



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"**

**"HIPONATREMIA Y SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD
INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
CARDIACA IZQUIERDA Y EN DISFUNCIÓN VENTRICULAR
IZQUIERDA DIASTÓLICA CRÓNICA SINTOMÁTICA"**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. ALEJANDRO LEOS GARCÍA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**

TUTORES DE TESIS

DR. ALEXANDRA ARIAS MENDOZA

DR. HECTOR GONZÁLEZ PACHECO

MEXICO, DF. AGOSTO DEL 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

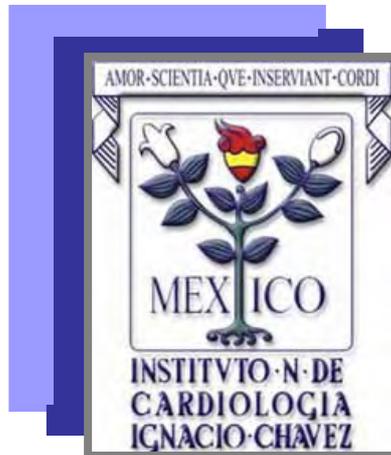
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”**



**“HIPONATREMIA Y SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD
INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
CARDIACA IZQUIERDA Y EN DISFUNCIÓN VENTRICULAR
IZQUIERDA DIASTÓLICA CRÓNICA SINTOMÁTICA”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA

DR. ALEJANDRO LEOS GARCIA

MÉXICO DF. AGOSTO DEL 2008

II. Agradecimientos:

Considero de sumo valor expresar mi más sincero agradecimiento al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez por ofrecerme las bases académicas necesarias para constituirme como cardiólogo clínico a través de la formación tutelar que recibí de cada uno de mis maestros y desde luego a los mismos pacientes, quienes por su sencillez y paciencia y sin tener la intención fueron quienes más me enseñaron no solo de sus propios padecimientos cardiovasculares si no del verdadero valor del humanismo y respeto al prójimo, para ellos mis mejores deseos de recuperación y mi eterno respeto.

Agradezco también a la Dra. Alexandra Arías Mendoza y al Dr. Héctor González Pacheco quienes como asesores y expertos en la materia me brindaron su ayuda para que ésta tesis fuera posible.

En una forma muy especial a mi familia por su cariño y sin lugar a duda, hoy mi esposa la Dra. Cynthia Martínez C. quien siempre ha sabido tener la palabras de aliento, la confianza, comprensión y desde luego su apoyo incondicional sin importar la distancia y el tiempo, a ti mil gracias y mi más profundo amor.

INDICE

I.	Título.....	A1
II.	Agradecimientos.....	A1
III.	Índice.....	A2
IV.	Antecedentes del Problema.....	A3
VI.	Marco Teórico.....	A4
VII.	Objetivos, hipótesis, Justificación.....	A5
VIII.	Diseño metodológico.....	A6
	8.1 Tipo de Investigación.....	A6
	8.2 Selección de la muestra.....	A6
	8.3 Criterios de inclusión.....	A6
	8.4 Criterios de exclusión ..	A6
	8.5 Definición de las Variables.....	A6
	8.6 Recursos y factibilidad.....	A6
IX.	Resultados....	A7
X.	Discusión.....	A8
XI.	Conclusiones.....	A9
XII.	Abreviaturas.....	A10
XIII.	Referencias.....	A11

ABREVIATURAS

IC: Insuficiencia cardiaca.

FVS: Función ventricular sistólica.

FVD: Función ventricular diastólica.

DVI: Disfunción ventricular izquierda.

DVS: Disfunción ventricular sistólica.

DVD: Disfunción ventricular diastólica.

CI: Cardiopatía isquémica.

ECO TT: Ecocardiograma transtorácico.

VPA: Vasopresina arginina.

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

PNC: Péptido natriurético cerebral.

IAM: Infarto agudo del miocardio

FE: Fracción de expulsión.

FC: Frecuencia cardiaca.

GC: Gasto cardiaco.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

EVC: Enfermedad vascular cerebral.

ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.

La insuficiencia cardiaca es una complicación importante de prácticamente todas las formas de cardiopatías la cual se puede manifestar en forma aguda o crónica. La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico complejo que puede ser consecuencia de cualquier trastorno cardiaco estructural o funcional capaz de alterar la capacidad del ventrículo para llenarse de sangre o expulsarla. La definición de insuficiencia cardiaca suele incluir un amplio espectro de gravedad de la alteración de la función cardiaca, desde la forma más leve que solo se manifiesta clínicamente durante los esfuerzos, hasta la forma más avanzada en la que la función de la bomba del corazón es incapaz de conservar la vida sin un soporte ventricular externo. Debe señalarse que de acuerdo con las observaciones del estudio de Framingham, los criterios útiles para hacer el diagnóstico de insuficiencia (falla) cardiaca son, en último término un diagnóstico clínico¹. La falla cardiaca puede estar asociada a un amplio espectro de anormalidades de la función del ventrículo izquierdo que van desde aquellas con tamaño normal del ventrículo izquierdo y una fracción de eyección normal hasta la grave dilatación o marcada reducción de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, sin embargo cabe mencionar que en muchos sujetos coexiste tanto la disfunción sistólica como diastólica; en la literatura mundial se ha considerado que los pacientes con fracción de expulsión normal tienen una historia natural diferente y requieren distinta estrategia de tratamiento que los pacientes con fracción de expulsión disminuida.

Por otra parte la IC sigue siendo uno de los mayores problemas clínicos y de salud pública en todo el mundo. La exacta magnitud del problema es difícil de evaluar, ya que se carece de datos concretos de la prevalencia, incidencia y

mortalidad, por lo que los datos se basan en estimaciones en la población. La información de prevalencia y mortalidad de la IC se deriva de estudios clínicos por lo que muchos datos no reflejan la verdadera magnitud del problema en la población general. Se ha considerado que a nivel mundial cerca de 23 millones de personas tienen insuficiencia cardiaca². La American Heart Association estimó que el año 2000, cinco millones de personas en Estados Unidos tenían IC, con 5 500 nuevos casos informados cada año³. La IC es una causa primaria de 12 a 15 millones de visitas a urgencias hospitalarias, así como de 6.5 millones de días de hospital cada año⁴. De 1990 a 1999 aumento el número anual de hospitalizaciones de 810 0000 a un millón por IC como diagnóstico primario y de 2.4 a 3.6 millones como causa secundarias de diagnóstico.⁵ En el año 2001, cerca de 530, 000 muertes se debieron a IC como causa primaria lo que también representa el primer motivo de egreso hospitalario según los registros del Medicare en los Estados Unidos. La IC es un proceso relativamente cada vez más frecuente, con tendencia a incremento de los casos nuevos a nivel mundial. Se considera que ésta tendencia al incremento se debe al aumento de edad poblacional, la supervivencia de los pacientes con IAM y la reducción de las tasas de mortalidad por otras enfermedades, así como a un mayor reconocimiento y diagnóstico por parte de los médicos por lo que se predice que la incidencia de la IC siga aumentando. En cuanto a la prevalencia de la IC se estima que afecta a 1.5 a 2 % de la población general y hasta 6 a 10% de las personas de edad avanzada.⁶ En cuanto a su incidencia se estima que cerca de 400, 000 a 700, 000 casos nuevos por año de IC en Estados Unidos⁷. La IC sintomática es una de las causas más comunes de admisión hospitalaria; estudios clínicos recientes se ha documentado que la

insuficiencia cardiaca sintomática tiene una mortalidad en Estados Unidos cerca de 56, 000 muertes anuales. La tasa de mortalidad por ésta causa se estima en 20.2 muertes por 100, 000 habitantes. La expectativa de vida perdida por la IC por año fue de 6.7 años por 1000 habitantes en hombres y 5.1 años en mujeres.^{8,9} La mortalidad ajustada para la edad fue del 25% más alta en hombres que en mujeres y 40% más alta en negros que en blancos. En el estudio Framingham encontró una media de la supervivencia después de la detección de solo 1.7 años en varones y 3.2 años en mujeres,¹ después de cinco años solo el 25% de hombres y el 38% de las mujeres permanecieron vivos, por lo que el límite de la mortalidad es de dos a ocho veces más alto que en la población general de la misma edad.^{10,11} Los promedios de mortalidad en estudios clínicos controlados recientes de mortalidad fueron menores que van de un 18 al 52%, quizá por que incluían a pacientes más jóvenes y con menos morbilidad¹⁰. En el estudio de Framingham se relacionaron otras condiciones a menor supervivencia, como la edad, la enfermedad valvular, diabetes mellitus, fibrilación auricular, disfunción renal, bajo índice de masa corporal y baja presión arterial sistólica.⁸ La mortalidad anual tiene relación directa con la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA). En términos generales se aceptan 5 a 15% para la clase funcional II, 20 a 50% para la III y 30 a 70% para aquellos se encuentran en clase funcional IV.¹² En cuanto a la mortalidad de la IC sistólica vs. la diastólica ésta última se asocia a mejor supervivencia a largo plazo¹³. La mortalidad anual informada para IC con FE normal varía de 1.3 a 17.5%. En el estudio Framingham, la falla cardiaca diastólica fue más frecuente en mujeres con mortalidad anual de 8.7% pero cuando se asociaba a falla cardiaca sistólica aumentaba la mortalidad hasta 18.9%. En el consenso

nacional de IC publicado por Navarro y colaboradores en el año 2000,¹⁴ consideraron que las causas más frecuentes en México son similares a lo informado en otros países, como son: en primer lugar, la cardiopatía isquémica, así como la hipertensión arterial sistémica, valvulopatías, miocardiopatías y cardiopatía congénitas. La CI isquémica representa la etiología más frecuente, hasta 45 a 60% de los casos, y en algunos autores la describen hasta el 80% de los casos en México. En 1998 se estimó que la mortalidad por problemas del corazón en general fue de 73.4/1000 habitantes, para la cardiopatía isquémica de 44.4/1000 habitantes (60.4%) y el infarto agudo del miocardio con 80%. La mortalidad por problemas cardiovasculares ocupa el primer lugar de la población después de los 65 años de edad.¹⁵ En un estudio prospectivo realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social de Monterrey, en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, Solís y colaboradores¹⁶ estimaron que la etiología fue isquémica en 46% de los casos y no isquémica (hipertensión arterial, valvulopatías y otras) en 54%, con mortalidad global de 26% a 4 años, y considerándose con un perfil de alto riesgo a los pacientes mayores de 65 años, sexo femenino, hipertensos, diabéticos, con cardiopatía isquémica y antecedente de taquicardia ventricular. Hasta el 52% de los pacientes tuvieron por lo menos una readmisión hospitalaria y las causas de muerte fueron 47% progresión de la IC, 28% muerte súbita 4% por IAM y EVC, y en el 17% la causa no fue cardiovascular, incluyendo sépsis. En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se ha estimado que 38% de los ingresos a urgencias y unidad coronaria corresponden a pacientes con IC con edad promedio de 60 años. Los pacientes hospitalizados por IC son la CI en 49%,

hipertensión arterial en 48% y la diabetes mellitus en 35%, la etiología valvular es hasta de un 29% y miocardiopatía del 16%.

Cabe mencionar que en México no hay estadísticas que proporcionen datos precisos sobre la prevalencia e incidencia de la IC, y se tiene menos datos sobre la magnitud de la disfunción diastólica en el paciente que tiene síntomas por demás parecidos a la IC, y por tanto mal llamada IC diastólica por algunos autores, conduciendo a una mala interpretación de los datos estadísticos de cada una de estas entidades clínicas. Además, resulta difícil realizar estimaciones, porque se carece de estudios multicéntricos nacionales al respecto así como un gran subregistro de morbilidad y mortalidad de la IC así de la misma DVD en México. Sin embargo en nuestro país se considera que es un problema de salud con alto impacto que genera altos costos para su diagnóstico, atención y tratamiento sin tener cifras exactas sobre su magnitud de los mismos.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Diversos estudios de investigación clínica en hospitales han indicado que una amplia proporción de pacientes con IC tiene FVS normal.¹⁷ Esta entidad para algunos autores ha sido llamada insuficiencia cardíaca diastólica.^{18,19} Su definición implica que el ventrículo no puede aceptar sangre a bajas presiones, es decir hay una alteración del llenado ventricular, el cual es lento, retrasado o incompleto y tiene como consecuencia congestión pulmonar, venosa sistémica o ambas.

La hiponatremia ha sido reconocida como un predictor de mayor mortalidad y hospitalización prolongada en pacientes con IC es decir aquellos que cursan con DVS en otro tipo poblaciones,²⁰ sin embargo la IC es una enfermedad de la que existen múltiples definiciones y el concepto es adoptado en forma arbitraria por cada autor, de tal manera que la terminología es tan confusa que los autores de los grandes estudios evitan dar definiciones precisas así como dejar en claro conceptos como disfunción diastólica del VI e insuficiencia cardíaca diastólica y las diferencias que existen entre ambas, si es que en realidad se tratan de entidades clínicas diferentes.²¹ Por tanto la razón de ser y el propósito de éste estudio es primero dejar en claro nuestra particular concepción de dichos conceptos e intentar demostrar tanto las similitudes como las diferencias que existen entre la DVD y la DVS (Insuficiencia cardíaca). Así como definir la magnitud que tiene DVD en mortalidad en el paciente cardiópata a través de establecer una la correlación de la hiponatremia y muerte intrahospitalaria; considerando a la hiponatremia como marcador

pronóstico que refleje la magnitud de la respuesta neuroendocrina de cada una de estas condiciones.

No está por demás decir que se carece de estadísticas confiables de la magnitud verdadera de este tipo de disfunción ventricular (diastólica) tomándola como una entidad clínica distinta a la IC; sin embargo, se ha hecho estimaciones con base a estudios epidemiológicos de la población con síntomas similares a la IC y función sistólica normal, llamándola IC diastólica.

La causa de esta asociación (hiponatremia y muerte) se relaciona con refractariedad y una estimulación neurohormonal más intensa.²² La hiponatremia es un hallazgo común en los pacientes con insuficiencia cardíaca, aproximadamente un 25 a 30% de los pacientes tienen niveles de sodio sérico < 135 mEq/dl y solo el 5% tienen hiponatremia severa < 130 mEq/L en población anglo-sajona.²³ Sin embargo, la información que existe en relación a la estratificación de riesgo en pacientes con DVI crónica sintomática en nuestro medio es escasa, además se desconoce el grado o la magnitud que existe de relación entre los niveles de sodios séricos bajos al ingreso con la mortalidad intrahospitalaria de la DVD sintomática en nuestro medio hospitalario, además que desconocemos las características demográficas, clínicas, radiológicas y los desenlaces intrahospitalarios de estos pacientes.

Dicho sea de paso gran parte de los estudios publicados en la literatura médica respecto a marcadores pronósticos de mortalidad incluyen pacientes cardiopatas con diagnóstico de Insuficiencia cardíaca tomando el nivel de corte de la FE con gran arbitrariedad, en específico de aquellos estudios que han tomado una FE menor al 40% como punto de referencia para denominar a la DVS y por encima de ella a la DVD;^{21, 24} quizás esto pueda influir un tanto en la

mortalidad reportada en pacientes con síntomas de IC y DVD debido a que seguramente un número importante de pacientes considerados con DVD crónica sintomática fueron interpretados de algún modo como IC con FE normal, puesto que en realidad se trata aun de pacientes con DVS y por lo tanto reflejar una mortalidad muy similar entre ambos grupos.

MARCO TEORICO

Muchos expertos sugieren que la insuficiencia cardiaca deberá ser vista como un modelo neurohormonal en donde la progresión de la enfermedad es el resultado de la sobre expresión de moléculas activamente biológicas que son capaces de condicionar efectos deletéreos sobre el corazón y la circulación.²⁵

Los mecanismos compensatorios que se han descrito por mucho han sido la activación del sistema nervioso adrenérgico y el sistema renina-angiotensina-aldosterona por mencionar algunos, los cuales son responsables de mantener el gasto cardíaco a través de incrementar la retención de sal y agua, vasoconstricción periférica, la contractilidad cardíaca así como la activación de mediadores de la inflamación que son responsables de la reparación y remodelación cardíaca. Los niveles de norepinefrina plasmática como marcador de activación neurohormonal son de los más importantes, otros marcadores relacionados como lo son el PNC, la función ventricular así como la misma hiponatremia, han sido marcadores pronósticos útiles en diversos estudios contemporáneos en los cuales se ha documentado que la mortalidad es distinta pacientes con síntomas de IC y FE disminuida así como aquellos que tienen una FE preservada.²¹ y otros intentan informar que es similar²⁶ En resumen podremos decir y/o definir que los mecanismos de la IC, son todos aquellos cambios anatómicos funcionales y humorales que intentan normalizar el gasto cardíaco ante una disminución patológica de la función sistólica. (Fracción de expulsión).^{21, 27}

A continuación se describen algunos de mecanismos compensadores involucrados en la IC:

1) Factor natriurético auricular: Cuando se utiliza el mecanismo de Frank-Starling el aumento del estrés diastólico al aumento del volumen diastólico tiene dos efectos importantes: por un lado aumenta la presión diastólica y por otro lado normaliza el gasto cardiaco. El incremento de la presión diastólica intraventricular trae consigo a su vez aumento de la presión de la aurícula izquierda y ello condiciona aumento del estrés de la pared auricular, lo cual es el mecanismo gatillo para la secreción de péptido natriurético, el cual como su nombre lo indica, es realmente un diurético endógeno que al promover la diuresis evita la congestión venosa pulmonar y sistémica con la peculiar característica de bloquear la secreción de renina. Las consecuencias finales son: aumento del gasto cardiaco sin congestión venosa.²⁷

2) Mecanismo adrenérgico: Cuando el gasto cardiaco disminuye de inmediato se estimula la secreción aderenérgica, la cual aumenta el gasto cardiaco por tres mecanismos. a) aumento de la FC, b) efecto inotrópico positivo, c) efecto inotrópico positivo indirecto (efecto bowditch).²¹

3) Sistema Renina-Angiotensina-aldosterona: La activación de éste eje en pacientes con IC favorece a la compensación hemodinámica por tres mecanismos: a) aumenta las resistencias periféricas y con ello mantiene la presión de perfusión tisular. b) produce redistribución del flujo sacrificando la circulación esplácnica y renal para preservar la perfusión de órganos vitales (cerebro y corazón). c) a través de la retención de agua y sodio y por tanto aumentando el volumen circulante, el retorno venoso y precarga, con el que aumenta el GC.²⁸

4) Hipertrofia miocárdica: La función compensadora de la hipertrofia en la normalización del estrés diastólico cuando el volumen diastólico está aumentado la normalización del estrés sistólico (postcarga) cuando está aumentado. Cuando el estrés diastólico o sistólico son normalizados por la hipertrofia se denomina hipertrofia adecuada y cuando es incapaz de normalizarlo se denomina hipertrofia inadecuada y ésta caracteriza a la insuficiencia cardiaca. Por el contrario cuando la hipertrofia es excesiva como acontece en la sobrecarga de presión el estrés diastólico se encuentra normal o disminuido, por lo que la función ventricular (fracción de expulsión), también es normal a pesar de la sobrecarga hemodinámica. Sin embargo en estos casos la hipertrofia es excesiva por lo que se denomina hipertrofia inapropiada, a pesar de que permite una función sistólica normal condiciona importantes consecuencias en la función ventricular: relajación lenta o incompleta, disminución de la distensibilidad ventricular y con ello se eleva la presión diastólica ventricular. Sin embargo cuando la hipertrofia es incapaz de normalizar el estrés sistólico se reduce la fracción de expulsión y aparece la IC. En conclusión el papel de la hipertrofia en la sobrecarga sistólica es normalizar la postcarga con el fin de mantener una función normal.²¹

El estudio CONSENSUS demostró que existe activación neurohormonal en los pacientes con insuficiencia cardiaca y que los niveles de adrenalina, noradrenalina, factor natriurético auricular y cerebral se correlacionan en forma significativa con la morbimortalidad.²⁹ Estos hallazgos se confirmaron en el subestudio neurohormonal del SOLVD (studies of left ventricular dysfunction) en el que demostró que la noradrenalina plasmática, la actividad periférica de

renina-angiotensina vasopresina y los péptidos natriuréticos auricular y cerebral no sólo están aumentados, si no que existe una clara correlación entre el grado de aumento y el pronóstico adverso. La medición de los péptidos ayuda a determinar la función ventricular y la capacidad al ejercicio.³⁰

El incremento de la actividad adrenérgica también puede medirse a través de la FC, la variabilidad de la FC y el flujo adrenérgico en los nervios periféricos. La endotelina plasmática se ha asociado claramente a mortalidad a corto plazo y al parecer, es más útil que los parámetros hemodinámicas, los péptidos o el consumo de oxígeno.²⁶

Biomarcadores en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca.

En general, los biomarcadores se han usado con los siguientes objetivos: estratificación preclínica en las personas asintomáticas, diagnóstico de enfermedades de origen impreciso, graduación de sujetos con afección conocida, control de respuesta terapéutica y pronóstico. A continuación se comentan algunos de ellos:

Péptidos natriuréticos: La importancia potencial del corazón y la aurícula en el control de la excreción renal de sodio y agua, así como del volumen extracelular se reconoció en 1950 y la presencia de gránulos excretores en las células musculares auriculares en la década de 1960. A finales del decenio de 1970, con los experimentos de Bold y colaboradores, se consideraron las posibilidades de un sistema endocrino cardiaco, del que se derivó el descubrimiento del péptido auricular natriurético (PNA), que posee una potente acción natriurética, diurética y vasodilatadora. El PNA es parte de una amplia

familia de péptidos natriuréticos, incluidos el péptido natriurético cerebral (PNC). y el péptido natriurético tipo C, todos sintetizados como distintos precursores de alto peso molecular con sus correspondientes segmentos N-terminal y el péptido de bajo peso activo. Todos ellos tienen una estructura común, consistente en un anillo central de 17 aminoácidos y un tamaño variable de los segmentos N y C terminales. EL PNC aislado de manera original en el cerebro porcino y con posterioridad en el corazón humano, tiene un patrón de acción renal y vascular similar al de (PNA). En el corazón normal PNC se sintetiza en el tejido auricular y ventricular, aunque el PNC plasmático procede en particular del ventrículo izquierdo. Los niveles de PNC y PNA plasmáticos aumentan bajo condiciones de elevada presión venosa central y ejercen un papel complementario en el control de volumen extracelular. La concentración plasmática del PNC es inferior al 20% respecto a PNA en sujetos normales, pero puede igualarla o superarla en individuos con insuficiencia cardiaca. Las concentraciones plasmáticas de la porción N terminal del Pro-PNC pueden utilizarse para el diagnóstico de la IC.^{26,31,32}

Utilidades clínicas: El PNC y pro-PNC se incrementan en pacientes con IC.³³ En la actualidad se emplean como marcadores pronósticos en los pacientes con IC, ya que los investigadores del estudio Framingham han comprobado que en sujetos asintomáticos de mediana edad se incrementa 27% el riesgo de muerte por cada aumento de la percentil, aspa como 28% el riesgo combinado de Infarto del miocardio, síndrome coronario agudo, muerte agudización de la IC y EVC. De igual modo se eleva 66% el riesgo de desarrollar fibrilación auricular, 53% el de cursar con EVC y hasta 77% el de descompensación de la IC durante un seguimiento a 5.2 años. Además ha demostrado que, cuando los

valores se encuentran en el percentil 80, es decir 20.0 pg/mL en hombres y 23.3 pg/mL en mujeres, el riesgo de muerte es de 1.62 veces mayor, 1.76 veces más el riesgo de episodios cardiovasculares mayores, 1.91 veces más fibrilación auricular, 1.99 el de EVC y 3.07 el de descompensación de la IC.^{34, 35} Esto tiene un significado clínico muy importante, ya que permite realizar el diagnóstico de IC en estadios iniciales, e incluso antes de que aparezcan los síntomas; en consecuencia es posible iniciar en fase temprana modificaciones en el estilo de vida y terapéuticas que mejoran el pronóstico a largo plazo. Los niveles incrementados de PNC fueron el único predictor de muerte súbita en una cohorte seguida por un lapso de 1.6 años.³⁶

Así mismo como se mostró en el estudio BASEL, al cuantificarse en la evaluación rápida en inicial del paciente en la sala de urgencias es posible discernir entre la disnea de origen cardiogénico a la consecutiva a otro padecimiento, en especial a la afección respiratoria, ya que tiene una sensibilidad de 90%, especificidad de 76% VPP 79% para diagnóstico de IC congestiva cuando el valor es mayor de 100 pg/ml. Un VPN de 96% cuando las cifras son menores de 50 pg/ml.³⁷ Esta herramienta diagnóstica influye directamente con la decisión terapéutica y, si ésta es adecuada, disminuye a su vez los días de estancia hospitalaria y los costos.³⁸ En los sujetos tratados, los niveles de PNC disminuyen en forma proporcional con la presión capilar pulmonar en un periodo de 24 hrs.³⁹ Troughton notificó que la terapéutica guiada por PNC reduce el número de sucesos cardiovasculares subsecuentes en 65% a 9.5 meses.⁴⁰ Su utilidad clínica en el diagnóstico de IC también se ha puesto de manifiesto con la correlación de niveles de NT-pro-PNC y el desplazamiento del plano auriculoventricular por medio de ecocardiografía, que

es un índice consolidado de la función ventricular (es menor en tanto los niveles del BNP sean mayores).⁴¹

Noradrenalina: El aumento sérico de la noradrenalina fue una de las primeras alteraciones detectadas en el síndrome de insuficiencia cardiaca.⁴² Su incremento es efecto de la activación de barorreceptores vasculares por disminución del GC, así como por la activación del SRAA. Supone un incremento de la FC y la contractilidad, lo cual aumenta el consumo de oxígeno y tiene efectos deletéreos a largo plazo. Además puede cuasar apoptosis de los miocitos,⁴² razón por el cual los niveles elevados de noradrenalina se han vinculado con peor pronóstico. En los estudios V-HeFT, el CONSENSUS Trial Study Group demostró que los sujetos con valores de noradrenalina superiores a la mediana de población estudiada presentaba mayor mortalidad.²⁹ Así mismo el estudio SOLVD resultó claro que incluso en individuos con disfunción ventricular izquierda sin síntomas los valores elevados de noradrenalina se relacionaba con una mayor incidencia de IC y mortalidad.³⁰ Sin embargo, se debe señalar que no todos los pacientes con disfunción ventricular grave presentan grados elevados de noradrenalina y no por ello dejan de tener mal pronóstico.

Actividad de la renina plasmática: La hipoperfusión renal y la actividad simpática son las causas más frecuentes de la liberación de renina en el aparato yuxtaglomerular del riñón. Aunque la activación de la renina se acentúa a medida que se agrava de la IC, su liberación depende de varios factores el uso de diuréticos y dietas bajas en sodio; por consiguiente no es un marcador

diagnóstico y puede servir más de guía terapéutica en la IC al permitir la valoración de la respuesta clínica al tratamiento por que sus niveles no se modifican y permanecen elevados por el tratamiento crónico de IECAS. En el estudio SAVE realizado en personas con disfunción ventricular postinfarto, el aumento de la renina se identificó como predictor independiente de mortalidad o futuras descompensaciones de la IC.⁴³

Angiotensina II: Es un potente vasoconstrictor periférico y un notable estimulador de la fibrosis y la hipertrofia. Diversos estudios han demostrado que el aumento plasmático de la Angiotensina II se vincula con mayor mortalidad en sujetos con IC. En el estudio CONSENSUS los pacientes que fallecieron tenían valores séricos significativamente más elevados de angiotensina II, aldosterona, péptido natriurético auricular y noradrenalina. Sin embargo, su valor pronóstico es limitado por el tratamiento con IECA.²⁹

La vasopresina-arginina (VPA): es una hormona sintetizada en la neurohipófisis que juega un papel central en la eliminación del agua corporal libre y la osmolaridad plasmática. En circunstancias normales su liberación está mediada en respuesta al incremento de la osmolaridad plasmática conduciendo a la retención de agua por el túbulo proximal de la nefrona mecanismo por el cual contribuye a la hiponatremia en la IC. Actúa en dos receptores: el V1 tiene un potente efecto vasoconstrictor y el V2 disminuye la diuresis. Sus valores aumentan a medida que se agravan la insuficiencia cardiaca. Su valor pronóstico es inferior al de otras neurohormonas, por lo que casi no se utiliza en la práctica clínica.^{29,44}

Endotelina: Es un péptido con un potente efecto vasoconstrictor que libera el endotelio y se convierte en proendotelina o endotelina grande que al final se transforma en ET-1, el péptido activo. También se elevan sus cifras con estímulos físicos, como el incremento del llenado del ventrículo izquierdo o la isquemia, En la IC existe un incremento de los receptores ETA que favorece la vasoconstricción y la disfunción endotelial, sobretodo en la circulación pulmonar que lleva a hipertensión arterial pulmonar. Los valores elevados de pro-ET-1 se han relacionado con una mayor mortalidad en diversos estudios; por lo tanto, cuando existen niveles mayores de 4.3 fmol/ml la mayor mortalidad es superior a 70% a un año.^{43,45}

Hiponatremia: Definida como la concentración de sodio sérico de < 135 mEq/L es la anormalidad electrolítica relativamente más frecuente en pacientes hospitalizados que va del 1 al 45% dependiendo del contexto clínico, de la población de pacientes y el nivel de corte que se utilice para definirla.⁴⁶ En los padecimientos cardiovasculares es común encontrarla en pacientes con IC sintomática y grave. En éste contexto la hiponatremia se ha establecido como indicador de progresión de la enfermedad y muerte. En el estudio OPTIME – CHF, 27% de los pacientes tuvieron hiponatremia,⁴⁷ 21% en el estudio ACTIV in CHF⁴⁸ y de 47, 647 pacientes incluidos en el estudio OPTIMIZE-HF 25.3% la tuvieron al ingreso hospitalario.⁴⁹ En la IC se ha asociado un riesgo incrementado de deterioro hemodinámico, mayor estancia hospitalaria, rehospitalización y muerte.^{50, 51} La hiponatremia en pacientes con IC es también un marcador de activación del SRAA, con niveles más altos de

Catecolaminas (epinefrina y norepinefrina), aldosterona, renina, angiotensina II y vasopresina y además un flujo ineficaz a nivel renal y hepático cuando se comparan con aquellos pacientes con IC y niveles de sodio sérico normales.^{52,}

⁵³ A pesar del entendimiento que existe en ésta asociación existen aun grandes brechas sobre comprensión de ésta misma relación incluso sobre explicaciones respecto causa-efecto, y por demás sobre la interrogante de: si la corrección de la hiponatremia trae consigo un mejor pronóstico. Por otro lado también se documento que la hiponatremia es un predictor de mortalidad intrahospitalaria y los 60 días en los pacientes con IC aguda incluidos en el estudio OPTIME –CHF.⁵⁴ Por cada 5 mEq/dl de incremento del sodio sérico se asocio con un 25% menos riesgo de mortalidad a los 60 días.⁵⁵ La causa de la hiponatremia en los pacientes del estudio ESCAPE estuvo relacionado por la hipervolemia, debido a que todos los pacientes se presentaron con sobrecarga hídrica al ingreso.^{56, 57} El incremento de la actividad simpática y del SRAA ocasiona vasoconstricción renal y retención de sodio y agua en pacientes con IC;⁵⁸ la vasopresina promueve la retención de agua libre a nivel del túbulo colector.^{59, 60} Otro de los mecanismos involucrados es que los pacientes con IC desarrollan hiponatremia euvolémica o hipovolémica como consecuencia del uso prolongado del tratamiento diurético. Estas observaciones pueden estar relacionadas con la excreción excesiva de sodio que ocurre con el uso de los diuréticos y la ingesta de líquidos libres por parte del paciente conduciendo a un estado hiponatremico persistente.⁶¹ Además los pacientes cursan con un respuesta neurohormonal ineficiente al ortostatismo, con disminución del flujo renal y hepático favoreciendo al desarrollo de hiperazotemia prerrenal. Los

pacientes hospitalizados tienen mayor frecuencia de hiponatremia que el paciente con IC ambulatorio (> 20% vs 7% respectivamente) ^{47, 48, 49}

OBJETIVOS

Objetivo primario.

- Identificar si existe relación entre de los niveles sodio séricos bajos al ingreso con un incremento en la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con disfunción diastólica crónica sintomática del ventrículo izquierdo.

Objetivos secundarios.

- Analizar las características demográficas de éstos pacientes.
- Analizar las características clínicas y radiológicas.
- Conocer el número de días de estancia hospitalaria.
- Conocer la frecuencia de eventos adversos durante la hospitalización.
- Identificar la frecuencia de hiponatremia en pacientes con DVI sintomática.

HIPÓTESIS

- **La hipótesis Nula Ho:** No existe correlación de los niveles bajos de sodio al ingreso con un incremento en la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con disfunción diastólica crónica sintomática del ventrículo izquierdo.
- **La Hipótesis Alternativa Hi:** Existe correlación de los niveles bajos de sodio al ingreso con un incremento en la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con disfunción diastólica crónica sintomática del ventrículo izquierdo.

DISEÑO METODOLOGICO

1.- Tipo de Investigación

Se realizó un estudio longitudinal, comparativo, descriptivo y observacional. En donde la información se obtuvo de manera retrospectiva de la base de datos de la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez de la ciudad de México, D.F. en el intervalo comprendido de octubre de 2005 a Junio de 2008; Se incluyo solo a los pacientes con el diagnóstico clínico de IC crónica compensada sintomática cuyo ecocardiograma demostrara la presencia de DVI sistólica o diastólica y se dividieron en 4 grupos en base a la siguientes variables: nivel sérico de sodio al ingreso y al tipo DVI: (**grupo 1** Na < 135 mEq/dl y DVS, **grupo 2** Na > 135 mEq/dl y DVS, **grupo 3** Na < 135 mEq/dl y DVD, **grupo 4** Na > 135 mEq/dl y DVD) y se compararon entre ellos; las características básales de la población fueron descritas como media \pm desviación estándar para variables continuas y como porcentaje (frecuencia) para variables categóricas. Las diferencias entre los grupos fueron analizadas mediante ANOVA para las variables continuas y Chi cuadrada o test exacto de Fisher, para las variables categóricas; el nivel de significancia estadística se considero una $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 13.0.

2.- Selección de la muestra

De un total del 1303 pacientes admitidos con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca se extrajo una cohorte de pacientes ingresados a la UCC con el diagnóstico clínico IC crónica sintomática, debido a que contaban con síntomas de congestión venosa sistémica y/o pulmonar y no se encontraban en estado de choque, así como aquellos pacientes con el diagnóstico de DVD que por demás tuvieran el diagnóstico ecocardiográfico de DVI.

3.- Criterios de Inclusión:

- Pacientes \geq 18 años, con Cardiopatía isquémica y no isquémica con disfunción ventricular izquierda cónica sintomática que cumplan las siguientes características:
 1. Cumplan criterios de Framingham para el diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca y además tengan:
 2. Disfunción ventricular sistólica con FEVI $<$ 50% documentada por ecocardiograma transtorácico y/o:
 3. Disfunción ventricular diastólica (trastornos de la relajación ventricular demostrado con el análisis doppler del flujo transmitral) con FEVI conservada ($>$ 50%)

4.- Criterios de exclusión

- Pacientes quienes desarrollaron insuficiencia cardiaca como complicación intrahospitalaria.
- Pacientes que no han sido evaluada la función ventricular previamente con ecocardiograma transtorácico.
- Pacientes en estado de choque cardiogénico.
- Pacientes quienes no tuvieron una determinación de sodio sérico al ingreso hospitalario.

5.- Definición de la Variables

- **Insuficiencia Cardiaca:** La concepción muy particular de la escuela mexicana de cardiología de éste concepto, es que: se trata de una condición en la que el daño funcional y estructural difuso de la miofibrilla (necrosis, apoptosis, isquemia o inflamación) o bien una sobrecarga hemodinámica excesiva, provoca disminución de la fuerza contráctil del corazón (por lo tanto la FE); y consecuentemente aumentan los volúmenes ventriculares con o sin disminución del gasto cardiaco.²¹
- **La Insuficiencia Cardiaca Aguda:** Anomalía anatómica o funcional grave de presentación brusca que produce una reducción importante del gasto cardiaco, asociado a síntomas de una perfusión inadecuada o congestión aguda del lecho venoso.
- **Insuficiencia cardiaca Crónica:** De presentación gradual que subsigue cuando el paciente sobrevive una lesión aguda en donde intervienen

diversos procesos adaptativos (remodelación cardiovascular y neurohormonal) que permite que el paciente ajuste o tolere las reducciones del gasto cardiaco.

- **Insuficiencia cardiaca descompensada:** Es la incapacidad del corazón para expulsar una cantidad suficiente de sangre que permita mantener una presión arterial adecuada para perfundir de oxígeno a los tejidos del organismo. Esta incapacidad es debida a una ineficiente contracción miocárdica sea por daño intrínseco de la miofibrilla o por sobrecarga hemodinámica excesiva. ²¹
- **Insuficiencia cardiaca compensada:** Es el estado patológico en el cual la función cardiaca se encuentra deprimida, pero el gasto cardiaco se mantiene a expensas de la utilización de mecanismos compensadores. ²¹
- **Diástole:** La palabra diástole proviene del griego *diastellein* (expansión en el espacio) lo cual se refiere al llenado ventricular el cual esta conformado en tres fases: llenado rápido, diastasis, contracción auricular. ²¹
- **Función diastólica:** Es la capacidad del corazón para recibir el retorno venoso y que en el corazón representa el volumen diastólico. Esta función es dependiente de la relajación miocárdica y de la distensibilidad ventricular.

- **Disfunción diastólica:** Se refiere a las alteraciones miocárdicas o extracardiacas que producen impedimento de grado variable al llenado del corazón, que pueden llegar a producir elevación de la presión intraventricular sin aumento del volumen diastólico y que coinciden con una FE normal; que puede producir disnea en ejercicio (latente) o en reposo (manifiesta).²¹
- **Hiponatremia:** Se define como una concentración de sodio en sangre por debajo de 135 mEq/l.

6. Recursos

- **Materiales:** La colección de datos se obtuvieron directamente del expediente físico y electrónico, vaciándose la información en hojas de captura y de estas a su vez fueron vaciadas a una computadora con el programa prediseñado a la necesidades y características de nuestro servicio para resumir, analizar y auxiliar en los cálculos estadísticos (SPSS versión 13). La valoración de la función ventricular se llevo cabo mediante un ecocardiografía transtorácica a través de un sonógrafo de la marca Philips Agilent Sonos 5500. La función sistólica del VI fue valorada con la FE ya sea por método monoplanar o biplanar (simpson modificado) eligiendo el método dependiendo del sustrato etiológico involucrado, ya sea de origen no isquémico o isquémico respectivamente. La función diastólica del ventrículo izquierdo fue valorado mediante el análisis doppler del flujo mitral y venoso pulmonar obteniéndose los siguientes parámetros: Vel. onda E, Vel. Onda A, Relación E/A, Tiempo de relajación isovolumétrica del

ventrículo izquierdo (TRIVI), Tiempo de desaceleración de la onda E (TDA). Vel. de la onda Sistólica, diastólica y onda A reversa del flujo venoso pulmonar. La determinación de los valores séricos del sodio se llevo a cabo de la forma rutinaria por el laboratorio, tomando la muestra de sangre en tubo de ensaye específico para química sanguínea (libre de sustancias y anticoagulantes) que interfieran con el estudio. La concentración de sodio fue determinada en miliequivalentes por litro por método de espectrofotometría.

- **Humanos:** La captura de los datos fue llevada por lo residentes del primer año y supervisada por los residentes de segundo año de cardiología constatando que los datos fueran correctamente y verazmente reportados en la hoja de captura prediseñada para facilitar su vaciado de ésta hoja a la base de datos electrónica de la unidad de cuidados coronarios. Los ecocardiogramas transtóricos fueron realizados por el residente de cuarto año de subespecialidad en rotación en turno por la unidad coronaria y supervisado el estudio sonográfico por el maestro tutor correspondiente. El personal de laboratorio en turno fue el encargado de la toma y procesamiento de las muestras (flebotomista y técnico laboratorista respectivamente).

RESULTADOS

De un total de 799 pacientes que cumplieron con el primer criterio de ingreso se excluyeron 58 pacientes por no contar con ecocardiograma transtorácico, más otros 2 pacientes por no contar con una determinación de sodio sérico al ingreso. De tal forma que el análisis de nuestras variables fueron hechas un total de 739 pacientes, de los cuales 471 (59.8%) pacientes tuvieron el diagnóstico ecocardiográfico de DVS y solo 270 (33.8%) pacientes el de DVD. Respecto a las características demográficas podemos decir que no hubo diferencia en la edad entre los grupos con DVS (grupo 1 y 2) y DVD (grupo 3 y 4). En cuanto al género se observó que la DVD fue mucho más frecuente en el sexo femenino y la DVS en el sexo masculino. En relación a los antecedentes y factores de riesgo cardiovascular la diabetes mellitus tipo 2 prevaleció más en el grupo de pacientes con DVS e hiponatremia (grupo 1), la hipertensión arterial sistémica, CRVC, el ACTP > 1 mes, tabaquismo, el hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, prevaleció con un diferencia mínima en los pacientes con DVS con y sin hiponatremia (grupo 1 y 2); por otra parte los pacientes con DVD (grupo 3 y 4) tuvieron más EPOC; el EVC se observó con mayor frecuencia en pacientes con DVD e hiponatremia (grupo 3). En relación a los síntomas los pacientes con DVD tuvieron una mayor frecuencia de edema y disnea, en cambio los pacientes con DVS tuvieron mayor congestión pulmonar y derrame pleural además de tener un mayor deterioro de su clase funcional (CF NYHA 4) que el resto de los grupos, en cambio no hubo diferencia significativa en la CF NYHA 2 y 3 entre los cuatro grupos. En cuanto a los eventos adversos sucedidos intrahospitalariamente podremos decir que el edema pulmonar fue más frecuente en los pacientes con DVD e hiponatremia sin embargo no hubo

una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos restantes; por mucho hubo una tendencia significativa en la frecuencia de eventos de Taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular en los pacientes con DVS, siendo discretamente mayor en el grupo 1 (Sodio < 135 mEq/L y DVS). La IRA fue más prevalente en los grupos de DVD pero fue predominante en aquellos pacientes que cursaron con sodio < 135 mEq/L. La neumonía intrahospitalaria fue un evento que se dio con mas frecuencia entre los grupos que cursaron con hiponatremia (grupo 1 y 3) siendo el grupo con DVD y Sodio < 135 mEq/L (grupo 3) en el que mayormente predomino. Por otro lado los pacientes con DVD tuvieron mayor necesidad de apoyo con ventilación mecánica y de estos el grupo 3 fue el que lo requirieron mayormente, es decir aquellos con DVD e hiponatremia. Los pacientes con hiponatremia (grupo 1 y 3) duraron más días con apoyo ventilatorio y por mucho fue el grupo 1 (DVS y sodio < 135 mEq/L) el que más tiempo estuvo bajo intubación orotraqueal (7.9 ± 5.5 días). En relación a los días de estancia hospitalaria en la unidad de cuidados coronarios no hubo diferencia importante entre grupos sin embargo hubo una tendencia mayor en los grupos 1 y 3 específicamente en los pacientes con DVS (grupo 1). Las taquicardias supraventriculares paroxísticas tuvieron una presentación significativamente baja entre los cuatro grupos y no hubo diferencia respecto a los signos vitales en los diferentes grupos. Los grupos con hiponatremia (grupo 1 y 3) tuvieron cifras más elevadas de glucosa, BUN, creatinina y potasio en sangre. Los marcadores de inflamación PCR y leucocitotes estuvieron mayormente elevados en los grupos 1 y 3. La frecuencia con que se presento la hiponatremia en pacientes con DVI crónica sintomática fue del 48.9%.

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD

VARIABLE	GPO1 (FE <50%)	GPO2	GPO3	GPO4 (FE >50%)	p
Edad	59.4±15.4	60.74±14.4	58.3±15.3	60.9±15	0.030

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO

VARIABLE	GPO1 (FE <50%)	GPO2	GPO3 (FE >50%)	GPO4	p
Femenino	30.4% (69)	27.6% (67)	70.4% (95)	61.9% (83)	0.074
Masculino	69.6% (158)	72.4% (176)	29.6% (40)	38.1% (51)	0.091

TABLA 3. DISTRIBUCIÓN SEGÚN LOS ANTECEDENTES Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

VARIABLE	GPO1 (FE <50%)	GPO2	GPO3 (FE >50%)	GPO4	p
DM2	31.7% (72)	30.0 % (73)	23.0% (31)	20.1% (27)	0.34
HAS	49.8% (113)	53.5% (130)	34.1% (46)	48.5% (65)	0.011
Dislipidemia	28.6% (65)	32.1% (78)	13.3% (18)	22.4% (30)	0.037
IRC	19.4% (44)	15.2% (37)	17.0% (23)	14.2% (19)	0.142
EPOC	5.7% (13)	10.3% (25)	8.9% (12)	18.7% (25)	0.015
Hipotiroidismo	3.5% (8)	4.1% (10)	0.7% (1)	1.5% (2)	0.497
CRVC	9.3% (21)	11.1% (27)	2.2% (3)	2.2% (3)	0.305
ACTP > 1 mes	14.1% (32)	17.3% (42)	3.7% (5)	3.0% (4)	0.206
EVC	4.8% (11)	6.2% (15)	8.9% (12)	3.0% (4)	0.035
Tabaquismo	9.3% (21)	14% (34)	5.9% (8)	4.5% (6)	0.072

TABLA 4. DISTRIBUCIÓN SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLOGICAS

VARIABLE	GPO1 (FE <50%)	GPO2	GPO3 (FE >50%)	GPO4	p
Disnea	81.5% (185)	79.4% (193)	90.4% (122)	82.1% (110)	0.036
Edema	42.7% (97)	28.4 (69)	52.6% (71)	41.0%(55)	0.001
CF NYHA 2	30.4% (68)	50.4% (121)	36.1% (48)	47.% (63)	0.000
CF NYHA 3	56.3% (126)	42.5% (102)	55.6% (74)	46.2% (61)	0.000
CF NYHA 4	12.1% (27)	6.7% (16)	8.3% (11)	3.8% (5)	0.000
Congestión Pulmonar	78.4% (178)	79.4% (193)	71.9% (97)	76.1%(102)	0.255
Derrame pleural	24.7%(56)	14.0%(34)	25.2%(34)	17.9% (24)	0.002

TABLA 5. DISTRIBUCIÓN POR FRECUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS INTRAHOSPITALARIOS

VARIABLE	GPO1 (FE <50%)	GPO2	GPO3 (FE >50%)	GPO4	p
Edema Pulmonar	4.0% (9)	4.1% (10)	5.9% (8)	4.5% (6)	0.398
TV/FV	12.3% (29)	11.9% (28)	4.4% (6)	3.7% (5)	0.503
ACFA/Flutter Atrial	1.8% (4)	4.9% (12)	4.4% (6)	4.5 (6)	0.048
IRA	10.6% (24)	5.8% (14)	17.8% (24)	9.0 (12)	0.025
TSVP	0.9% (2)	1.2% (3)	0.7% (1)	1.5% (2)	0.497
Neumonía nosocomial	4.4% (10)	2.1% (5)	8.1% (11)	2.2% (3)	0.026
Necesidad Ventilación Mecánica	11.5% (26)	9.5% (23)	23% (31)	11.9% (16)	0.013
Días de estancia UCC	6.2±1	5.9±1	6.0±1	5±1	0.364
Días de ventilación	7.9±5.5	5.7±3.5	6.4±3	6.1±4.5	0.815

TABLA 6. DISTRIBUCIÓN SEGÚN LOS SIGNOS VITALES

VARIABLE	GPO1 (FE <50%)	GPO2	GPO3 (FE >50%)	GPO4	p
P. Sistólica	111±23	124±20	110±25	163±45	0.111
P. Diastólica	67±15	73±18	67±16	74±17	0.000
F. Cardíaca	90±28	87±27	90±30	87±30	0.190
F. Respiratoria	22±7	21±6	21±6	21±9	0.348

TABLA 7. DISTRIBUCIÓN SEGÚN LOS LABORATORIOS

VARIABLE	GPO1 (FE <50%)	GPO2	GPO3 (FE >50%)	GPO4	p
Glucosa	196±51	129±37	177±41	127±55	0.044
BUN	39.7±29.4	27.33±19.2	40.6±29.6	29.1±21.9	0.000
Creatinina	3.3±3.3	1.5±1.6	2.8±10.2	1.5±1.5	0.028
Hemoglobina	13.5±2.5	14.3±2.0	13.1±3.6	13.9±2.5	0.001
Potasio	5.8±0.7	4.5±3.0	5.7±2.1	4.5±2.8	0.001

TABLA 8. MARCADORES DE INFLAMACION Y FRACCIÓN DE EXPULSIÓN POR ECOCARDIOGRAFÍA

VARIABLE	GPO1 (FE <50%)	GPO2	GPO3 (FE >50%)	GPO4	p
PCR	53.9±67.9	27.03±40.4	52.4 ±65.8	30± 48.6	0.000
Leucocitos	10,0±4,5	9,2±5	10,0±5	9,2±4	0.031
FEVI %	31.8 ± 9	33.4 ±8.5	60.14 ± 6.7	59.3 ± 6.7	0.046

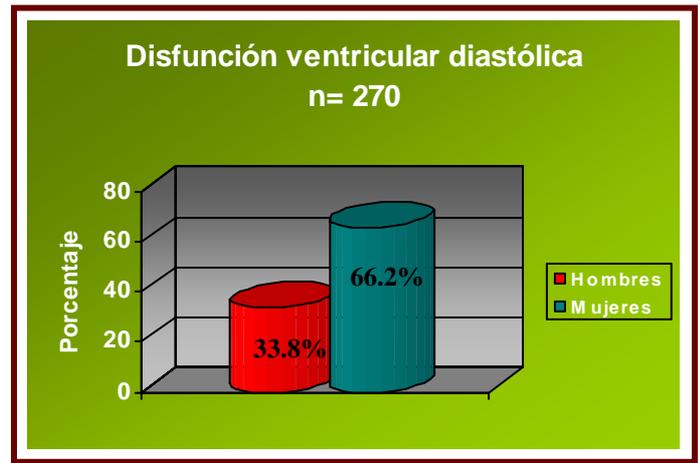
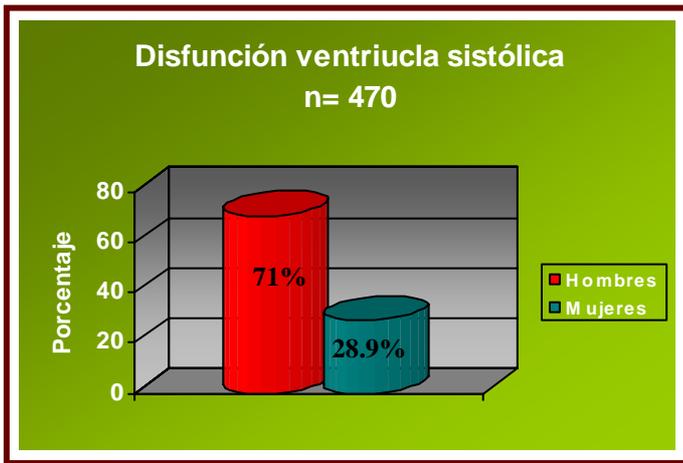


Fig. 1 Distribución de género según la función ventricular

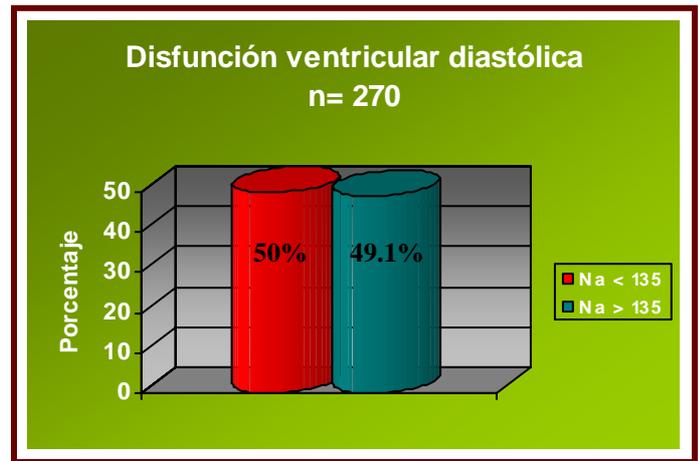
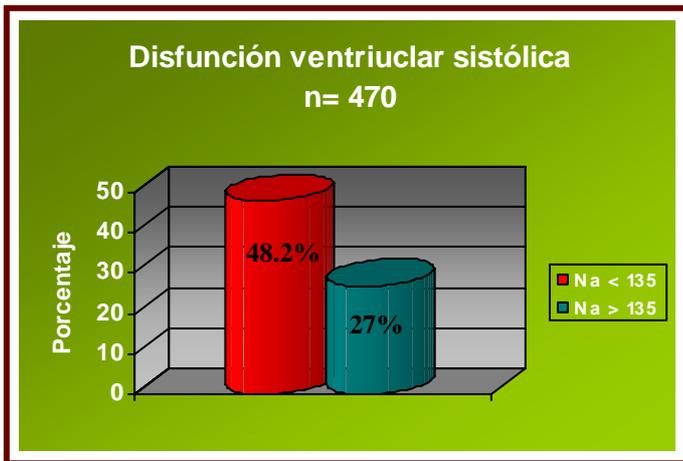


Fig. 2 Frecuencia de hiponatremia según la función ventricular

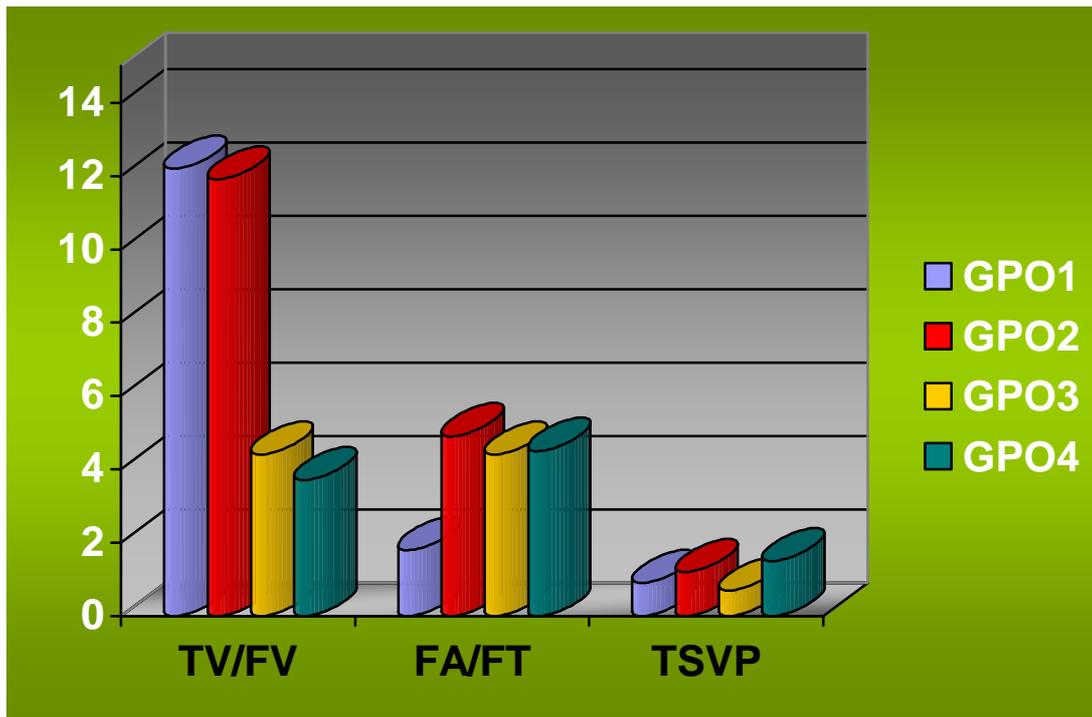


Fig. 3 Frecuencia de eventos adversos durante la hospitalización

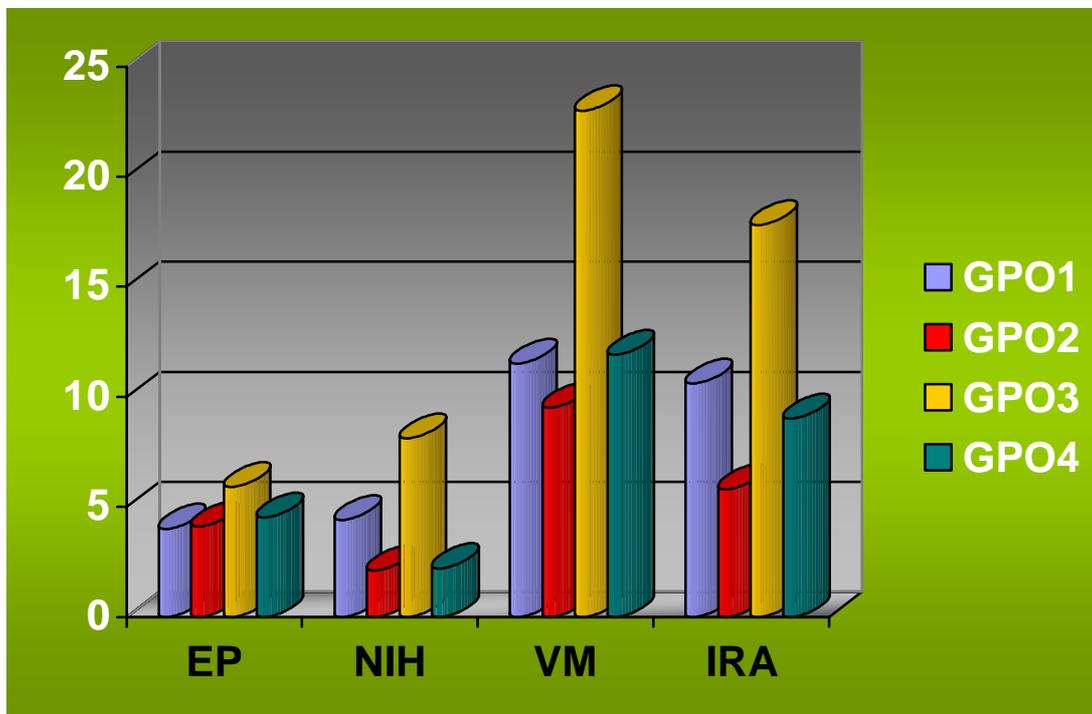
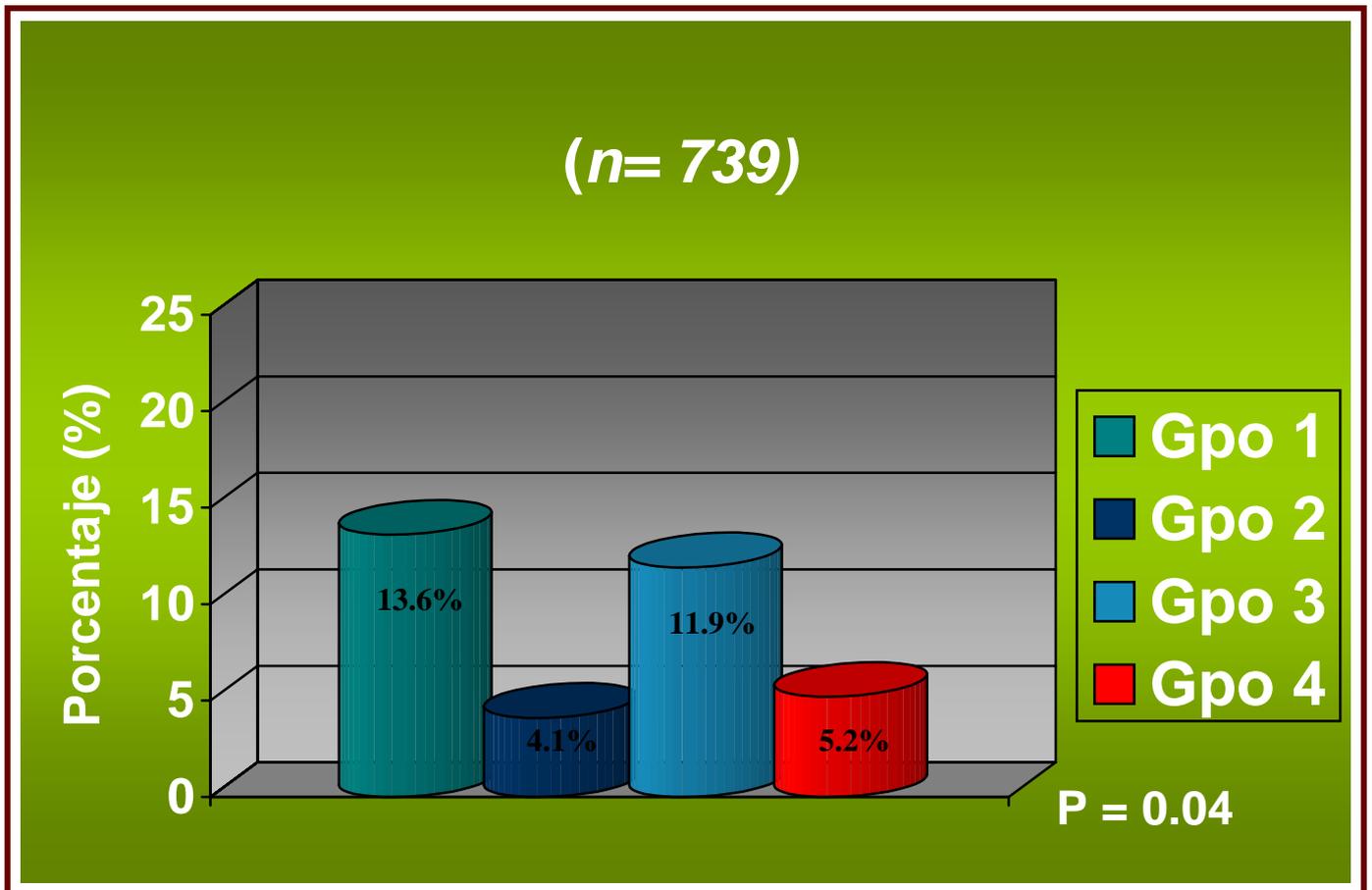


Fig. 4 Frecuencia de eventos adversos durante la hospitalización

Correlación de los niveles de sodio sérico al ingreso con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con DVI y síntomas de IC.



DISCUSIÓN

Varios estudios contemporáneos han intentado identificar predictores de mortalidad que puedan influir en la toma de decisiones de estos pacientes. El presente análisis conducido de una manera simple identifica un riesgo sustancial de muerte y eventos adversos en los pacientes con DVD crónica sintomática e hiponatremia. A diferencia de los pacientes con DVS en donde la relación de hiponatremia y mortalidad está ampliamente descrita así como de la fisiopatogénia de dicha relación, en el paciente con DVD esta misma relación está explicada por otros mecanismos y aun menos estudiada.

Algunos autores consideran que DVD debería ser considerada como alteración funcional del corazón diferente a la insuficiencia cardíaca, dicha aseveración esta basada fundamentalmente en las siguientes diferencias:²¹

- Dado a que la DVD mantiene una adecuada FE y un gasto cardiaco normal y por lo tanto no activa el sistema neurohormonal, la mortalidad en la DVD suele ser menor que la IC.
- La presión intraventricular del VI en la DVD es explicada por un mecanismo distinto a la IC, ya que en la primera debido a que existe una restricción al llenado ventricular el volumen telediastólico se encuentra normal o incluso reducido, mecanismo opuesto en la IC en donde el volumen se encuentra más bien elevado por dilatación ventricular, mecanismo por el cual se mantiene el gasto cardiaco.
- Debido a que la fisiopatología es completamente distinta el tratamiento que suele ser útil para disminuir la mortalidad en la IC no lo es para DVD.

Respecto a la mortalidad reportada en la literatura mundial en el paciente con DVD existe un espectro muy amplio que va de una mortalidad tan baja como del 1.3% hasta el 40%, y ello es debido a que existe cierta discrepancia en cuanto a la terminología y como resultado de conceptos poco claros entre la DVD y la IC diastólica. Una explicación de los hallazgos de éste estudio respecto a la similitud que existe en cuanto a la mortalidad entre los grupos, es que la activación del sistema nervioso simpático y el sistema de péptidos natriuréticos ocurre también en pacientes con FE conservada y síntomas similares a la IC. La activación de otros mecanismos contra reguladores tales como renina, angiotensina, aldosterona, endotelina todo parece indicar que se mantienen estables en aquellos pacientes con FE conservada, según algunos estudios.⁶² Otra consideración que habrá que tomar en cuenta como parte de la explicación de éste fenómeno es que a pesar que el paciente con DVD y síntomas similares de IC por definición tienen una FE normal, sin embargo algunos estudios han informado que algunos índices de contractilidad medidos por ecocardiografía doppler se encuentran disminuidos en una etapa preclínica. Por otro lado algunos estudios apoyan todo lo contrario al no encontrar índices de contractilidad disminuidos (excursión sistólica del plano valvular mitral modo M, velocidad sistólica del plano valvular mitral por doppler tisular (IDT), índice de función miocárdica (IFM), estrés sistólico parietal, dp/dt, velocidades de contracción miocárdica regional por IDT), en pacientes con IC y FE supuesta normal, aunque sutiles estos cambios en la función sistólica de éstos pacientes “existe”, sin embargo hasta la fecha no se ha podido dilucidar el papel que desempeñan en la fisiopatogénia de la IC y DVD.^{63, 64, 65, 66} Por otro parte mucha de la discusión se ha centrado en la Función ventricular, habrá que

tomar en cuenta también que la función auricular juega un papel importante en la patofisiología debido a que hay un incremento del volumen de la aurícula izquierda y la función diastólica y sistólica de la aurícula izquierda también están alteradas, todo ello condiciona a un llenado ventricular limitado sumado a la restricción del llenado ventricular por la misma DVD en donde se requiere de alguna forma una función atrial íntegra para favorecer el llenado ventricular.⁶⁷ De tal forma que podemos concluir que la dilatación auricular y la disfunción de la misma contribuye considerablemente a la fisiopatología del paciente con DVD crónica y síntomas similares a los de la IC. Si bien es cierto que para el paciente con diagnóstico de IC crónica compensada sintomática la hiponatremia ha sido un marcador de mortalidad, éste estudio apoya de alguna manera que también lo es para aquel paciente con DVD crónica sintomática. También podemos argumentar que pesar de un comportamiento similar en cuanto a mortalidad, la DVD tiene diferencias distintivas que apoyan a la hipótesis de que la DVD es una entidad clínica distinta a la IC. Sin embargo habrá que tomar en cuenta que algunas características demográficas como la edad, (mayor edad en DVD), comorbilidades como el EPOC y los eventos intrahospitalarios (neumonía intrahospitalaria, necesidad de ventilación mecánica y la misma insuficiencia renal) pudieran explicar mayor mortalidad en el paciente con DVD y por tanto resultar semejante a la IC.

De manera breve comentaremos algunas particularidades distintivas en nuestra población. En éste análisis en particular la DVD se presentó en un 33.8% menor a la reportada en otras poblaciones (50-55%). A diferencia de otras poblaciones nuestros pacientes con DVD tuvieron el antecedente de HAS en la misma proporción que aquellos con DVS y durante su internamiento

mantuvieron una presión media similar entre ambos, condición distinta a otras poblaciones en donde el paciente que tiene DVD tiene a ser más hipertenso.

Implicaciones pronósticas: La confusión entre IC y DVD ha sido tal que ha alcanzado aquellos artículos que pretenden dilucidar el pronóstico de la IC con función sistólica preservada en donde la mortalidad referida en la literatura para la supuesta insuficiencia cardíaca diastólica es errática y cuando se intenta llegar a una conclusión, son tan disímboles los resultados que los autores solo mencionan vaguedades e intentan concluir que ambas entidades tienen una mortalidad similar; forzosamente quieren aumentar la mortalidad en la DVD analizándola en octogenarios en quienes la mortalidad general (no necesariamente por disfunción diastólica) es mayor ya que cuando se cuantifica la FE en aquellos que tienen IC ($FE < 50\%$) tienen una mayor mortalidad de aquellos otros que la tienen normal. En particular en éste estudio si bien no hay diferencias en relación a la edad que justifique la una mortalidad similar si lo son en cuanto a sus precedentes comorbidos y eventos adversos hospitalarios que hace que se igualen.

CONCLUSIONES

Los niveles de sodio sérico bajos al ingreso en pacientes con disfunción ventricular diastólica sintomática se relacionan con una mayor mortalidad intrahospitalaria del 11.9% (6.7% más que los pacientes con DVD que no tuvieron hiponatremia); No hubo una diferencia significativa entre la DVD y la DVS con hiponatremia, tan solo del 1.8% respecto a la mortalidad hospitalaria, sin tomar en cuenta factores comorbidos. Los pacientes con DVD con hiponatremia tuvieron una incidencia mayor de eventos intrahospitalarios tales como edema pulmonar, insuficiencia renal aguda, neumonía nosocomial, requirieron de asistencia ventilatoria y permanecieron con un mayor número de días de estancia intrahospitalaria, que explicarían una mortalidad similar a la de la IC. El 48% de los pacientes con DVD crónica sintomática tuvieron hiponatremia y ésta predominó más en los pacientes del género femenino.

REFERENCIAS

1. - HO KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D: The epidemiology of Heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:6A-13A.
- 2.- Cleland JG, Khand A, Clark A: The heart failure Epidemia Exactly how big is it? *Eur Heart J.* 2001; 22:623-26.
- 3.- American Heart Association: 2001 Heart and stroke statcal Update. Dallas American Heart Association.2000;19-21, 31.
- 4.- O' Connell JB, Bristol MR, Economic impact of Heart failure in the united states: Time to a different approach. *J Heart Lung Transplant:* 1994;13:S107-12.
- 5.- Koelling TM, Chen RS, Lubwana RN, Litalien GJ, Tagle KA, The expanding national burden of heart failure in the united sates: the influence of heart failure in women. *Am Heart J.* 2004, 147:74-8.
- 6.- Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ, Economics of chronic Heart failure. *Eur Heart Fail.* 2001;3:283-91.
- 7.- Massie BM, Shah NB: Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J.* 1997;133:703-12.
- 8.- Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al: The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart Failure J.* 2001; 22:1318-27.
- 9.- Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More malignant than cancer. Five year survival following a first admission for heart failure. *Eur Heart Failure J,* 2001: 3:315:-22.
- 10.- HO KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival alter the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study Subjets. *Circulation* 1993; 88:107-15.
- 11.- Cowie MR, Word DA, Coats AJ, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: A population based study. *Heart* 2000; 83: 505-10.
- 12.- Uretsky BF, Sheahan RG, Primary prevention of sudden cardiac death in the heart failure. Will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1589-97.
- 13.- Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D: Prevalence clinical features and prognosis of diastolic Heart failure: An epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26:1565-74.

- 14.- Navarro J, I Consenso Nacional de la Insuficiencia cardiaca. *Rev. Mex Cardiol* 2000; 11(2): 222-23.
- 15.- Krumholz HM, Chen J, Murillo JE, et al. Admission to hospitals with on site cardiac catheterizations facilities: Impact on long term costs and outcomes. *Circulation* 1998; 98:2010-6.
- 16.- Solis A, Jerjes-Sánchez C, Archondo T. Perfil de riesgo y supervivencia cardiaca por disfunción sistólica, estudio prospectivo con seguimiento a cuatro años. *Arch Cardiol Mex.* 2003; 73:197-204.
- 17.- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al: Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355:251.
18. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al: Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002; 288:2144.
19. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, et al: Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 112:437.
- 20.- Lower Serum Sodium Is Associated With Increased Short-Term Mortality in Hospitalized Patients With Worsening Heart Failure: Results From the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study . *Circulation* 2005; 111(19): 2454 - 2460.
- 21.- Guadalajara JF, Entendiendo la insuficiencia cardiaca. *Arch Cardiol Mex* 2006;76 Numero 4. 437-441.
- 22.- LS Lilly, VJ Dzau, GH Williams, L Rydstedt, and NK Hollenberg Hyponatremia in congestive heart failure: implications for neurohumoral activation and responses to orthostasis *J. Clin. Endocrinol. Metab*, Nov 1984; 59: 924 – 930.
- 23.- ADHERE Scientific Advisory Committee: Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE®) Core Module Q1 2006 Final Cumulative National Benchmark Report: Scios, Inc.; July 2006.
24. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett Jr JC, et al: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194
- 25.- Mann DL. Mechanisms and models in Heart failure: a combinatorial approach. *Circulation.* 1999;100:999-1008.
- 26.- Martínez SC, Insuficiencia cardiaca, de la epidemiología a su tratamiento. Intersistemas, primera ed. 2008.

- 27.- Barandt RR, Wright , Redfield MM, Atrial natriuretic peptide in heart failure J Am Coll Cardiol 1993; 22 (suppl A): 86 -92.
- 28.- Dzau VJ, Colucci WS, Hollemberg NK, Williams GH: Relation of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System to clinical State in congestive heart failure. Circulation 1998; 63:645:651.
- 29.- The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the cooperative North Scandinavian Enalapril survival group. N Engl J Med. 1987; 316:1429-35.
- 30.- Bangdiwala SI, Weiner DH, Bourassa MG et. al. Studies of the left ventricular dysfunction (SOLVD) Registry: rationale, design, methods and description of baseline characteristics. Am J Cardiol. 1992; 70:347-53.
- 31.- Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O, et al: Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:227-234.
- 32 Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al: Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1797-1804.
- 33.- Chi-Ming W, Heublein DM, Perrella MA. Natriuretic peptide system in human heart failure. Circulation 1993;88:1004-9.
- 34.- Wang TJ, Larson MG, Levy D. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med 2004; 350:655-63.
- 35.- Berger R, Huelsman M, Stecker et. al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. Circulation. 2002; 105:2391-6.
- 36.- Thomas JA, Marks BH, Plasma norepinephrine in congestive heart failure. Am J Car. 1978;41:233-43.
- 37.- Maisel AS, Krishnaswamy P, Richard M. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002; 347:161-7.
- 38.- Muller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. N Engl J Med. 2004; 350:647-54.
- 39.- Kazanegra R, Cheng V, García A et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure. J Cardiac Failure. 2001;7:21-9.
- 40.- Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide concentrations. Lancet. 2000; 355:1126-30.

- 41.-Rivera M, Cortés R, Mora V. NT-pro BNP y desplazamiento del plano auriculoventricular. Relación e implicaciones diagnósticas. Rev Esp Cardiol. 2003; 24;1710-18.
- 42.- Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Visioli O. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive Heart failure. Eur Heart J. 1998;19:45-51.
- 43.- Vantrimport P, Rouleau JL, Ciampi A, Harel F, et. al. Two year time course and significance of neurohumoral activation in the survival and ventricular enlargement (SAVE study). Eur Heart J. 1998;19:1552-63.
- 44.- Benedict CR, Francis GS, Shelton B, Jhonstone DE, Prognostic significance of plasma norepinefrina in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction SOLVD investigator. Circulation 1996;94:690-7.
- 45.- Levin E, Gardner D, Samson W. Natriuretic peptides N Engl J Med 1998; 339(5):321-8.
- 46.- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE, Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med 2006; 119: S30-S35.
- 47.- Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr. et. al. Short term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial, JAMA 2002; 287 (12) 1541-1547.
- 48.- Gheorghiade M; Gattis WA; O'Connor CM; Effects of Tolvaptan, a Vasopressin Antagonist, in Patients Hospitalized With Worsening Heart Failure: A Randomized Controlled Trial JAMA, April 28, 2004; 291: 1963 - 1971
- 49.- Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et. al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry Eur. Heart J.2007; 28: 980 - 988
50. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. Circulation 1986;73:257-267.
- 51.- Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. JAMA 2003;290:2581-2587.
- 52.- Lilly LS, Dzau VJ, Williams GH. Hyponatremia in congestive heart failure: implications for neurohormonal activation and responses to orthostasis. J Clin Endocrinol Metab 1984;59:924-930.

- 53.- Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987;31:1402–1415.
- 54.- Klein L, O' Connor CM, Leimberger JD, Gattis-Stough, Pina IL, Felker GM, Adams KF Jr, Califf RM, Gheorghiade M. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation* 2005;111:2454–2460.
- 55.- Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, Cuffe MS, Massie BM, Adams KF Jr, Gheorghiade M, O'Connor CM. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004;10:460–466.
- 56.- Shah MR, O'Connor CM, Sopko G, et al. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE): design and rationale. *Am Heart J*. 2001;141(4):528-535.
- 57.- Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*. 2005;294(13):1625-1633.
- 58.- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(8):577-585.
- 59.- Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol*. 1979;236(4):F321-F332.
- 60.- Cohn JN, Levine TB, Francis GS, Goldsmith S. Neurohumoral control mechanisms in congestive heart failure. *Am Heart J*. 1981;102(3, pt 2):509-514.
- 61.- Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci*. 2000;319(1):10-24.
- 62.- Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al: Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002; 288:2144.
63. Yip G, Wang M, Zhang Y, et al: Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: Time for a redefinition?. *Heart* 2002; 87:121.
64. Yu CM, Lin H, Yang H, et al: Progression of systolic abnormalities in patients with “isolated” diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105:1195.

65. Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH: Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: With emphasis on regional systolic function. *Circulation* 2006; 113:296.

66. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, et al: Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 111:2306

67.- Maurer MS, King DL, El-Khoury Rumbarger L, et al: Left heart failure with a normal ejection fraction: Identification of different pathophysiologic mechanisms. *J Card Fail* 2005; 11:177.

68.- Guadalajara JF, ¿Existe la insuficiencia cardiaca diastólica?. *Arch Cardiol Mex* 2003;73 Numero 4. 291-300.