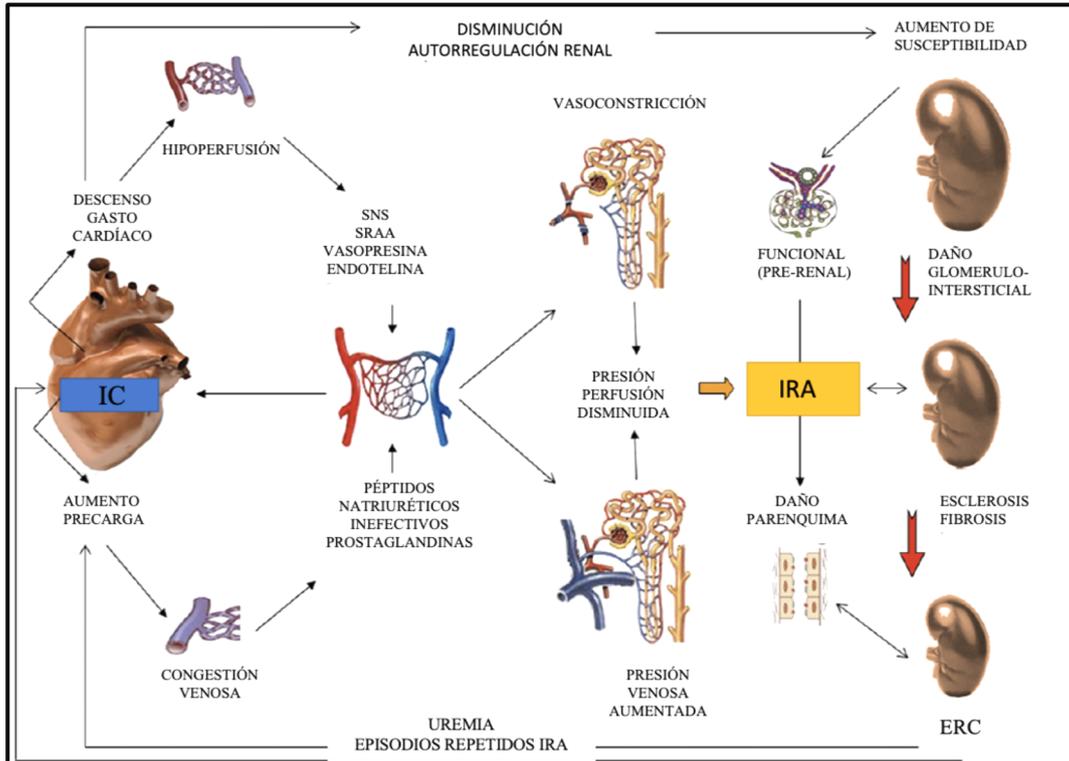


Figura 5. Mecanismos fisiopatológicos del síndrome cardiorenal. Adaptado y traducido de Ronco et al. (26). Abreviaturas: ERC: Enfermedad renal crónica; GC: gasto cardíaco; IC: insuficiencia cardíaca; SNS: Sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

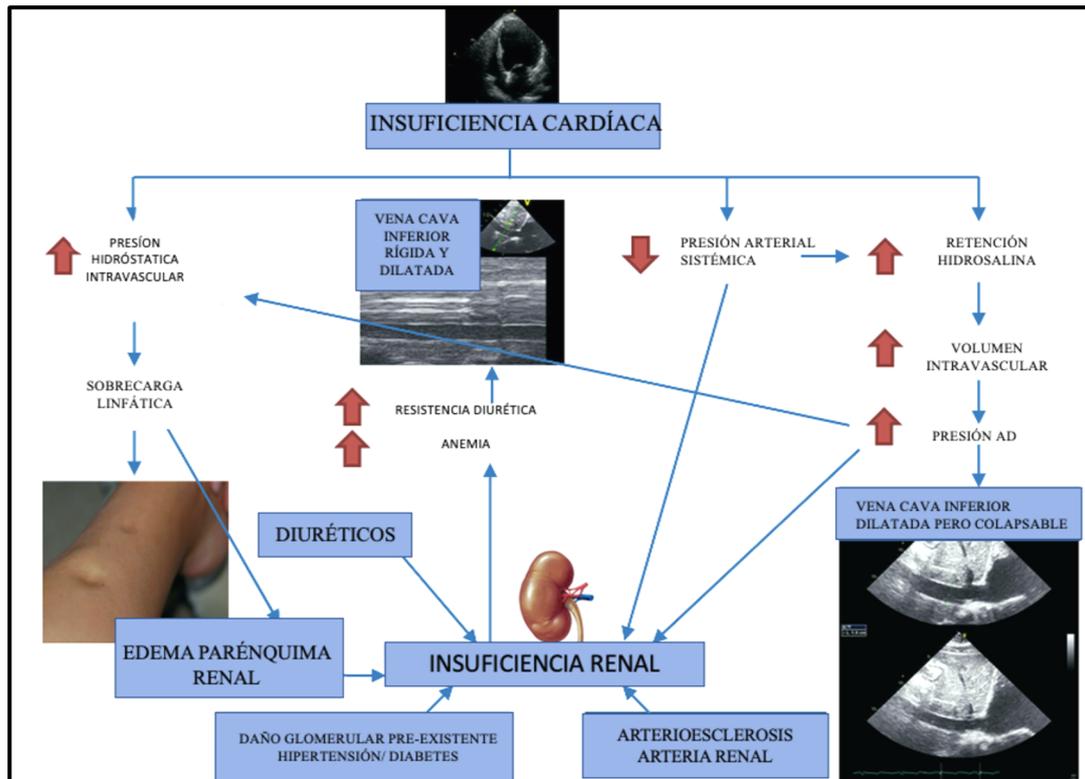


Figura 6. Mecanismos fisiopatológicos del síndrome cardiorenal. Adaptado de Pellicori et al. (35). Abreviaturas: SNS: Sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; Presión AD: presión auricular derecha.

En cuanto al concepto de resistencia a los diuréticos, se trata de un término basado en la experiencia clínica en IC y el análisis de series retrospectivas (36,37). Los expertos lo definen como la persistencia de síntomas congestivos pese al uso de diuréticos a dosis elevadas (establecidas entre 160-250 mg de furosemida orales) junto con la restricción hidrosalina en la dieta.

Su situación se produce a través de diferentes mecanismos:

En primer lugar, la hipoperfusión de los tejidos y el edema tisular producido por la congestión y el acúmulo de líquidos, disminuye la absorción de los diuréticos de asa a nivel intestinal, mecanismo que confirmaría por qué algunos pacientes con resistencia a los diuréticos responden cuando se utiliza la vía intravenosa en lugar de la vía oral (29).

En segundo lugar, la hipoalbuminemia que presentan los pacientes con IC avanzada (38) disminuye la proporción de diuréticos unidos a dicha molécula, lo que facilita su excreción a nivel renal. Este mecanismo sería similar al de otras patologías como la cirrosis hepática o el síndrome nefrótico (39,40).

En tercer lugar, observamos como la presencia elevada de compuestos nitrogenados en los pacientes con insuficiencia cardíaca, como la urea, hace que disminuya la afinidad de los diuréticos, ya que estos dificultan la interacción con sus dianas farmacológicas.

Por último, el propio uso crónico del tratamiento diurético da lugar a alteraciones morfológicas que influyen directamente en la regulación del sodio. Se produce un hiperaldosteronismo secundario como consecuencia de la activación de los mecanismos neurohormonales (eje RAA), actuando también sobre los iones cloruro y el metabolismo ácido-base, provocando una alcalosis metabólica, lo que tiene influencia pronóstica (41).

A continuación, se muestra un esquema resumen sobre los mecanismos anteriormente expuestos (*Figura 7*).

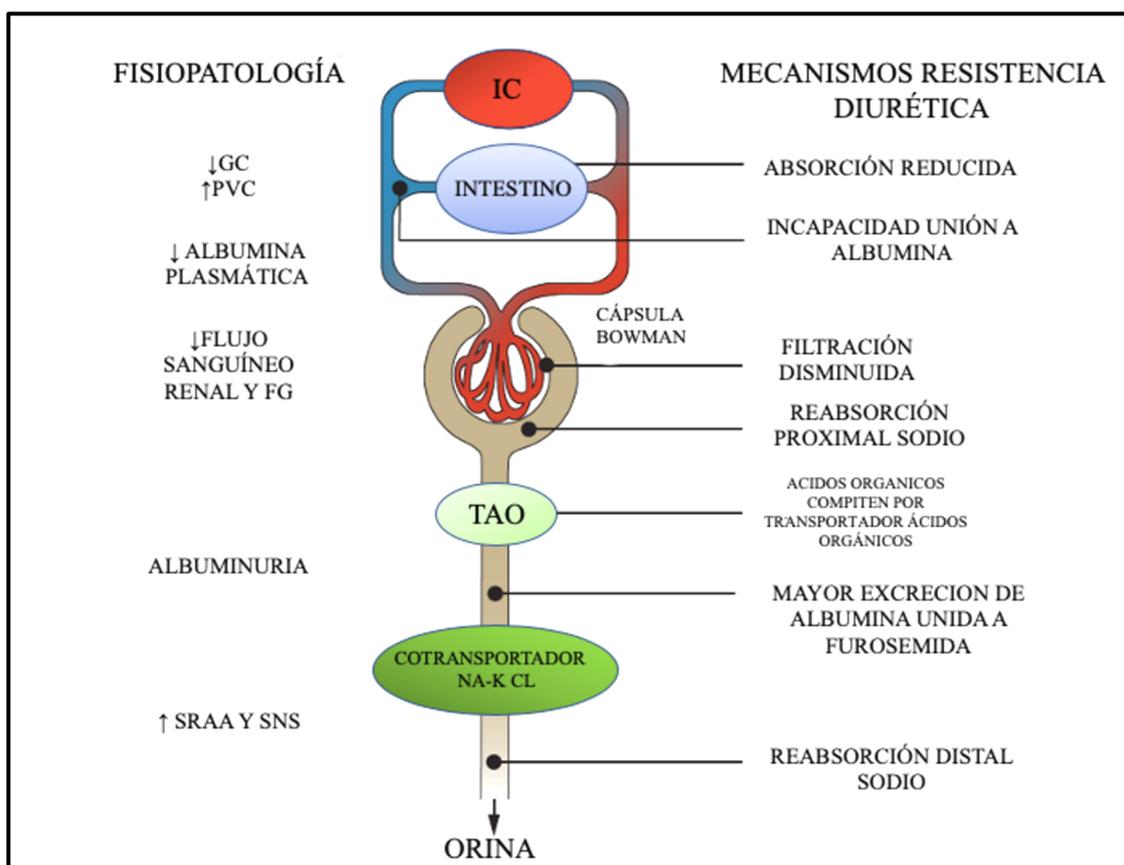


Figura 7. Mecanismos de resistencia a diuréticos. Tomado de Ter Maaten et al (35). Abreviaturas: FG: filtrado glomerular; GC: gasto cardíaco; PVC: presión venosa central; SNS: Sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

El valor pronóstico de la resistencia a los diuréticos queda patente en los trabajos de Valente (42) y Trullàs (43), donde se objetivó que la resistencia a los diuréticos se asociaba de manera independiente a un incremento de mortalidad, (HR: 1,42; [1,11 – 1,81]; p= 0,005) y (HR: 1,37; [1,06 – 1,79]; p= 0,018) respectivamente.

En definitiva, la aparición de disfunción renal (síndrome cardiorenal) y resistencia a los diuréticos condiciona el pronóstico de los pacientes y contribuye a que permanezcan sintomáticos a pesar de un correcto tratamiento. Es en este contexto donde surgen distintas alternativas terapéuticas dirigidas a vencer la congestión residual y los mecanismos de resistencia diurética, establecidos durante la historia natural de la enfermedad. Entre estas alternativas se encuentra la combinación de diuréticos como acetazolamida (44), el empleo de manitol asociado a furosemida (45), el uso de antialdosterónicos a dosis altas (46) o el tratamiento con suero salino hipertónico (SSH), materia de estudio en este trabajo.

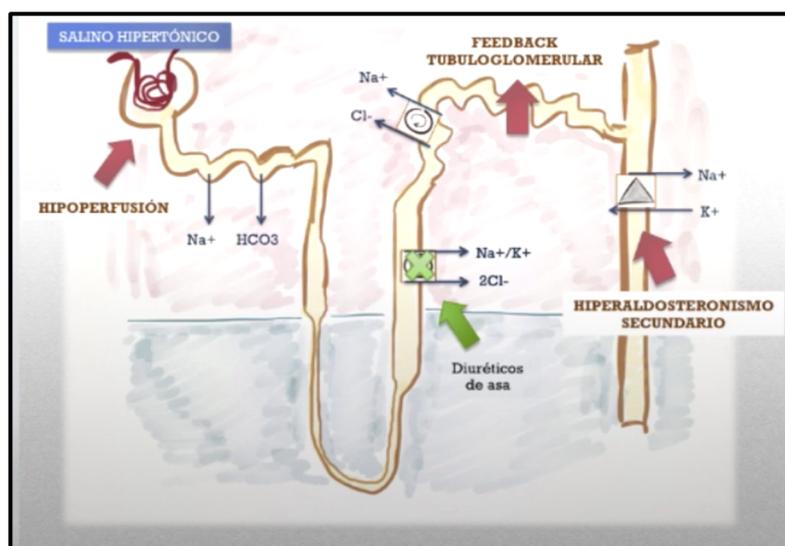
### 7.5. Papel del suero salino hipertónico (SSH)

A pesar de la paradoja de tratar con altas concentraciones de sodio a pacientes con IC, existen trabajos desde hace más de dos décadas donde sugieren su uso como terapia alternativa para los casos refractarios de IC (47).

La efectividad del SSH para reducir la persistencia de síntomas congestivos en los pacientes con IC y resistencia a los diuréticos ha sido valorada en diversos estudios (47–49). Los resultados de dichos trabajos anticiparon resultados prometedores, apoyando el uso de la terapia con SSH como una alternativa útil en el tratamiento de los pacientes con grados de IC más avanzada y con peor pronóstico a corto plazo.

La utilidad de este tratamiento radica en que actúa sobre múltiples mecanismos que perpetuarían la IC y la resistencia a los diuréticos (50,51). El incremento brusco de sodio a nivel intravascular produce un aumento de la tonicidad vascular, favoreciendo el paso de líquido del espacio extravascular al torrente circulatorio, mejorando, por tanto, la perfusión renal. Además, la alta concentración de sodio a nivel del túbulo distal produce la saturación de los principales intercambiadores iónicos, potenciando la acción diurética y dando lugar a la aparición de poliuria.

En la figura a continuación (*Figura 8*) podemos ver los mecanismos de acción del SSH.



*Figura 8. Mecanismo de acción del suero salino hipertónico. Tomado del Dr. José Luis Morales. Jornadas de actualización en IC del Hospital Clínico “Lozano Blesa”.*

A pesar del empleo de SSH en la práctica clínica, existe poca evidencia de calidad que acredite su uso, motivo por el cual el grado de recomendación sigue siendo bajo en las guías de IC (11,12).

El mayor estudio sobre la utilización de SSH en pacientes con IC es el SMAC-HF (*Short-term Effects of Hypertonic Saline Solution in Acute Heart Failure and Long-Term Effects of a Moderate Sodium Restriction in Patients With Compensated Heart Failure With New York Heart Association Class III*) (49), donde se incluyeron un total de 1771 sujetos con insuficiencia cardíaca aguda. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, simple ciego, donde los pacientes fueron aleatorizados en dos brazos. En el primero, se aplicó un tratamiento de SSH dos veces al día de 150mL de cloruro sódico, con una concentración de entre el 1,4 y 4,6%, seleccionada previamente en función de la natremia basal del paciente y junto a la adición en perfusión de 250 mg de furosemida, complementando dicha terapia con la restricción moderada en el consumo de sal de la dieta a 120 mmol cada 24 horas. En el otro brazo del ensayo, se les administró el tratamiento estándar según las guías vigentes de IC (11,12), con 250 mg de furosemida dos veces al día, sin tratamiento con SSH y con un consumo más reducido de sal de 80 mmol cada 24 horas.

Del total de 1771 pacientes (881 con tratamiento con SSH y 890 con tratamiento convencional), el primer grupo mostró un incremento de la diuresis y una reducción del tiempo de hospitalización ( $3,5 \pm 1$  vs.  $5,5 \pm 1$  días,  $p < 0,0001$ ). Durante el seguimiento ( $57 \pm 15$  meses), los pacientes presentaron una menor tasa de reingreso (18,5% vs 23,8%  $p < 0,0001$ ), una menor mortalidad (12,9% vs. 23,8%  $p < 0,0001$ ) y una mejoría en el aclaramiento de creatinina sérica ( $55,4 \pm 3,3$  vs.  $48,7 \pm 2,1$   $p < 0,0001$ ). Sin embargo, y a pesar de dichos resultados, este ensayo tiene algunas limitaciones, como el no ser doble ciego, el ser un estudio unicéntrico, la falta de homogeneidad en el tratamiento del brazo control, o la rigidez de los criterios de inclusión y exclusión, lo que resta validez externa.

Otro ensayo clínico realizado por *Wan et al* (52) obtuvo resultados similares. Este grupo observó como, en el brazo del ensayo donde se aplicó el tratamiento con SSH, se redujo el tiempo de hospitalización, así como el coste de esta y mejorando la tolerancia al ejercicio físico.

Por último, en el metaanálisis realizado por *De Vecchis et al* (53) se analizan diez estudios, donde en nueve de ellos se demostró un beneficio a favor del uso de SSH en términos de mortalidad, estancia media o rehospitalizaciones por IC (*Figura 9*).

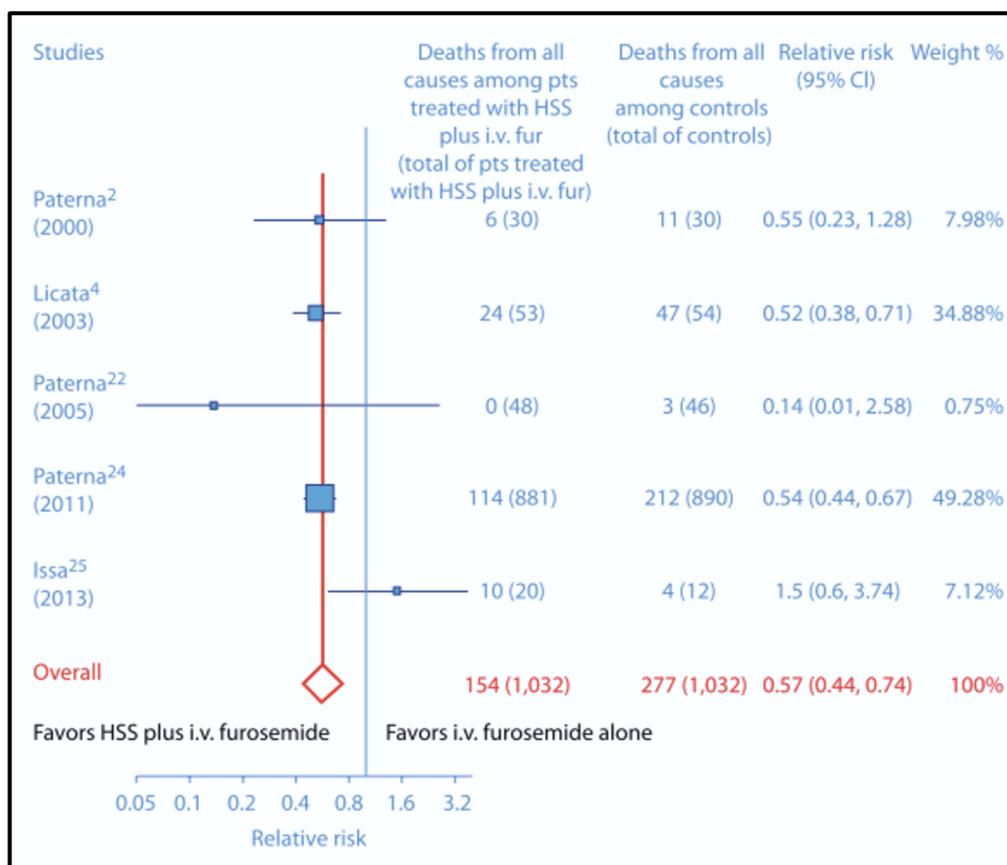


Figura 9. Forrest plot del riesgo relativo de muerte del metaanálisis de *De Vecchis et al*. (53)

No obstante, si bien los resultados obtenidos fueron positivos, la terapia con SSH no se ha estandarizado en la práctica clínica diaria, siendo escasos los estudios desde este último análisis (2015), y sin contar a fecha de hoy con un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que garantice la efectividad de esta terapia.

Recientemente *Griffin et al* (50), publicaron en *Journal of American College of Cardiology (JACC)*, su experiencia con dicha terapia, objetivando que los pacientes presentaban una mejor excreción de orina y pérdida de peso cuando se les trataba con SSH frente furosemida, sin producir alteraciones significativas en los niveles de sodio sérico. El grupo de *Testani* de la Universidad de Yale (*New Haven, Connecticut*), se encuentra realizando un ensayo con SSH que podría aportar nuevas evidencias sobre el empleo de dicha terapia (<https://medicine.yale.edu/ycci/trial/726/?tab=healthPro>).

## 8. Material y métodos

### 8.1. Diseño del Trabajo Fin de Grado

El trabajo se compone de dos partes bien diferenciadas:

En primer lugar, se ha realizado una revisión no sistemática de la bibliografía existente. La estrategia de revisión ha tenido como herramienta principal la base de datos Medline, mediante su gestor de búsqueda PubMed. Se ha optado por esta herramienta debido al amplio espectro de materias que podemos encontrar, y por poseer la funcionalidad de términos MeSH que nos permite llevar una búsqueda más efectiva.

Las palabras claves que han sido utilizadas han sido: Insuficiencia Cardíaca (“*Heart Failure*”), Suero Salino Hipertónico (“*Saline solution, Hypertonic*”), Congestión (“*Hyperemia*”), Síndrome Cardiorrenal (“*Cardio-Renal Syndrome*”), Fallo Renal Congestivo (“*Congestive Kidney Disease*”) y Congestión Residual (“*Residual Congestion*”). Se estableció como criterio de exclusión aquellos artículos publicados en los últimos 20 años.

Utilizando el operador booleano “AND” con los términos MeSH “*Heart failure*” y “*Saline solution, Hypertonic*” encontramos un total de 48 artículos, de los cuales 13 son artículos de revisión, 13 son ensayos clínicos, 3 metaanálisis, siendo el resto descriptivos. Utilizando los términos MeSH “*Heart failure*” e “*Hiperemia*” encontramos un total de 96 artículos, de los cuales 15 son revisiones. Además, se revisaron las bibliografías de los artículos revisados para ampliar la búsqueda. También se realizó una búsqueda de las últimas guías clínicas utilizando el gestor PubMed.

En segundo lugar, se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo (serie de casos) de pacientes tratados con terapia de suero salino hipertónico en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico “Lozano Blesa” de Zaragoza. Los criterios de inclusión de los pacientes fueron estrictamente clínicos. La decisión de tratamiento y seguimiento se realizó por el médico responsable del paciente atendido, experto en el manejo de pacientes con IC. Los pacientes otorgaron su consentimiento tácito. El período de extracción de los datos ha sido desde enero hasta abril 2020.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron mediante medidas de tendencia central, empleando la media  $\pm$  desviación estándar o mediana (percentil 25 – percentil 75), según siguieran o no la distribución normal. Para ello, se utilizó el test de normalidad de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se expresaron según su frecuencia y porcentaje correspondiente. Para el análisis estadístico se utilizó el software estadístico Jamovi en su versión 1.2.

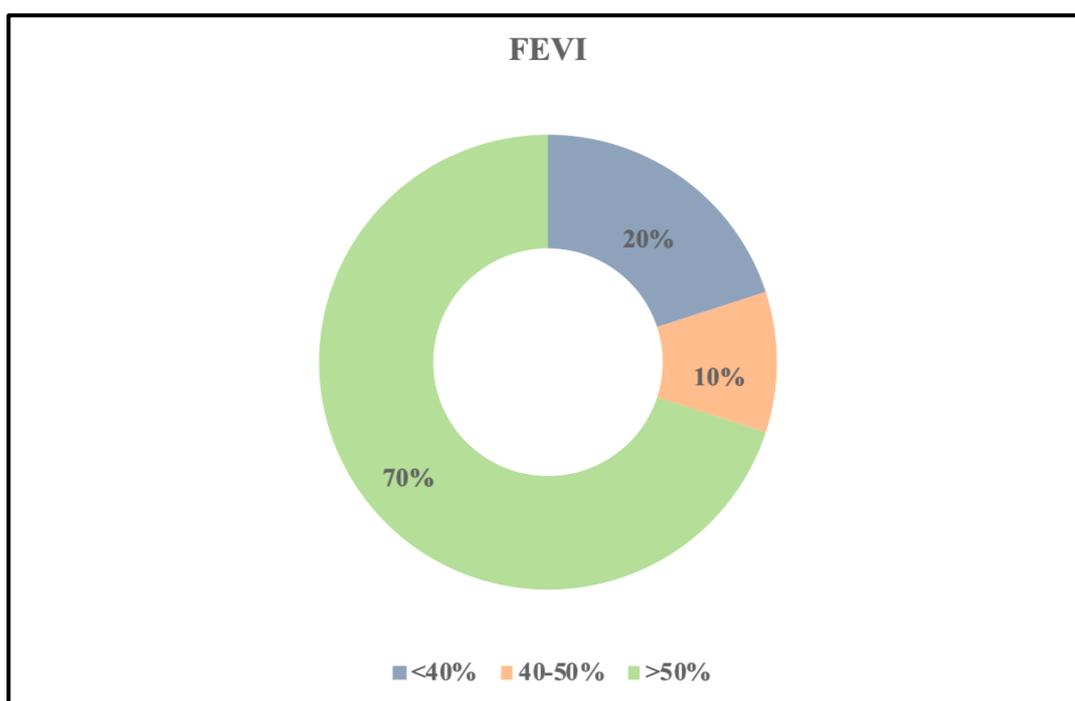
### **8.2. Ética**

El presente trabajo cuenta con el informe favorable del Comité Ético de Investigación Aragón (CEICA) (*Anexo 1*) que ha recibido y revisado la propuesta de trabajo, considerando adecuada la realización de este en las condiciones en las que ha sido llevado a cabo, así como de la dirección del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

## 9. Resultados

Desde enero a abril de 2020 se recogieron un total de 11 pacientes, con una edad media de  $78,1 \pm 8,46$  años. Todos ellos eran mayores de 65 años y predominantemente del género masculino (7 [63,6%]).

La media de la FEVI fue  $54,52 \pm 10,94$  %. La mayoría de los pacientes presentaron una FEVI preservada al ingreso (70%). La distribución según la FEVI al ingreso se representa a continuación en el siguiente gráfico (*Figura 10*).



*Figura 10. FEVI de los pacientes de la muestra.*

La mayoría de los pacientes presentaban múltiples comorbilidades, siendo las más frecuentes dislipemia (90,9%), fibrilación auricular (90,9%), hipertensión arterial (72,72 %), enfermedad renal crónica (63,63%), diabetes mellitus (45,45%), y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (45,45%). Un porcentaje menor (36,6%) padecía previamente cardiopatía isquémica. Las características basales de la muestra pueden ser consultadas en la siguiente tabla (*Tabla 4*).

CARACTERÍSTICAS BASALES	N =11
• Edad	78,1 ± 8,46
• Mujeres (n [%])	4 (36,3)
<b>COMORBILIDADES (n [%])</b>	
• HTA	8 (72,7)
• Dislipemia	10 (91)
• DM	8 (72,7)
• FA	10 (91)
• EPOC	5 (45,4)
• ERC	7 (63,6)
• CI	4 (36)

Tabla 4. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA. Abreviaturas: CI: Cardiopatía isquémica; DM: Diabetes mellitus; ERC: Enfermedad renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: Fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial.

En lo que respecta al tratamiento farmacológico previo, disponemos de datos de 10 de los 11 pacientes de la muestra: todos fueron tratados previamente con furosemida, el 70% con  $\beta$ -bloqueantes, 60% antialdosterónicos, 30% IECAS/ARAII, 20% hidroclorotiazida, 10% con un ARNI y un 10% SGLT2. Además, todos los pacientes recibían terapia de anticoagulación oral. Los datos que respectan al tratamiento farmacológico previo pueden observarse en la siguiente figura (Figura 11).

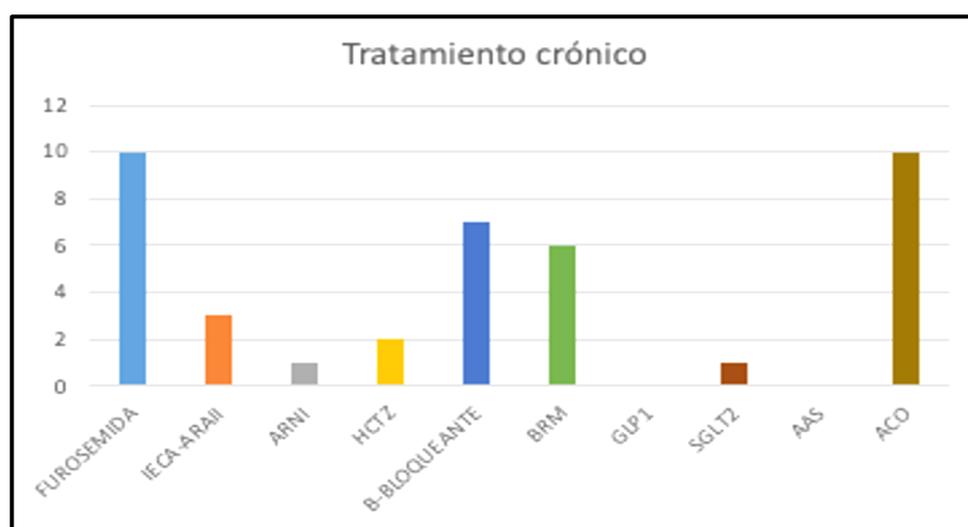


Figura 11. Tratamiento crónico de los pacientes de la muestra. Abreviaturas: AAS: ácido-acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; ARNI: inhibidores de la neprilisina; BRM: bloqueantes receptores de mineralcorticoides; GLP1: péptido similar al glucagón; HCTZ: Hidroclorotiazida; SGLT2: transportador sodio-glucosa tipo 2.

En cuanto a la terapia diurética asociada a la infusión de SSH, la dosis empleada de manera mayoritaria fue 250mg de furosemida endovenosa, un paciente recibió una dosis menor de 125mg. Un 22,2 % de la muestra recibía tratamiento de manera concomitante con diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida), siendo la mediana de la dosis de 18,8 mg (15,6 – 21,9). Por último, el 60% de la población analizada recibía tratamiento con espironolactona, todos ellos con una dosis de 25 mg.

Finalmente, hay que destacar las altas concentraciones de péptidos natriuréticos en el momento de la infusión (3669 pg/mL [2849 – 7626]) y el incremento moderado de la presión pulmonar estimada a través de la ecocardiografía ( $56 \pm 16,5$  mmHg). Los datos de laboratorio, ecocardiográficos, cifras tensionales y frecuencia cardíaca son recogidos en la siguiente tabla (*tabla 5*).

<b>DATOS LABORATORIO</b>	<b>Valor</b>
<b>Urea (mg/dL)</b>	0,66 (0,4 -1)
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,17 (1,03 - 1,59)
<b>NT- pro BNP (pg/mL)</b>	3669 (2849 -7626)
<b>Sodio (mEq/L)</b>	139 (139 -142)
<b>Potasio (mEq/L)</b>	4,34 (3,8 - 4,54)
<b>Cloro (mEq/L)</b>	98,3 $\pm$ 7,72
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	12,3 $\pm$ 2,13
<b>Hematocrito (%)</b>	38,2 $\pm$ 6,62
<b>DATOS ECOGRÁFICOS</b>	
<b>FEVI (%)</b>	54,5 $\pm$ 11,5
<b>Masa VI (g)</b>	187 $\pm$ 48,8
<b>TAPSE (mm)</b>	18,8 $\pm$ 3,54
<b>PAPS (mmHg)</b>	56 $\pm$ 16,5
<b>CIFRAS TENSIONALES</b>	
<b>TAS (mmHg)</b>	135 $\pm$ 27,4
<b>TAD (mmHg)</b>	68,5 $\pm$ 9,84
<b>FC (ppm)</b>	76,3 $\pm$ 10,7

*Tabla 5. Datos de laboratorio, ecográficos, cifras tensionales y frecuencia cardíaca de la muestra. Abreviaturas: FC: frecuencia cardíaca; PAPS: presión arterial pulmonar; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; TAPSE: desplazamiento del anillo tricúspideo*

## 10. Discusión

La insuficiencia cardíaca es una patología cuya incidencia y prevalencia aumenta con la edad, tal y como podemos ver en nuestra muestra de pacientes. Todos ellos eran mayores de 65 años y, en lo que respecta al género, nuestra muestra presentaba un porcentaje mayor de hombres (64%), frente a otros registros españoles como el Registro Español de Insuficiencia Cardíaca (RICA) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) donde los hombres representan el 47% (9). Probablemente, esto se deba a un sesgo de selección, ya que la terapia con SSH se reserva para pacientes con IC más avanzada y con peor pronóstico, siendo los varones el género de mayor riesgo de muerte y reingreso (54). Además, todos los pacientes presentaban altas concentraciones de péptidos natriuréticos en el momento de la infusión (3669 pg/mL [2849 – 7626]), lo que reforzaría dicha hipótesis.

En lo que respecta a patologías previas, encontramos que nuestros pacientes presentaban una mayor frecuencia de enfermedad renal crónica en comparación con los pacientes del registro RICA (63,6% vs. 30,8%). La proporción de pacientes con dislipemia (90,9% vs. 46,9%), EPOC (45,5% vs. 27,4%), y cardiopatía isquémica (36 % vs. 22%), también fue mayor en nuestra muestra. Estos resultados reflejan un mayor grado de comorbilidad y complejidad de los pacientes, con una mayor evolución en la historia natural de la enfermedad (*figura 12*).

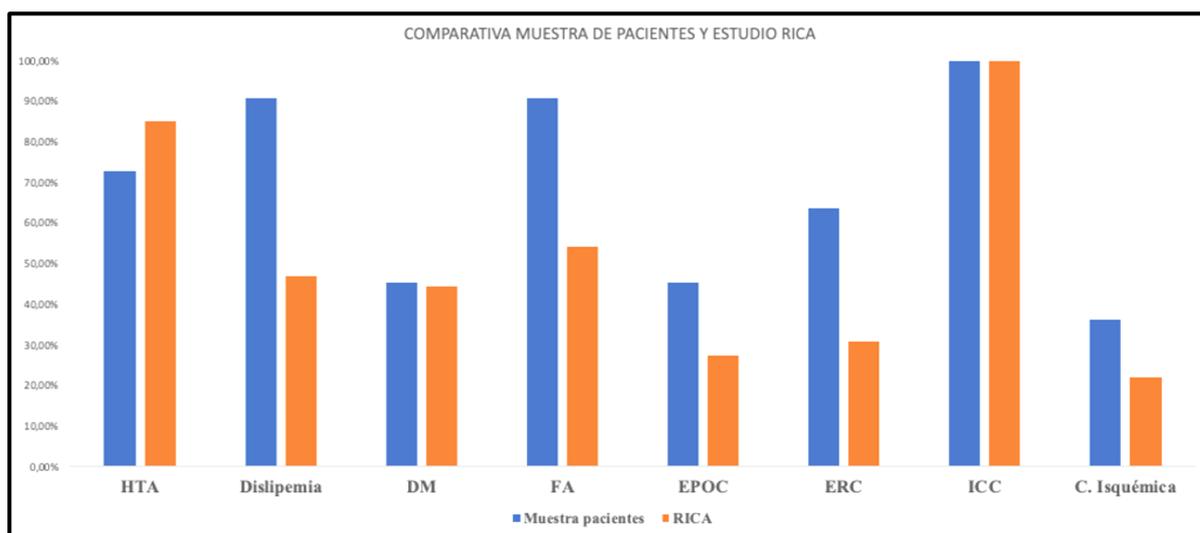


Figura 12. Comparativa de las comorbilidades entre RICA y la muestra. Abreviaturas: CISQ: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial

En cuanto a la comparativa de las características basales de nuestra muestra con el estudio SMAC-HF (49), solo se pudieron comparar como patologías previas la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la fibrilación auricular y la cardiopatía isquémica, puesto que el resto no figuraban en el mencionado estudio. De esta manera, podemos observar una mayor prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y fibrilación auricular en nuestro estudio, si bien la presencia de cardiopatía isquémica era menor, probablemente debido a que dicha enfermedad es más propia de los servicios de Cardiología, y no de Medicina Interna como es el caso de nuestro estudio. Dicha hipótesis justificaría también las diferencias en la prevalencia de cardiopatía isquémica observadas entre nuestra muestra y el ensayo SMAC-HF (49), realizado este último por cardiólogos clínicos. La comparativa entre las características basales de ambos estudios se pueden observar en la siguiente figura (Figura 13).

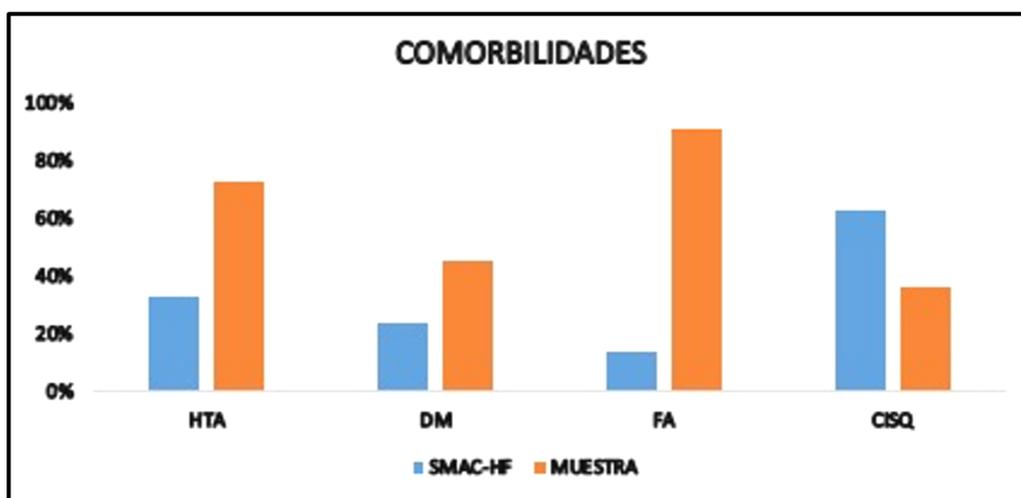


Figura 13. Comparativa comorbilidad SMAC-HF y nuestra muestra de pacientes. Abreviaturas: CISQ: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial.

En lo relativo al tratamiento médico de la IC, todos los pacientes recibían tratamiento con furosemida y anticoagulantes orales. Dado que la mayoría de los pacientes presentaban una IC con FEVI preservada, el porcentaje de pacientes que se encontraban en tratamiento con IECAs (30%), betabloqueantes (70%) o antialdosterónicos (60%) fue menor que en el estudio SMAC-HF (49), que incluyó a pacientes con FEVI < 40% como criterio de inclusión. Según las guías de IC (11,12) el tratamiento con dichos grupos farmacológicos ha de adaptarse al criterio clínico y al tratamiento de las comorbilidades. La alta prevalencia de enfermedad renal crónica de

nuestra muestra probablemente sea la causa de la disminución en el porcentaje de tratamientos.

En la siguiente figura (*figura 14*) podemos observar el tratamiento médico habitual de nuestra muestra de pacientes.

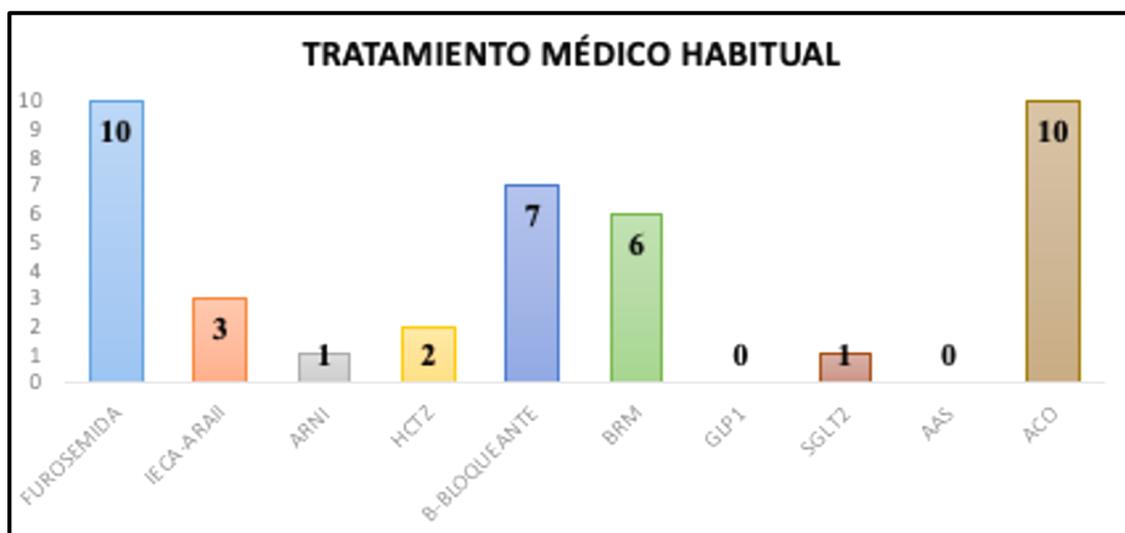


Figura 14. Tratamiento médico habitual de los pacientes de la muestra.

En cuanto al tratamiento con SSH, la dosis de furosemida administrada fue de 250 mg a excepción de un único paciente que recibió una dosis menor. Si comparamos esta propuesta con el estudio SMAC-HF (49) encontramos que son muy similares, ya que en este ensayo el protocolo de administración fue 250 mg de furosemida con 150 ml de SSH que también variaba su concentración en función de la natremia del paciente. Por tanto, podemos afirmar que los protocolos de administración de suero salino hipertónico empleados por los clínicos que atienden a los pacientes incluidos en este estudio en el Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza tienen como base los de este ensayo.

En lo que respecta a la indicación de terapia con SSH en los pacientes incluidos, según el “Manual práctico de manejo integral de la insuficiencia cardíaca crónica” de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) (55), la indicación de SSH se reserva para pacientes con resistencia diurética y una situación congestiva grave, independientemente de la FEVI. En nuestra muestra, todos los pacientes que recibieron tratamiento durante el ingreso con SSH se encontraban en tratamiento ambulatorio previo con furosemida oral (dosis previa de 80 mg [80 – 110]), si bien es cierto que solo un 30% recibía tratamiento a una dosis superior a 80 mg cada 24 horas, punto de corte utilizado

para definir la resistencia a los diuréticos (42). Estos resultados reflejan que la prescripción de SSH en nuestro estudio no se debió únicamente a la dosis previa de diurético de los pacientes, sino probablemente a la alta complejidad de los pacientes y la alta prevalencia de enfermedad renal crónica (63%), lo que limitó las posibilidades de tratamiento durante el ingreso, optando el clínico por el uso de la infusión de SSH y furosemida, como alternativa terapéutica.

En definitiva, la terapia con SSH en los casos analizados se utilizó en pacientes con un alto grado de comorbilidades e insuficiencia cardíaca avanzada, siendo el criterio médico el que prevaleció para su indicación.

## **11. Conclusiones**

1. La insuficiencia cardíaca es una patología muy prevalente en los pacientes mayores de 65 años. Se trata de una enfermedad con una fisiopatología compleja donde la congestión tiene una notable importancia.
2. La insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal están presentes en un porcentaje elevado de pacientes, situación que se conoce como síndrome cardiorrenal.
3. El síndrome cardiorrenal provoca la aparición de resistencia a los diuréticos, dificultando el manejo de los pacientes en los casos más avanzados y empeorando su pronóstico.
4. La terapia con SSH podría ser una alternativa para los pacientes con datos de congestión residual persistente y resistencia a los diuréticos.
5. En nuestro análisis, la indicación de terapia con SSH se basó en la experiencia del clínico y las guías de prescripción de la SEMI. Los pacientes donde se empleó fueron pacientes de edad avanzada, con un elevado porcentaje de comorbilidades, destacando la enfermedad renal crónica.
6. Hasta la fecha, no existe ningún ensayo clínico aleatorizado doble ciego, que haya demostrado la eficacia de la terapia con SSH, por lo que nuevos estudios son necesarios para sentar su indicación.

## **12. Limitaciones del estudio**

El presente trabajo se ha realizado en un solo centro con una muestra limitada de pacientes, por lo que los resultados no pueden generalizarse al carecer de validez externa. Este estudio pretende ser la base teórica para poder continuar con otros diseños de investigación.

### 13. Bibliografía

1. Zipes, Libby, Bonow, Mann, Tomaselli. Braunwald. Tratado de cardiología. 11.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2019. 2056 p.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93: 1137-46.
3. Ruddy. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1429-35.
4. Collaborators NASCET. Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. *N Engl J Med*. 1992; 327: 685-91.
5. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J*. 2013; 34: 886-93.
6. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002; 106: 2194-9.
7. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011; 364: 11-21.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1995-2008.
9. Ruiz-Laiglesia FJ, Sanchez-Marteles M, Perez-Calvo J-I, Formiga F, Bartolome-Satue JA, Armengou-Arxe A, et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry. *QJM*. 2014; 107: 989-94.
10. Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comín-Colet J, et al. Costes sanitarios y no sanitarios de personas que padecen insuficiencia cardíaca crónica sintomática en España. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67: 643-50.
11. 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. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129-200.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, 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: e147-239.
  13. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *N Engl J Med*. 1971; 285: 1441-6.
  14. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981; 64: 1227-34.
  15. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk prediction in patients with heart failure: A systematic review and analysis. *JACC Hear Fail*. 2014; 2: 440-6.
  16. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TRD, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *B Med J*. 1996; 312: 222.
  17. Delicce A V., Makaryus AN. Physiology, Frank Starling Law. *StatPearls*. 2018.
  18. Floras J. Sympathetic Nervous System Activation in Human Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54: 375-385.
  19. Guang C, Phillips RD, Jiang B, Milani F. Three key proteases - Angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin - Within and beyond the renin-angiotensin system. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012; 105: 373-85.
  20. Rozman C, Farreras Valentí P, Cardellach F, Domarus A. *Medicina interna*. Barcelona: Elsevier; 2016.
  21. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003; 108: 977-82.
  22. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013

- ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2013; 128.
23. Colombo PC, Onat D, Harxhi A, Demmer RT, Hayashi Y, Jelic S, et al. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. *Eur Heart J*. 2014; 35: 448-54.
  24. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, et al. Elevated Intra-Abdominal Pressure in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* . 2008; 51: 300-6.
  25. Guglin M, Rivero A, Matar F, Garcia M. Renal Dysfunction in Heart Failure Is Due to Congestion but Not Low Output. *Clin Cardiol*. 2011; 34: 113-6.
  26. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1031-42.
  27. Yancy CW, Fonarow GC. Quality of care and outcomes in acute decompensated heart failure: The ADHERE Registry. *Curr Heart Fail Rep*. 2004; 1: 121-8.
  28. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 582-8.
  29. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005; 149: 209-16.
  30. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: Findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*. 2013; 34: 835-43.
  31. Rubio-Gracia J, Demissei BG, ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra

- M, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2018; 258: 185-91.
32. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, et al. Rolofylline, an Adenosine A<sub>1</sub> –Receptor Antagonist, in Acute Heart Failure. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1419-28.
  33. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: An update. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1437-44.
  34. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TDJ, Cleland JGF, et al. Worsening Renal Function and Prognosis in Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail.* 2007; 13: 599-608.
  35. Pellicori P, Cleland JGF. New ways to visualize and combat congestion in heart failure. *Rev Clínica Española.* 2016; 216: 202-4.
  36. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2002; 144: 31-8.
  37. Verbrugge FH. Editor's Choice-Diuretic resistance in acute heart failure. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care.* 2018; 7: 379-89.
  38. Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Moreno-Conde M, López-Ibáñez MC, Anguita-Sánchez M, Gallego De La Sacristana Á, et al. Hypoalbuminemia in acute heart failure patients: Causes and its impact on hospital and long-term mortality. *J Card Fail.* 2014; 20: 350-8.
  39. Phakdeekitcharoen B, Boonyawat K. The added-up albumin enhances the diuretic effect of furosemide in patients with hypoalbuminemic chronic kidney disease: A randomized controlled study. *BMC Nephrol.* 2012; 13: 1.
  40. Syndrome N, Ghafari A, Mehdizadeh A, Alavi-darazam I, Rahimi E, Kargar C. Co-administration of Albumin – Furosemide in Patients with the. 2011; 22: 471-5.
  41. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1964-75.
  42. Valente MAE, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Diuretic response in acute heart failure: Clinical characteristics and

- prognostic significance. *Eur Heart J*. 2014; 35: 11-4.
43. Trullàs JC, Casado J, Morales-Rull JL, Formiga F, Manzano L. Prevalence and outcome of diuretic resistance in heart failure: reply. *Intern Emerg Med*. 2019; 14: 633-4.
  44. Kassamali R, Sica DA. Acetazolamide: A forgotten diuretic agent. *Cardiol Rev*. 2011; 19: 276-8.
  45. Turagam MK, Velagapudi P, Kalra AS, Ramalingam VS, Sinnakirouchenan R, Holley JL. Outcomes of furosemide-mannitol infusion in hospitalized patients with heart failure: An observational single-center cohort study of 122 patients. *Int J Cardiol*. 2011; 151: 232-4.
  46. Ferreira JP, Santos M, Almeida S, Marques I, Bettencourt P, Carvalho H. Mineralocorticoid receptor antagonism in acutely decompensated chronic heart failure. *Eur J Intern Med*. 2014; 25: 67-72.
  47. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2000; 2: 305-13.
  48. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: Long-term effects. *Am Heart J*. 2003; 145: 459-66.
  49. Paterna S, Fasullo S, Cannizzaro S, Vitrano G, Terrazzino G, Maringhini G, et al. Short-Term Effects of Hypertonic Saline Solution in Acute Heart Failure and Long-Term Effects of a Moderate Sodium Restriction in Patients With Compensated Heart Failure With New York Heart Association Class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci*. 2011; 342: 27-37.
  50. Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic Resistance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2019; 16: 57-66.
  51. Ter Maaten JM, Valente MAE, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure - Pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12: 184-92.

52. Wan Y, Li L, Niu H, Ma X, Yang J, Yuan C, et al. Impact of Compound Hypertonic Saline Solution on Decompensated Heart Failure. *Int Heart J.* 2017; 58: 601-7.
53. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C, Cantatrione S. Hypertonic saline plus i.v. furosemide improve renal safety profile and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. *Herz.* 2014; 40: 423-435.
54. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Loop diuretic efficiency a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Hear Fail.* 2014; 7: 261-70.
55. Espinosa LM. Manzano Espinosa L, Aldudo Avilés C. Manual práctico de manejo integral del paciente con insuficiencia cardíaca crónica. Madrid: IMC; 2018.

## 14. Anexos

### 14.1. CERTIFICADO FAVORABLE CEICA

 <p><b>GOBIERNO DE ARAGON</b> Departamento de Sanidad</p>	<b>Informe Favorable Trabajos académicos</b>
<p>Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)</p> <p><b>CERTIFICA</b></p>	
<p>1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) ha recibido y revisado la propuesta del Trabajo:</p> <p><b>Título: Tratamiento con suero salino hipertónico en la insuficiencia cardíaca.</b></p> <p><b>Alumno: Cristian Borja Figueroa Tribaldos</b> <b>Tutores: Jorge Rubio Gracia; Juan Ignacio Pérez Calvo</b></p>	
<p>2º. Considera que</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- El proyecto no vulnera la legislación ni los principios éticos aplicables.</li><li>- El Tutor/Director garantiza el respeto a los principios éticos y legales, la confidencialidad de la información, la obtención del permiso para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.</li></ul>	
<p>3º. Por lo que este CEIC <b>considera adecuada</b> la realización del trabajo en estas condiciones, si bien se realizan las siguientes sugerencias de mejora:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- No queda claro el carácter retrospectivo del estudio ya que se recogen datos hasta abril de 2020 y en algún momento se habla de seguimiento del paciente.</li></ul>	
<p>Lo que firmo en Zaragoza</p> <p>GONZALEZ HINJOS MARIA DNI 03857456B</p> <p>Firmado digitalmente por GONZALEZ HINJOS MARIA - DNI 03857456B Fecha: 2020.01.20 12:47:39 +01'00'</p> <p>María González Hincos Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)</p>	
<hr/>	
<p>Tel. 976 71 5836 Fax. 976 71 55 54 Correo electrónico mgonzalezh.ceic@aragon.es</p>	
<p>Página 1 de 1</p>	

